

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

На правах рукописи

Герасименко Дмитрий Алексеевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБОСТРЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

3.2.4. Медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Шпагин Илья Семенович

Новосибирск – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ. ....                                                                                                                                                                                                                          | 5  |
| ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПЫЛИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....                                                                                                                             | 16 |
| 1.1 Причинно-следственные и клинические аспекты хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей. . .                                                                                                     | 16 |
| 1.2 Клеточно-молекулярные и метаболические аспекты хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей. . .                                                                                                  | 18 |
| 1.3 Обострения хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. ....                                                                                                                | 23 |
| 1.4 Нутритивно-метаболические изменения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, развившейся вследствие воздействия промышленных аэрозолей. ....                                                                        | 26 |
| 1.5 Современные подходы к лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких. ....                                                                                                                                         | 28 |
| ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....                                                                                                                                                        | 33 |
| 2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных. ....                                                                                                                                                                       | 33 |
| 2.2 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда. ....                                                                                                                                                                          | 37 |
| 2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. .                                                                                                                                                                 | 42 |
| 2.4 Методы статистического анализа. ....                                                                                                                                                                                                | 46 |
| ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, РАЗВИВШЕЙСЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ В СРАВНЕНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ. .... | 49 |
| 3.1 Клиническая симптоматика при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. ....                                                                                   | 49 |

|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2 Состояние функции легких при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. ....                                                                  | 55  |
| 3.3 Состояние гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли и табакокурения. .... | 64  |
| 3.4 Нутритивные и метаболические показатели обострения хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей. . .                                                                             | 68  |
| Резюме по главе. ....                                                                                                                                                                                                  | 72  |
| ГЛАВА 4 МАРКЕРЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ. ....                                                                                   | 74  |
| 4.1 Маркеры системного воспаления при обострении хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей. . .                                                                                   | 74  |
| 4.2 Маркеры фиброза при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. . . .                                                                          | 78  |
| 4.3 Молекулярные маркеры и клинико-функциональные параметры при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. ....                                   | 81  |
| 4.4 Межсистемный регрессионный анализ клинико-функциональных и клинико-лабораторных показателей у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли. ....                           | 94  |
| 4.5 Дополнительные критерии диагностики клинико-функциональных и клинико-лабораторных нарушений при обострении хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли. ....                                      | 99  |
| Резюме по главе. ....                                                                                                                                                                                                  | 100 |
| ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ....                                                                                                                                                                                | 103 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....                                                                                                                                                                                                       | 116 |
| ВЫВОДЫ. ....                                                                                                                                                                                                           | 120 |

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....                | 122 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. .... | 123 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....                        | 126 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....         | 150 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Профессиональные заболевания являются значимой проблемой клиники медицины труда. Кроме того, в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов увеличивается риск развития других хронических неинфекционных заболеваний и происходит их патоморфоз [68; 82; 130]. Поэтому для диагностики, прогнозирования, определения терапевтической стратегии при развитии заболевания в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов только экстраполяции данных, полученных при исследовании общей популяции, недостаточно. Необходимы исследования особенностей возникновения и развития патологии у этой категории больных.

Промышленный аэрозоль – один из наиболее распространенных факторов риска здоровью работающих в России. В силу того, что легкие – это физиологический барьер, препятствующий повреждающему влиянию неблагоприятных условий внешней среды, воздействие пылей и жидкостных аэрозолей в первую очередь способствует развитию респираторной патологии [26; 87]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – неуклонно прогрессирующее заболевание бронхолегочной системы. В его основе лежит необратимое ремоделирование основных анатомических структур и нарушение функции дыхательных путей и легких. Эта патология снижает трудовые ресурсы, так как вносит весомый вклад в инвалидизацию и смертность населения трудоспособного возраста [155]. По результатам эпидемиологических исследований, prevalence ХОБЛ в мире равняется 11,4 % [156], в России – 15,3 % популяции [127]. В целом ХОБЛ – это 5,72 % всех случаев смерти от хронических неинфекционных заболеваний [26; 155]. Наличие профессионального фактора увеличивает риск смерти от ХОБЛ на 13 % [68].

Необратимое и прогрессирующее ремоделирование и нарушение функции бронхолегочной системы вследствие ХОБЛ определяет риск потери трудоспособности [87; 157].

Промышленные аэрозоли являются доказанными и наиболее распространенными этиологическими факторами ХОБЛ [87; 132]. Таким образом, профессиональная ХОБЛ формируется в результате патологического взаимодействия барьерного органа (бронхолегочной системы) и неблагоприятных внешних факторов [80]. Риск развития и тяжесть ХОБЛ от воздействия производственных факторов увеличиваются при нарастании дозы поллютанта и длительности контакта, при этом, особенности воспалительной реакции зависят и от генетически обусловленной реактивности организма.

Предикторами плохой выживаемости пациентов с ХОБЛ считаются степень выраженности бронхиальной обструкции, системное воспаление, нарушение пищевого статуса, снижение толерантности к физической нагрузке, частота и тяжесть обострений и наличие легочной гипертензии [5; 174].

Обострение ХОБЛ в настоящее время рассматривают как один из основных механизмов прогрессирования заболевания [34]. Обострение ХОБЛ представляет собой острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [157].

Во время обострения резко снижается качество жизни и существенно возрастают риски фатальных для пациента событий со стороны других органов и систем. При этом в условиях обострения некоторые из адипоцитокинов усугубляют системное воспаление, гипоксию, способствуют нарушению чувствительности периферических тканей к инсулину [37]. Хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями – неблагоприятный фенотип, ассоциированный с повышением риска смерти больных, снижением функции легких, качества жизни, системными проявлениями ХОБЛ, сердечно-сосудистыми коморбидными заболеваниями [171]. Обострения ХОБЛ увеличивают число случаев временной нетрудоспособности, а в случаях презентеизма – снижают производительность труда и увеличивают риск производственного травматизма [68]. В настоящее время профилактика обострений признана одной из приоритетных задач лечения ХОБЛ [34; 157].

Хроническая обструктивная болезнь легких это заболевание, которое можно предотвратить и лечить [132]. Современные возможности терапии ХОБЛ: контроль симптомов, замедление прогрессирования ограничения воздушного потока и снижение риска обострений [2; 198]. Наиболее надежным известным предиктором обострения ХОБЛ является история обострений в предыдущий год. Известно также, что загрязнение воздуха взаимосвязано с увеличением частоты и тяжести обострений ХОБЛ [13]. Однако клинические, функциональные, рентгенологические особенности, клеточно-молекулярные механизмы обострения фенотипа профессиональной ХОБЛ изучены недостаточно, что определяет актуальность исследования. Знание отличительных особенностей обострения профессиональной ХОБЛ позволит оптимизировать диагностику и профилактику, определить пути совершенствования терапии, установить новые прогностические маркеры, что актуально с точки зрения клинической практики.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Доказана этиологическая роль промышленных пылей в развитии профессиональной ХОБЛ [68; 82; 87; 130; 132]. Влияние производственного этиологического фактора на тяжесть обострения профессиональной ХОБЛ все еще изучено недостаточно.

Закономерность более тяжелого течения ХОБЛ при условии контакта с производственными аэрозолями доказана в организованной популяции больных [26; 80; 87; 171]. Описано изменение клинико-функциональных проявлений ХОБЛ в условиях контакта с промышленной пылью [95; 136; 196], особенности исходов заболеваний [3; 4; 200], установлен ряд диагностических и прогностических маркеров [98; 109; 201]. Для профессионального заболевания неизвестны особенности течения в условиях обострения ХОБЛ.

Известно, что при прогрессировании ХОБЛ воспалительный процесс формируют реакции неспецифического иммунного ответа, тогда как клеточно-молекулярные механизмы воспаления включают и специфический иммунный ответ [92; 107; 163]. Прогрессирование профессиональной ХОБЛ от

воздействия промышленных пылей увеличивается при нарастании дозы поллютанта и длительности контакта, при этом тяжесть обострения заболевания определяется клинико-функциональными и клеточно-молекулярными особенностями болезни [159; 161; 192]. Таким образом, необходимо продолжить научный поиск диагностических маркеров обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных пылей.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей.

### **Задачи исследования**

1. Изучить санитарно-гигиенические, клинические, функциональные и нутритивные показатели обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей.
2. Исследовать клеточно-молекулярные и метаболические механизмы обострения хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей.
3. Изучить межсистемные взаимосвязи клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, нутритивно-метаболических, клеточно-молекулярных показателей профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условии обострения и разработать дополнительные маркеры диагностики.

### **Научная новизна**

Впервые на основании комплексного исследования клинико-функциональных и клеточно-молекулярных показателей выявлены особенности обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия производственных пылей. Оптимизирована диагностика хронической обструктивной болезни легких у

пациентов, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

Показано преобладание тяжелой одышки при сухом нетяжелом кашле в течение дня, незначительное ограничение физической нагрузки при обострении профессиональной ХОБЛ с формированием в последующем тяжелой бронхообструкции.

При этом в отличии ХОБЛ от табакокурения статистически достоверно выше показатели эмфиземы и легочной гиперинфляции (ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ и доля остаточного объема в общей емкости легких).

Для пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия промышленных пылей характерны более значимые нарушения гемодинамики малого круга с развитием изменений структуры правого желудочка и его диастолической дисфункции.

У пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных пылей зафиксировано увеличение средних значений нормированной по росту жировой массы, нарастание содержания внеклеточной жидкости при снижении показателей АКМ% и фазового угла, снижение фракции преальбумина, увеличение уровней свободного лептина и резистина, при минимальных концентрациях лептин-связывающего рецептора.

При обострении ХОБЛ в условиях воздействия промышленных пылей в период обострения, требующих госпитализации, в системной циркуляции выявлены статистически достоверные повышения уровней провоспалительных, профиброзных факторов- IL-6, MCP-1, TF, MIP-1  $\beta$ , FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGF $\beta$ 1 в отличие от группы ХОБЛ от табакокурения.

У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия промышленных пылей определены достоверные прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с показателями ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ при сильных обратных корреляциях с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ, DLco, регрессионный анализ показал значимое влияние неорганической пыли на концентрации в сыворотке проколлагена 3 и эотаксина.

Научно обоснованы маркёры ранней диагностики обострения профессиональной ХОБЛ, каковыми явились показатели остаточного объема

легких, остаточной емкости легких и их соотношение; отношение объема форсированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких, DLco, АКМ%, СДЛА, ЛСС, IVRT, индекс Tei, адипонектин, резистин, лептин-связанный рецептор, интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, PNP, гиалуроновая кислота, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста  $\beta$  1.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в исследовании данные о межсистемных взаимосвязях санитарно-гигиенических, клинических, функциональных, нутритивно-метаболических и клеточно-молекулярных показателей позволили научно обосновать особый фенотип обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных пылей.

Определены дополнительные диагностические маркёры обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных пылей, к которым следует отнести показатели остаточного объема легких, остаточной емкости легких и их соотношения; отношение объема форсированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких, интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, проколлаген 3, гиалуроновая кислота, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста  $\beta$  1.

Разработаны алгоритмы распределения пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленной пыли в группы риска тяжелого обострения, при наличии увеличения показателей остаточного объема легких, остаточной емкости легких, их соотношения; повышения уровней MIP-1  $\beta$ , MCP 1, IL-6, TF, активностью факторов фиброза – FGF 2, TGF $\beta$ 1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

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

Методология диссертационного исследования основана на системном подходе и направлена на связь производственной среды и здоровья рабочих.

Полученные в исследовании данные о межсистемных взаимосвязях санитарно-гигиенических, клинических, функциональных, нутритивно-метаболических и клеточно-молекулярных показателей позволили научно обосновать особый фенотип обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных пылей. Методологические принципы исследования согласуются с работами отечественных и зарубежных авторов в области изучения ассоциативных взаимоотношений между клинико-функциональными и клеточно-молекулярными элементами профессиональной респираторной патологии в период обострения. Для решения задач исследования было проведено комплексное клинико-гигиеническое исследование с применением клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных пылей характеризуется выраженным сухим кашлем, тяжелой одышкой, повышением параметров бодиплетизмографии (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) при средней тяжести ограничения воздушного потока, снижением  $DL_{CO}$  и  $DL_{CO}/V_a$ , высокими значениями СДЛА и ЛСС, нарастанием содержания внеклеточной жидкости при снижении показателей АКМ% и фазового угла.
2. Обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных пылей отличаются повышенными уровнями IL-6, MCP-1, TF, MIP-1  $\beta$ , FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGF $\beta$ 1, при уменьшении концентрации фракции преальбумина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора и нарастании резистина и свободного лептина.
3. Клинико-функциональными диагностическими критериями развития обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных пылей являются оценка одышки по mMRC,

ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ; ОФВ1/ФЖЕЛ, DLco%, DLco/Va%, АКМ%, СДЛА, ЛСС, IVRT, индекс Tei, адипонектин, резистин, лептин-связывающий рецептор, IL-6, MCP-1, TF, эотаксин, P3NP, гиалуроновая кислота, FGF 2, TGFβ1.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждена достаточным объемом выборки (241 больной ХОБЛ, 119 – условно здоровых лиц без риска профессиональных заболеваний), использованием современных гигиенических, клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационного исследования, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 14-м Российском национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Санкт-Петербург, 2017); 27-м национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда (Новосибирск, 2019); 7-м Всероссийском Съезде терапевтов (Новосибирск, 2020); Всероссийском конгрессе «Профилактика социально значимых заболеваний» (Новосибирск, 2020); 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Роль первичной медицинской профилактики в укреплении общественного здоровья» (Новосибирск, 2020); Всероссийской научно-практической конференции по программам инноваций в области медицины труда (Новосибирск, 2021); 12-й Российской научно-практической конференции «Авиценна-2021» (Новосибирск, 2021); Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные подходы в лечении внутренних болезней – новые клинические рекомендации» (Новосибирск, 2022); 7-м Всероссийском Съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2022);

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровая среда» (Уфа, 2022); 8-м Всероссийском Съезде терапевтов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2022); 13-й Всероссийской научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых учённых «Авиценна-2022» (Новосибирск, 2022); 6-м Съезде терапевтов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2018); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Первичная медико-санитарная помощь – проблемы, решения, достижения» (Якутск, 2022); Научно-практический форум Карачинские чтения (НСО, к. п. Озеро Карачи, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8. Исследование клеточно-молекулярных биомеханизмов профессиональной ХОБЛ поддержано Российским фондом фундаментальных исследований и Министерством образования, науки и инновационной политики Новосибирской области, научный проект № 17–44–540009 р\_а «Особенности патогенетических механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких в зависимости от эколого-производственного фактора риска».

### **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 «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлинического отделения, отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2 (г. Новосибирск), пульмонологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», используются в работе ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 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 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science, PubMed.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 201 источником, из которых 111 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 4 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Весь материал исследований по основным разделам диссертационной работы собран, обработан и проанализирован лично автором. Доля участия соискателя в разработке составляет 100 %, проведении исследований 90 %, обработке и анализе результатов 100 %. Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор Л. А. Шпагина), на базе отделения профессиональной патологии (заведующий отделением канд. мед. наук Г. В. Кузнецова), пульмонологического отделения (заместитель главного врача, д-р мед. наук С. А. Кармановская) ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (ГБУЗ НСО ГКБ 2). Совместно проведены специальные исследования: твердофазный иммуноферментный анализ «сэндвич»-типа и ПЦР анализ в лаборатории на базе ГБУЗ НСО ГКБ 2.

## **ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПЫЛИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой гетерогенное заболевание, включающее несколько взаимосвязанных и выраженных в разной степени компонентов [13]. Представление об основном этиологическом факторе и его ассоциации с характером течения ХОБЛ позволяет определить прогноз и выбрать оптимальную терапевтическую стратегию.

### **1.1 Причинно-следственные и клинические аспекты хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выявляется у 6,0 % взрослого населения различных стран мира, тогда как у лиц старше 40 лет заболеваемость ХОБЛ составляет уже 10,1 % [98; 157].

В Российской Федерации (РФ) ХОБЛ зарегистрирована более чем у 11 000 000 взрослого населения, при этом распространенность ХОБЛ у мужчин в 3,7 раза выше, чем у женщин [24; 39] и курящих [87].

Согласно критериям GOLD (2011–2020) среди пациентов с ранее диагностированной ХОБЛ частота лиц с категорией А равна 1,4 %; В – 22,4 %; С – 1,8 % и D – 74,4 %. Эпидемиологические исследования, выполненные в ряде регионов РФ, указывают на увеличение показателей заболеваемости населения ХОБЛ. Так, в Башкортастане заболеваемость ХОБЛ за последние 15 лет увеличилась среди взрослого населения в 5,4 раза, тогда как распространенность изучаемой патологии за это же время возросла в 4,7 раза [10]. Наиболее высокими являются показатели заболеваемости ХОБЛ в Якутии, что объясняется неблагоприятными климатическими условиями и высоким уровнем табакокурения среди взрослого населения [19]. Изучение распространенности респираторных симптомов у 1 446 жителей Санкт-Петербурга, взятых методом случайной выборки в возрасте от 35 до 70 лет, показало, что одышку имели

38,9 % обследованных, хронический кашель – 19,8 %, выделение мокроты – 14,1 %; обструктивные нарушения – 7,6 % больных [44].

Среди 25–45-летних жителей г. Новосибирска жалобы на кашель предъявляли 25,4 % обследованных, отделение мокроты – 22,0 %; затрудненное/свистящее дыхание и приступы удушья в течение последнего года – 19,8 % и 3,8 %. Частота показателя  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70$  % в общей выборке составила 10,3 %;  $ОФВ_1 < 80$  % – 13,9 %;  $ФЖЕЛ < 80$  % – 7,0 % [82].

В исследованиях последних лет отмечается рост заболеваемости ХОБЛ у женщин и распространение ее среди никогда не куривших людей [7; 157]. В то же время установлено, что на ранних стадиях заболевание выявляется лишь в 25 % случаев [157].

По данным ВОЗ (Global Burden of Disease Study), риск ХОБЛ, обусловленный воздействием профессиональных факторов, составляет 17 %.

В 2016 году условия труда являлись причиной 460 100 смертельных случаев от ХОБЛ. [155]. Ущерб от профессиональной ХОБЛ (ПХОБЛ) определяется, в первую очередь, потерей трудовых ресурсов и ассоциирован с экономической безопасностью страны.

Согласно сообщению Росстата, в 2018 году 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.

В документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечается, что ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин летальных исходов [157; 183]. Согласно ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких – третья причина смерти во всем мире, от которой в 2019 г. умерло 3,23 млн. Важными факторами риска развития ХОБЛ являются воздействие табачного дыма, загрязнение воздуха в помещениях, а также вдыхание пыли, дыма и химических веществ на рабочем месте [200].

Основными причинами высокой распространенности ХОБЛ среди населения являются курение табака; загрязнение воздуха; гипоксемия; оксидативный стресс; системное воспаление, связанное с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов; а также нейрогуморальные нарушения [95; 136; 196].

Наличие эмфиземы и гиперинфляции, сниженного пищевого статуса больных, дисфункции периферических мышц, выраженность одышки, пол и сопутствующих заболеваний являются независимыми предикторами прогноза таких пациентов. Кроме того, важное значение для прогноза имеют сведения о частоте обострений ХОБЛ, которые способствуют ухудшению функции внешнего дыхания (ФВД) и газообмена, прогрессированию дыхательной недостаточности, а также существенному снижению качества жизни пациентов [3; 4].

Таким образом, многочисленные исследования, проведенные в различных странах мира, свидетельствуют о высокой частоте распространенности ХОБЛ среди населения среднего возраста и курящих. В России распространенность ХОБЛ у мужчин в 3,7 раза выше, чем у женщин. Основными причинами высокой распространенности ХОБЛ являются курение табака, загрязнение воздуха, гипоксемия, оксидативный стресс, системное воспаление и нейрогуморальные нарушения.

## **1.2 Клеточно-молекулярные и метаболические аспекты хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей**

Влияние неблагоприятных промышленных факторов в развитии ХОБЛ установлено как в условиях эксперимента [98], так и в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях [109; 201]. Работами автора показано, что триггерным (пусковым) фактором ХОБЛ может стать любой компонент промышленного аэрозоля, обладающий повреждающим, иммуногенным или токсическим действием на респираторную систему.

Развитие производственно обусловленной ХОБЛ расценивается как исход

аномальной персистирующей воспалительной реакции в ответ на действие ингалированных повреждающих частиц производственной среды [109; 157].

Основной воспалительный процесс формируют реакции неспецифического иммунного ответа, ключевой клеткой которых является макрофаг, регулирующий активность других клеток и медиаторов воспаления [188; 190]. Асептический неспецифический иммунный ответ начинается с взаимодействия паттерн-распознающих рецепторов (PRR) макрофагов, эпителиальных клеток или молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением (DAMP), который составляют молекулы организма, образующиеся при повреждении клеток и тканей. К DAMP относят молекулы теплового шока (HSP 60, 70, 22, gp96), фибриноген, семейство протеинов S100, белок группы высокой мобильности бокс 1 (HMGB 1), окисленные липопротеины низкой плотности, пуриновые метаболиты, компоненты внеклеточного матрикса, такие как олигосахариды гиалуроновой кислоты, бигликан, сурфактантный белок А (SP A), гепарансульфат, фрагменты ДНК и мРНК,  $\beta$  дефензин и другие, всего несколько десятков молекул. Связывание PRR и DAMP через системы внутриклеточной передачи сигнала активирует факторы транскрипции (NF $\kappa$ B и другие), которые запускают экспрессию генов провоспалительных цитокинов [165; 169].

Нерастворимые пыли (частицы) в дозах, превышающих возможности системы клиренса легких, повреждают эпителиальную клетку, но в отличие от газообразных веществ, частицы депонируются на слизистой бронхиолы, фагоцитируются макрофагом, вызывая его активацию, выброс ИЛ 1 $\beta$  и других регуляторных молекул врожденного иммунитета [187].

Выброс ИЛ-1 $\beta$  активирует другие макрофаги, эпителиальные клетки, которые секретируют провоспалительные цитокины и хемокины – TNF  $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-17, эотаксин, ИЛ-5, ГМ-КСФ, MCP 1, RANTES, MIP-1  $\beta$ , эндотелиальные клетки, которые экспрессируют молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1, за счет чего в дыхательные пути привлекаются клетки эффекторы (нейтрофилы, эозинофилы, Т-лимфоциты CD 8+, NK-клетки), обеспечивается их активация и выживание [91; 92; 147; 161]. Возможно, рекрутинг и активация эозинофилов является функцией

врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ILC2) и Т-хелперов 2 типа (Th2), которые активируются IL-33 (источник – поврежденные эпителиальные клетки) и в свою очередь секретируют IL-5. Врожденные лимфоидные клетки 3 типа (ILC3) вероятно, участвуют в поддержании нейтрофильного воспаления, так как секретируют IL-17 и IL-22, [123]. Фактор некроза опухолей через NF-κB стимулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов, усиливая и поддерживая воспаление [186]. Нейтрофилы секретируют CXCL-8 и CCL-3, но не CCL2 (MCP-1), при действии органической пыли [92]. Активные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты (NK клетки) выбрасывают кислородные радикалы, усиливая оксидативный стресс, медиаторы воспаления и 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 (ECP), эозинофильную пероксидазу (EPO), эозинофильный нейротоксин, лейкотриены, NK клетки – перфорины и гранзимы). В результате действия этих факторов происходит дальнейшее повреждение бронхиол и паренхимы легких. Формирующийся в процессе воспалительного ответа дисбаланс протеиназы-антипротеиназы обеспечивает повреждение эластического каркаса легких и развитие эмфиземы [113; 159; 185; 192].

Клеточно-молекулярные механизмы воспаления при ХОБЛ включают и специфический иммунный ответ, преимущественно по Th1 и Th17 типу. Возможно, Th 17 отвечают за персистирование воспаления при ХОБЛ. В стенках бронхиол и межальвеолярном пространстве больных ХОБЛ увеличено количество дендритных клеток, цитотоксических эффекторных Т-лимфоцитов адаптивного иммунного ответа (CD8+), Th 1, Th 17 (Zhang M. Q., 2018), одновременно снижено число регуляторных Т-клеток, ограничивающих активность иммунного ответа (воспаления) и препятствующих развитию аутоиммунитета TregCD4 + CD25 + FoxP3 [92]. Воспалительный процесс при ХОБЛ связан прежде всего с клеточными реакциями, однако количество В клеток в ткани легких больных ХОБЛ увеличено, они формируют лимфоидные фолликулы, которые

локализуются преимущественно вокруг мелких дыхательных путей и в паренхиме. [107]. Важной составляющей аномальной воспалительной реакции, приводящей к развитию ХОБЛ, является aberrантное эпителиально-мезенхимальное взаимодействие. Повышенная секреция эпителиальными клетками IL-1 $\alpha$  модифицирует функцию легочных фибробластов, в которых увеличивается экспрессия генов провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов (CXCL8, белки теплового шока Hsp70) и снижается – структурных белков экстрацеллюлярного матрикса, что в итоге приводит к ремоделированию паренхимы легких и стенок бронхиол [163].

При взаимодействии макрофагов и нейтрофилов дыхательных путей и легочной паренхимы с внешним повреждающим агентом, особенно в случае неорганической пыли, образуется большое количество активных форм кислорода. Высокая активность реакций оксидативного стресса является неотъемлемой частью биомеханизма развития профессиональной ХОБЛ [62]. Внешний агент может быть и прямым триггером окислительных реакций, и подавлять активность антиоксидантной защиты. Кроме того, активность антиоксидантных систем снижается с течением времени за счет истощения (расходования) отдельных компонентов [173].

При ХОБЛ, в сравнении с контролем, в ткани легких выявляют повышенное количество клеток, подвергшихся апоптозу. Это эндотелиальные клетки, клетки альвеолярного эпителия и интерстиция, иммунные клетки. При ХОБЛ и эмфиземе в легочной ткани и мокроте снижен уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептора (VEGF R2), что говорит о дисрегуляции процессов восстановления поврежденной легочной ткани и сосудов.

При ХОБЛ с одной стороны имеется избыток апоптозного материала, с другой – снижена активность эффероцитоза и нарушено распознавание макрофагами клеток, подвергшихся апоптозу, что приводит к дефекту клиренса клеточного детрита. Компоненты погибших клеток распознаются иммунной системой как чужеродный агент, и это может поддерживать активность воспаления в легких [161].

Таким образом, профессиональная ХОБЛ формируется в результате патологического взаимодействия барьерного органа (бронхолегочной системы) и неблагоприятных внешних факторов. Риск развития и тяжесть ХОБЛ от воздействия производственных факторов увеличиваются при нарастании дозы поллютанта и длительности контакта, при этом, особенности воспалительной реакции зависят и от генетически обусловленной реактивности организма. В этой связи прекращение воздействия повреждающего агента может снизить активность воспаления, но не редуцировать его.

Большое значение в развитии ХОБЛ от воздействия промышленной пыли имеют размеры частиц, их концентрация свыше  $10 \text{ мг/м}^3$ , стаж работы или интегральный показатель пылевой нагрузки [128]. При этом, наиболее велик риск появления ХОБЛ под влиянием высокодисперсных аэрозолей (2–5 мкм), в связи с их большей, чем у крупнодисперстных, устойчивостью, позволяющей им проникать в дистальные отделы бронхиального дерева и паренхиму легких, минуя защитный мукоцилиарный барьер [96]. Травмирующее влияние производственной пыли увеличивается при нарастании концентрации частиц свыше  $10 \text{ мг/м}^3$  и длительности действия более 5–10 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что длительное и интенсивное воздействие пылей на эпителий дыхательных путей приводит к перегрузке мукоцилиарного аппарата, а в последующем – к его повреждению с нарушением мукоцилиарного клиренса [159; 192]. Указанное ускоряет поступление агрессивных компонентов промышленной пыли в дистальные отделы респираторного тракта, где они повреждают эпителиальные клетки, альвеолоциты, либо непосредственно фагоцитируются макрофагами, инициируя воспаление по типу первичного иммунного ответа. Диоксид кремния и органическая пыль обладают выраженными иммуногенными свойствами, в связи с чем незначительное превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) данных поллютантов в воздухе рабочей зоны представляет риск развития ХОБЛ [47; 109; 201].

Вероятность развития ХОБЛ увеличивается при наличии одновременно промышленного аэрозоля и других неблагоприятных факторов производственной

среды. В частности, физические перегрузки и/или нагревающий микроклимат увеличивают минутный объем дыхания и поступление патогенных частиц в легкие; тяжесть ХОБЛ увеличивается при сочетанном воздействии табакокурения и производственных факторов, что определяет частоту обострения заболеваний, клеточно-молекулярные механизмы которых изучены недостаточно [178].

### **1.3 Обострения хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей**

Обострение ХОБЛ представляет собой острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [89].

Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией и ацидозом, составляет приблизительно 10 %. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40 %, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации составляет около 50 % [32].

Во время обострения данного респираторного заболевания резко снижается качество жизни, и существенно возрастают риски фатальных для пациента событий со стороны других органов и систем. Так G. C. Donaldson et al. у 25 857 больных ХОБЛ на протяжении 2 лет регистрировали при обострении появление сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) [148]. По результатам исследования было установлено, что обострение ХОБЛ ассоциировано с достоверным (более чем 2-кратным) увеличением отношения рисков (ОР) развития ИМ в первые 5 дней после обострения и значительным увеличением ОР (на 26 %) развития ИИ или ТИА в первые 49 дней после обострения.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность

ожидаемо обладают синергизмом в отношении переносимости физической нагрузки. Легочная гиперинфляция, легочная артериальная и венозная гипертензия приводят к значительной гипоксемии [17]. 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 пациенты с нарушенной ФВ ЛЖ имели более короткую дистанцию теста шестиминутной ходьбы (в среднем – 59 м), более низкое пиковое потребление кислорода на 131 мл/мин, более слабые четырехглавые мышцы и имели больше симптомов тревоги и депрессии, чем лица с нормальным ФВ ЛЖ. [199].

Произошедшие сердечно-сосудистые катастрофы снижают качество и ухудшают прогноз жизни больного ХОБЛ, ограничивают набор и дозы препаратов для лечения основного заболевания. Также увеличиваются фармакоэкономические затраты на конкретного пациента, ввиду присоединения дополнительной лекарственной терапии приобретённых патологий. Поэтому предотвращение обострений становится одной из первостепенных задач в терапии ХОБЛ [64].

В исследовании ECLIPSE, где из 2 138 пациентов с ХОБЛ на протяжении 3 лет анализировалась частота обострений ХОБЛ в зависимости от стадии болезни, частота обострений в течение первого года наблюдения составила 0,85 на человека для пациентов со 2-й стадией (по GOLD) ХОБЛ, для пациентов с 3-й стадией – 1,34 и для пациентов с 4-й стадией – 2,00 [142]. В ходе исследования было также установлено, что обострения становятся более частыми (и более тяжелыми) по мере увеличения тяжести ХОБЛ. В то же время оказалось, что при уже умеренно выраженном нарушении функции лёгких (ХОБЛ 2 стадии по GOLG) частые обострения (2 и более) имели 22 % пациентов. Среди пациентов с 3-й и 4-й стадией ХОБЛ частые обострения зарегистрированы у 33 % и 47 % соответственно. Таким образом, обострения становятся более частыми и более серьезными по мере прогрессирования ХОБЛ, однако скорость, с которой они происходят, отражает независимый фенотип восприимчивости болезни.

Рядом исследований было показано, что в крови больных ХОБЛ, по сравнению с субъектами контроля, достоверно повышены концентрации С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли - альфа (ФНО- $\alpha$ ) [49].

Дисрегуляция репаративных процессов при ХОБЛ приводит к образованию избыточного количества грубоволокнистой фиброзной ткани и гипертрофии гладкомышечных клеток в стенке бронхиол [38]. У больных ХОБЛ повышен уровень профиброзных факторов, обеспечивающих пролиферацию, миграцию и синтетическую активность фибробластов. В первую очередь, образование патологического межклеточного матрикса обусловлено действием цитокинов семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF  $\beta$ ): TGF  $\beta$ , фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов основной (FGF 2), фактор роста гепатоцитов (HGF), которые избыточно экспрессируются эпителиальными клетками бронхиол и альвеолярными макрофагами [101]. Эпителий дыхательных путей выбрасывает микровезикулы, содержащие микроРНК miR-210, которая модифицирует активность ДНК легочных фибробластов и стимулирует их дифференцировку в миофибробласты – клетки, синтезирующие избыток белков экстрацеллюлярного матрикса [154]. Активируют фиброобразование также моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP 1), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1  $\beta$ ). Фактор роста фибробластов 2 стимулирует и фиброобразование, и гипертрофию гладкомышечных клеток [166]. Нарушение репаративных процессов взаимосвязано не только с воспалением, но и с оксидативным стрессом: оксиданты непосредственно вызывают гиперэкспрессию белков системы репарации [164].

Согласно исследованиям Л. А. Шпагиной, О. С. Котовой [83], в группе ХОБЛ от действия пыли предикторами всех обострений и обострений с госпитализацией была история предыдущих, дополнительно любые обострения прогнозировал ОФВ1, обострения с госпитализацией –  $PaO_2$ , значимость стажа и интенсивности воздействия пыли не установлена.

По мнению тех же авторов, снижение  $PaO_2$  в артериальной крови у больных

ХОБЛ от воздействия пыли имело большую прогностическую значимость относительно тяжелых обострений, чем показатели вентиляционных нарушений. Возможно, увеличение тяжести симптомов профессиональной ХОБЛ при обострении развивается не за счет нарастания бронхообструкции, которая у этих больных исходно выражена умеренно, но за счет сочетания бронхообструкции, паренхиматозных нарушений.

#### **1.4 Нутритивно-метаболические изменения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, развившейся вследствие воздействия промышленных аэрозолей**

Нутритивный статус представляет собой комплекс, характеризующий количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента, отражает состояние энергетических ресурсов организма, тесно связанных с процессами системного воспаления, оксидативного стресса, гормонального дисбаланса [80]. Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, депонирующий большое количество провоспалительных цитокинов, гормонов и нейромедиаторов [40]. Некоторые из адипоцитокинов усугубляют системное воспаление, гипоксию, способствуют нарушению чувствительности периферических тканей к инсулину [15]. Важная роль в развитии метаболических нарушений при ХОБЛ отводится лептину, который участвует в регуляции ряда гормональных процессов. В результате взаимодействия лептина и лептиновых рецепторов головного мозга (гипоталамуса, мозжечка, коры) происходит регуляция аппетита [76]. Лептин подаёт сигнал в гипоталамус посредством активизации лептиновых рецепторов периферических тканей. Лептин обладает анорексигенным действием, снижает аппетит, уменьшает избыточную жировую массу. У пациентов с ХОБЛ в связи с гиперактивацией САС, наличием гиперкапнии, большой концентрацией провоспалительных цитокинов количество лептина снижено [66]. При сниженной концентрации лептина у пациентов с ХОБЛ отмечается повышение уровня адипонектина, который способствует

развитию у этих больных инсулинорезистентности.

Адипонектин участвует в процессе глюконеогенеза, катаболизма жиров, развития эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и повышения массы тела. Он взаимодействует с рецепторами Adipo 1 и Adipo R2, локализованных в жировой и мышечной тканях, что приводит к повышению утилизации глюкозы, усилению перекисного окисления жирных кислот и угнетению глюконеогенеза в гепатоцитах [67].

У пациентов с ХОБЛ формируется уменьшение рецепторов к лептину в подкожной жировой клетчатке и их исчезновение в миоцитах, а чувствительность клеток кожи и скелетной мускулатуры к адипонектину повышается [82].

При эмфизематозном фенотипе ХОБЛ у пациентов чаще встречается питательная недостаточность и ухудшение показателей нутритивного статуса. Снижение массы тела идет преимущественно за счет уменьшения тощей массы тела, в то время как жировая масса может увеличиваться. Прогрессированию питательной недостаточности способствует гиполептинемия и лептинорезистентность. Так же в условиях хронического системного воспаления повышается катаболизм белка, что так же приводит к потере мышечной массы [149]. Трофологическая недостаточность является неблагоприятным фактором прогноза течения хронических заболеваний, она приводит к атрофии дыхательной и скелетной мускулатуры, нарушению дыхательной функции, прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [18].

У больных ХОБЛ подтверждено участие провоспалительного фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в развитии кахексии. ФНО- $\alpha$  активизирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, окиси азота, реактивных форм кислорода, простагландинов и лейкотриенов, молекул адгезии. При ХОБЛ в условиях хронического воспаления ФНО- $\alpha$  синтезируется альвеолярными макрофагами и способствует формированию эмфиземы. Под воздействием ФНО- $\alpha$  происходит активация нейтрофилов и макрофагов с последующим образованием активных форм кислорода и протеаз, что усугубляет воспаление [161]. Увеличение уровня ФНО- $\alpha$  коррелирует с тяжестью течения ХОБЛ и

степенью снижения тощей массы тела, оно также активизирует липолиз и приводит к уменьшению жировой ткани [49].

Высокое содержание в сыворотке крови ФНО- $\alpha$  способствует ухудшению антропометрических параметров нутритивного статуса и увеличению степени питательной недостаточности в период ремиссии ХОБЛ, а в период обострения основную роль в развитии кахексии играет интерлейкин-6 (ИЛ-6) [51]. Интерлейкин-6 представляет собой один из главных медиаторов воспаления, кахексии, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения в крови уровня белков острой фазы и снижения уровня альбумина. ИЛ-6 способствует выработке С-реактивного белка, фибриногена. Метаболические эффекты ИЛ-6 зависят от его концентрации: умеренное повышение уровня ИЛ-6 способствует формированию избыточной массы тела, а выраженное увеличение продукции ИЛ-6 приводит к кахексии [111].

Помимо персистирующего системного воспаления к причинам развития дефицита мышечной массы относят повышение расхода дыхательной мускулатурой энергии в сочетании с недостаточным алиментарным поступлением питательных веществ [45].

### **1.5 Современные подходы к лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких**

Хроническая обструктивная болезнь легких это заболевание, которое можно предотвратить и лечить [157]. Современные возможности терапии ХОБЛ: контроль симптомов, замедление прогрессирования ограничения воздушного потока и снижение риска обострений [2; 198].

Современная профилактика ХОБЛ от воздействия неблагоприятных производственных факторов основана на удалении или снижении дозы промышленных аэрозолей и газов, гигиеническом мониторинге качества воздуха рабочей зоны, регулярном контроле состояния здоровья работающих [68].

От качества предварительных и периодических медицинских осмотров

зависит правильная оценка профессионального риска и своевременная диагностика и рациональное трудоустройство больных ХОБЛ. Пациенты с быстрым снижением ОФВ<sub>1</sub> (на 10–15 % и более от исходного), лица со стажем работы в условиях контакта с промышленными аэрозолями и газами более 5 лет составляют группу высокого риска развития профессиональной ХОБЛ и нуждаются в проведении дополнительных профилактических мероприятий, которые могут включать санаторно-курортное лечение, методы физиотерапии, лечебной физкультуры и т. д. [13; 175].

Лечение ХОБЛ должно быть комплексным и включать исключение контакта с экзогенным этиологическим фактором, реабилитационные программы, фармакотерапию стабильной фазы и обострений.

Основа терапии ХОБЛ – прекращение действия этиологического фактора.

Большинству больных ХОБЛ показана реабилитация [157]. Реабилитационные мероприятия позволяют уменьшить физическую детренированность и улучшить переносимость физических нагрузок, уменьшить одышку, скорость снижения ОФВ<sub>1</sub>, частоту обострений [189] уменьшить гиперинфляцию легких [14], улучшить качество жизни, уменьшить депрессию и тревогу, связанные с ХОБЛ [54].

Основные классы фармакологических препаратов, применяемых для лечения ОБЛ: бронходилататоры короткого действия –  $\beta_2$  агонисты (КДБА) и М-холиноблокаторы (КДАХЭ), бронходилататоры длительного действия –  $\beta_2$  агонисты и М-холиноблокаторы (антихолинэргические), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа, макролиды [3; 132].

Кроме фармакодинамических свойств, эффективность лекарственного средства для лечения ХОБЛ зависит от фармакокинетики, а для препаратов с ингаляционным путем введения от аэродинамических свойств, которые определяются средствами доставки. В последнее время возможности фармакотерапии ХОБЛ расширились. Появились лекарства ультрапродолжительного действия, эффект которых сохраняется более 24 часов,

следовательно, при режиме дозирования этих лекарств 1 раз в сутки нет быстрого ухудшения симптомов при случайном пропуске ингаляции и нет ухудшения ко времени завершения действия препарата [141]. Доступны ультрамелкодисперсные (размеры частиц не превышают 2 мкм) формы ингаляционных препаратов (ингаляторы типа респимат и модулит), позволяющие доставить лекарство в мелкие дыхательные пути даже при низкой скорости инспираторного потока, так как частицы мелких размеров дольше остаются во взвешенном состоянии. Увеличение биодоступности лекарства позволяет снизить дозу препарата [197].

Бронходилататоры длительного действия показаны всем больным ХОБЛ. Препараты этой группы действуют на гладкомышечные клетки бронхов, вызывая их расслабление [79]. В настоящее время главным эффектом бронходилататоров считается не столько уменьшение ограничения воздушного потока, сколько снижение гиперинфляции легких. Увеличивая проходимость мелких бронхов, эти препараты увеличивают время выдоха, за счет чего снижают легочные объемы (остаточный объем легких, функциональную остаточную емкость легких, инспираторный объем) и внутреннее положительное давление в конце выдоха. Так как легочная гиперинфляция является главной причиной одышки при нагрузке у больных ХОБЛ, то бронходилататоры уменьшают одышку и увеличивают толерантность к физической нагрузке [2].

Антихолинергические препараты длительного действия для лечения ХОБЛ: с длительностью действия 12 часов – аклидиний, с длительностью действия до 24 часов – тиотропий, с длительностью действия более 24 часов – гликопирроний, умеклидиний [138]. По эффективности в отношении уменьшения обострений тиотропий имеет преимущество перед сальметеролом [164]. Тиотропий эффективно улучшает функцию легких (ОФВ1 в группе тиотропия на 280 мл больше, чем в группе плацебо), уменьшает симптомы и улучшает качество жизни [77]. Сравнение эффективности аклидиния с тиотропием не выявило различий – оба препарата эффективно уменьшают симптомы и улучшают функцию легких.

Бета 2 агонисты непосредственно вызывают бронходилатацию, стимулируя  $\beta_2$  адренорецепторы гладкомышечных клеток бронхов, антихолиэргические

препараты опосредованно за счет блокады избыточного бронхоконстрикторного действия парасимпатической нервной системы, блокируя М3 холинорецепторы гладкомышечных клеток бронхов и М1 холинорецепторы в парасимпатических нервных ганглиях [41]. Два класса препаратов вызывают один эффект за счет разных механизмов и при одновременном применении оказывают синергическое действие. Комбинация ДДБА и ДДАХЭ имеет преимущества над монокомпонентной бронхолитической терапией и в настоящее время является наиболее эффективным способом бронходилатации у больных ХОБЛ [3; 79]. В исследованиях SHINE и QUANTIFY комбинация индакатерол/гликопирроний была эффективнее каждого из монокомпонентов и тиотропия, а также комбинации тиотропий/формотерол. Среднее различие ОФВ1 методом наименьших квадратов составило 0,07 л и 0,09 л по отношению к индакатеролу и гликопирронию соответственно, 0,08 л по отношению к тиотропию и 0,2 л по отношению к плацебо, статистически достоверным и клинически значимым было преимущество относительно уменьшения симптомов и улучшения качества жизни [145].

Ингаляционные глюкокортикостероиды у больных ХОБЛ применяют только в комбинации с бронхолитиками. ИГКС уменьшают симптомы, улучшают функцию легких и качество жизни [40].

Исследования эффективности ИГКС для купирования обострений показывают разные результаты – в одних эта группа препаратов снижала риск обострений [63], в других – нет [144].

Макролиды длительно могут быть эффективны для предупреждения повторных обострений ХОБЛ у больных с частыми обострениями при неэффективности другой терапии [63].

Неоднократные попытки лечения ХОБЛ моноклональными антителами к провоспалительным цитокинам пока не привели к успеху [133].

Основой профилактики ПХОБЛ является управление профессиональным риском здоровью. Наибольший эффект возможен при интеграции корпоративных мероприятий и индивидуальной программы для каждого работающего. На уровне

предприятия необходимо 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). Необходимо проводить предварительные и периодические медицинские осмотры, которые включают в себя оценку функции внешнего дыхания – 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.) [24].

Вторичная профилактика ПХОБЛ включает полный объем терапии в соответствии с фенотипом, консультирование о риске неблагоприятного течения заболевания при продолжении работы с промышленным аэрозолем [87]. При развитии у работающего больного ХОБЛ дыхательной, правожелудочковой недостаточности, частоте обострений более 4 раз в год необходимо рациональное трудоустройство вне контакта с промышленным аэрозолем [83].

Ограничения эффективности существующих лечебных технологий связаны с тем, что признаки ХОБЛ, которые могут быть определены доступными методами – это необратимые изменения, которые развились вследствие длительного повреждения ткани легких воспалением. Вторая причина неудовлетворительных результатов терапии – гетерогенность ХОБЛ. Так как к развитию необратимого ограничения воздушного потока приводят разные патогенетические механизмы, то и терапия не может быть одинаковой для всех. Поэтому именно прецизионный подход представляет возможность улучшить результаты применения существующих лекарств и проводить поиск и разработку новых. Для реализации этого подхода и необходимо фенотипирование ХОБЛ, изучение механизмов и разработка ранних маркеров диагностики.

## **ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных**

Объект исследования – обострения ХОБЛ от воздействия промышленной пыли. Предмет исследования – клинико-функциональные и клеточно-молекулярные особенности обострений ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей и ХОБЛ вследствие табакокурения, взаимосвязи клинико-функциональных, клеточно-молекулярных и нутритивно-метаболических особенностей ХОБЛ от воздействия пыли или табакокурения.

Гипотеза: обострение ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей является особым фенотипом, ассоциированным с экзогенным фактором.

Проведено одноцентровое одномоментное когортное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в рамках которого в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» с обострением были госпитализированы 241 пациент с ХОБЛ, в том числе в отделение профессиональной патологии 120 больных с ХОБЛ от воздействия пыли, а в терапевтическое отделение – 121 курильщик табака с ХОБЛ без профессиональных рисков здоровью. Группу контроля составили 119 условно здоровых лиц, без профессиональных рисков здоровью. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2020: отношение постбронходилататорного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) меньшее или равное 0,7 (GOLD, 2011–2020). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

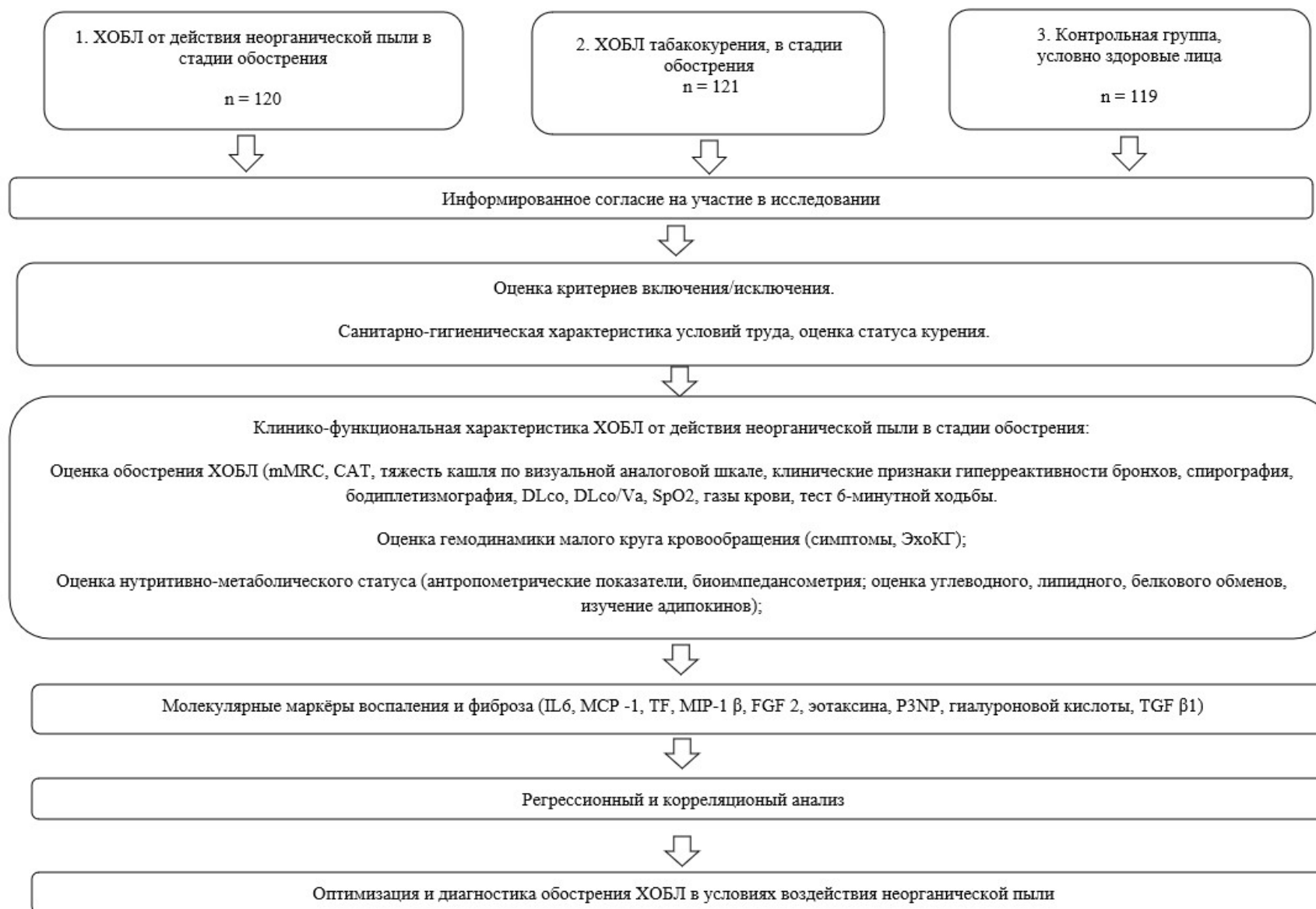


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения

| Критерии включения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Критерии исключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. В группу ХОБЛ в стадии обострения от воздействия пыли – диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2011–2020 и работа в условиях воздействия неорганической пыли не менее 10 лет, в контрольную группу – отсутствие острых или хронических заболеваний либо значимых врожденных дефектов.</p> <p>2. Легкое и средней тяжести ограничение воздушного потока по GOLD 2011–2020 для больных ХОБЛ, документированное в фазу стабильного течения.</p> <p>3. Мужчины в возрасте от 25 до 65 лет.</p> <p>4. Информированное согласие на участие в исследовании.</p> | <p>1. Отсутствие информированного согласия больного.</p> <p>2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, как основной диагноз, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких).</p> <p>3. Ожирение, сахарный диабет.</p> <p>4. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы).</p> <p>5. Изменение статуса курения в течение 8 недель до включения в исследование.</p> <p>6. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.</p> <p>7. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.</p> |

Все основные оценки, согласно протоколу исследования, выполнялись в фазу обострения ХОБЛ.

Исходная характеристика больных представлена в таблице 2. В группу ХОБЛ от воздействия пыли было включено 120 мужчин, медиана возраста больных 55 лет, в группу ХОБЛ от курения вошел 121 мужчина, медиана возраста 52 года. В контрольную группу включено 119 условно здоровых мужчин, медиана возраста 53 года.

Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных больных

| Параметр                                                                       | Контрольная группа, (n = 119) | ПХОБЛ от воздействия пыли (n = 120) | ХОБЛ от курения (n = 121) | p         |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------|
| Возраст, лет                                                                   | 53 (46–57)                    | 55 (49–59)                          | 52 (46–57)                | 0,09      |
| Курящих, n (%)                                                                 | 35 (29,4)                     | 38 (31,7)                           | 121 (100,0)               | 0,05      |
| Индекс пачка-лет для курящих                                                   | 12,7 ± 3,95                   | 13,5 ± 4,17                         | 14,9 ± 3,36               | 0,6       |
| Длительность ХОБЛ, лет от момента диагностики                                  | не применимо                  | 8,7 ± 0,19                          | 9,5 ± 0,22                | 0,1       |
| Стаж работы с производственной пылью, лет                                      | не применимо                  | 14 ± 1,7                            | не применимо              | p < 0,001 |
| Количество обострений в год, требующих госпитализации                          | не применимо                  | 2,68 ± 1,04                         | 1,7 ± 0,76                | p < 0,001 |
| Количество обострений в год, требующих назначения антибактериальных препаратов | не применимо                  | 1,0 ± 0,2                           | 2,2 ± 0,57                | p < 0,001 |
| Количество обострений в год, требующих назначения глюкокортикостероидов        | не применимо                  | 0,9 ± 0,36                          | 2,0 ± 1,18                | p < 0,001 |
| Общее число обострений в сравнении с прошедшим годом                           | не применимо                  | 2,0 ± 0,3                           | 2,4 ± 0,4                 | p < 0,05  |
| ОФВ1%                                                                          | 100,6 ± 4,37                  | 63,8 ± 3,2                          | 57,1 ± 2,8                | 0,7       |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, %                                                                   | 102,1 ± 5,4                   | 55,1 ± 3,3                          | 62,8 ± 2,1                | 0,1       |
| Продолжительность курения, лет                                                 | 20 ± 1,9                      | 19 ± 2,3                            | 20 ± 2,1                  | 0,7       |
| Лечение, n (%):                                                                |                               |                                     |                           |           |
| ДДАХЭ                                                                          | не применимо                  | 2 (1,7)                             | 4 (3,3)                   | —         |
| ДДАХЭ/ДДБА                                                                     |                               | 118 (98,4)                          | 117 (96,7)                | —         |
| ИГКС                                                                           |                               | 47 (39,2)                           | 38 (31,4)                 | 0,3       |

Так как обострения являются одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ и ведущим механизмом ее прогрессирования, также проведена стратификация групп ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от

курения по частоте обострений. При этом, под частыми обострениями понимали 2 и более обострения в год.

## **2.2 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда**

Гигиеническое нормирование промышленных аэрозолей включает, в современных условиях, определение предельно допустимых концентраций пыли или химических веществ в воздухе рабочей зоны (Гигиенический норматив ГН 2.2.5.1313-03). Основным показателем интенсивности воздействия пыли на респираторную систему считается пылевая нагрузка (ПН), которая представляет собой общую дозу пыли, вдыхаемую работающим за весь период воздействия агента, при расчете фактических среднесменных концентраций в воздухе производственной зоны.

Экспертиза связи заболевания с профессией больных, включенных в исследование, осуществлена на базе областного центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО ГKB 2 г. Новосибирска.

Гигиенический анализ условий труда основных профессиональных групп проведен согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», по санитарно-гигиеническим характеристикам условий труда работника, составленным 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 и материалам аттестации рабочих мест, предоставленных работодателем (аттестующие организации: ООО «Научно-практический центр охраны труда и сертификации № РОСС RU.0001.21ЭЛ02, № Госреестра 002309 и Испытательная лаборатория экологии и промышленной санитарии ОАО «НАПО им. В. П. Чкалова», аттестат аккредитации № 0699, № Госреестра РОСС RU.0013.21).

Оценка характеристики выполняемых работ проводилась с использованием

Единого тарифно-квалификационного справочника работ и профессий рабочих (ЕТКС), выпуски 2, 21, 41.

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 Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 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 13.02.2018 № 25. Зарегистрировано в Минюсте 20.04.2018, 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 28.01.2021 № 2. Зарегистрировано в Минюсте 29.01.2021, 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 и 50.

Для аэрозолей фиброгенного действия (пылей) оценивали максимальную разовую, среднесменную концентрации и рассчитывали пылевую нагрузку. Фактические концентрации пылей в воздухе рабочей зоны соотносили с предельно допустимыми концентрациями, контрольными пылевыми нагрузками.

В группу ХОБЛ от воздействия пыли были включены 120 человек рабочих профессий: шихтовщики ( $n = 65$ ), формовщики ручной формовки, место работы - литейный цех машиностроительного предприятия ( $n = 55$ ). На предприятии машиностроения рабочие места шихтовщиков расположены на территории шихтового отделения здания литейного цеха. В процессе трудовой деятельности шихтовщик выполняет следующие производственные операции: составление шихты из отдельных компонентов, взвешивание, насыпание их слоями и перемешивание в мешалках, подготовка шихтовых материалов для печей и вагранок путем дробления ферросплавов на дробильно-сортировочных установках, сортировка и взвешивание их; подача шихты из дозирочных тележек и бункера смесителей на плавильные площадки, выявление и устранение неисправностей в работе обслуживаемого оборудования, участие в его ремонте. Все вышеперечисленные технологические операции сопровождаются выделением

пыли, содержащей от 10 до 70 % диоксида кремния (высокофиброгенная пыль). Наибольшим пылевыведением характеризуется процесс загрузки шихты. В условиях воздействия пыли шихтовщик работает более 90 % смены. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты – респиратор типа «Лепесток». Средняя концентрация высокофиброгенной пыли составила  $(20,5 \pm 1,09)$  мг/м<sup>3</sup>, максимальная  $(62,6 \pm 2,9)$  мг/м<sup>3</sup>, минимальная 18,1 мг/м<sup>3</sup>, ПН –  $(1\,129,8 \pm 64,53)$  г.

Рабочие места формовщиков ручной формовки расположены на территории формовочного отделения здания литейного цеха. Формовщик выполняет следующие производственные процессы: формовка вручную по моделям в опоках или почве для малых и средних размеров отливок, формовка вручную оболочковых полуформ для отливок, изготовление форм, сборка малых и средних форм с простыми стержнями, набивка и трамбовка форм для отливок в сборных опоках, проशीливание, окраска и крепление форм для отливок, установка в печь для обжига оболочковой полуформы, снятие оболочек с модельной плиты. Основным неблагоприятным фактором производственной среды на формовочном участке также является значительная запыленность воздуха. В производственных участках предусмотрена общеобменная приточно-вытяжная вентиляция, которая находится в исправном состоянии. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты органов дыхания – респиратор типа «Лепесток». Средняя концентрация высокофиброгенной пыли составила 14,8 мг/м<sup>3</sup>, максимальная 23,1 мг/м<sup>3</sup>, минимальная 5,2 мг/м<sup>3</sup>, ПН  $(762,7 \pm 29,06)$  г.

В производственных зданиях предусмотрена общеобменная приточно-вытяжная вентиляция, которая находится в исправном состоянии. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты – респиратор типа «Лепесток». Средняя концентрация высокофиброгенной пыли составила  $(11,4 \pm 2,68)$  мг/м<sup>3</sup>, максимальная 17,5 мг/м<sup>3</sup>, минимальная 3,8 мг/м<sup>3</sup>, ПН  $(626,0 \pm 15,0)$  г.

При общей оценке санитарно-гигиенических характеристик условий труда всех обследованных больных ХОБЛ получены следующие результаты (Таблица 3). Класс условий труда шихтовщиков, формовщиков ручной формовки литейного цеха машиностроительного предприятия, транспортировщиков – 3.3.

Таблица 3 – Оценка условий труда обследованных рабочих по пылевому фактору

| Код ОКВЭД/виды работ (профессия)                                               | Стаж работы, лет | Фактор                              | Класс опасности | Концентрация                    |                                        | ПДК (максимальная разовая/среднесменная), мг/м <sup>3</sup> | Класс условий труда |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                |                  |                                     |                 | среднесменная мг/м <sup>3</sup> | максимальная разовая мг/м <sup>3</sup> |                                                             |                     |
| 30.30.32<br>производство самолетов /<br>составление и подача шихты (шихтовщик) | 14 ± 1,7         | пыль высоко- и умеренно-фиброгенная | 3               | 15,2 ± 4,21                     | 18,1 ± 2,2                             | 3                                                           | 3,3                 |
| 30.30.32<br>производство самолетов /<br>формовка полуформ (формовщик)          | 13,4 ± 2,7       |                                     |                 |                                 |                                        |                                                             | 3,3                 |

При сравнении основных параметров производственной среды больных ХОБЛ и контрольных групп здоровых рабочих значимых различий условий труда не выявлено.

Таким образом, проведенный гигиенический анализ условий труда показал, что основным неблагоприятным фактором производственной среды работающих является неорганическая кварцсодержащая высоко- и умереннофиброгенная пыль, которая оказывает повреждающее действие на бронхолегочную систему. Концентрация пыли на всех исследованных участках превышала максимальные разовые, среднесменные ПДК и контрольную пылевую нагрузку в 2,0–9,6 раз.

На обследованных лиц действовали и другие неблагоприятные производственные факторы: физическое перенапряжение – для шихтовщиков,

транспортёрышчыков, фармовшыков; лакальная вібрацыя – для фармовшыков пры трамбавке; шум – для шыхтовшыков, транспортёрышчыков, фармовшыков (Табліца 4).

Пры інтэгральнай ацэнке ўмоў працы адносяліся к шкодным 3 класа 3 ступені у 69 (57,5 %) удзельнікоў – шыхтовшыкі, фармовшыкі машынай і ручнай фармовкі. Стаж працы ў ўмовах уздзеяння прамысловых аэрозоляў абследаваных рабочых склаў  $(14 \pm 1,7)$  года.

Табліца 4 – Сопутствуючыя неаблагопрыятныя прамысловыя фактары. Доля хворых, падвержаных уздзеянню фактара ХОБЛ ў ўмовах уздзеяння неарганічнай пылі

| Фактар                                 | ХОБЛ ад уздзеяння пылі<br>(n = 120) |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Прамысловы шум, n (%)                  | 47 (39,2)                           |
| Лакальная вібрацыя, n (%)              | 29 (24,2)                           |
| Фізічнае перенапружанне, n (%)         | 56 (46,7)                           |
| Нагрэваючы мікроклімат, n (%)          | 20 (16,7)                           |
| Ультрафіялетавае выпраменьванне, n (%) | —                                   |

### **2.3 Клінічныя, лабараторныя і інструментальныя метады даследавання**

Пад абострэннем ХОБЛ разумелі астрае ўхудшэнне рэспіратарных сімптомаў, якое трэбуе змянення тэрапіі.

Становішча пацыентаў з ХОБЛ ад уздзеяння пылі ацэнівалася па асноўным скаргаў і сімптомаў захворвання (кашэль, характар мокроты, ступень одышкі, прыступы ўдушся, галавныя болі, сэрцабіення), даным анамнеза, вынікам аб'ектыўнага агляду, лабараторнага і інструментальнага даследавання.

Тяжэсць клінічных сімптомаў ХОБЛ аналізавалася з выкарыстаннем стандартных анкет modified Medical Research Council (mMRC) і COPD assessment

test (CAT) и определялась по количеству баллов. Наличие обострения ХОБЛ оценивалось по ухудшению симптомов заболевания, выходящих за рамки ежедневных обычных колебаний и требующих изменения терапии [157].

Все пациенты с ХОБЛ были разделены на категории А и В. Категория А включала лиц с числом баллов по опроснику mMRC – 0–1, по опроснику CAT < 10, числом обострений в течение года – 0–1 и 1–2 степень бронхообструкции по критериям спирографии. В категорию В включены пациенты, имеющие число баллов по опроснику mMRC  $\geq 2$ , по опроснику CAT  $\geq 10$ , число обострений в течение года – 0–1 и 1–2 степень степень бронхообструкции по данным спирографии.

С целью оценки фактора курения всем обследованным проводилось анкетирование. Расчет ИК проведен по формуле:

$$\text{ИК} = \text{число сигарет, выкуриваемых в день} \times \text{стаж курения (годы)} : 20$$

Тяжесть кашля определяли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для оценки толерантности к физической нагрузке выполняли тест шестиминутной ходьбы согласно стандарту ATS.

Всем больным с ХОБЛ проведена спирография с пробой бронхолитиком (сальбутамол, 400 мг). Методика выполнения исследования соответствовала международным стандартам и Федеральным клиническим рекомендациям [34], использовался спирограф микропроцессорный «СМП-21/01-«Р-Д»». Все показатели (ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и их соотношение) исследованы до и после ингаляции сальбутамола.

Обследование пациента проводилось в утренние часы натощак. Бронхолитические препараты перед спирографией отменялись в соответствии с их фармакокинетикой:  $\beta_2$ -агонисты короткого действия за 6 час. до исследования и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты – за 12 час. После 3–5 минут спокойного дыхания на нос пациента накладывался носовой зажим. Затем исследуемый обхватывал мундштук спирометра губами, выполнял максимальный выдох в прибор. Исследование проводилось трижды, с интервалом 25–30 сек, отмечалось

максимальное значение из трех измерений. Объем формированного выдоха за 1 сек. определялся по объему воздуха, выдохнутого за 1-ую секунду при максимально быстром выдохе. Анализ показателей ЖЕЛ,  $ОФВ_1$ , соотношения  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  проводился с использованием формулы должных величин по Р. Ф. Клементу (1986). Отклонения показателей внешнего дыхания оценивались по Л. Л. Шику и Н. Н. Канаеву (1980).

За норму  $ОФВ_1$  принимались значения в отношении к должным величинам более 85 %, за условную норму – 75–85 %, к умеренным нарушениям – 55–74 %. За норму ЖЕЛ принимались значения в отношении к должным величинам более 90 %, за условную норму – 85–90 %, к умеренным нарушениям – значения 70–84 %, к значительным – 50–69 %. К обструктивным нарушениям относились значения:  $ЖЕЛ > 80 \%$ ,  $ОФВ_1 < 70 \%$ . При дыхательной недостаточности 1 степени  $ОФВ_1$  соответствовало 80–70 %, соотношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ - < 70 \%$ .

Легочные объемы исследованы методом бодиплетизмографии на бодиплетизмографе Power Cube Body (Германия, ФСЗ 2011/08859). Оценивали следующие параметры: функциональная остаточная емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ),  $ООЛ/ОЕЛ$ .

Напряжение парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ), углекислого газа ( $PaCO_2$ ), pH артериальной крови определяли с использованием Анализатора газов и электролитов крови автоматического OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США, ФСЗ 2010/06429), в утренние часы (07 : 00), до приема бронхолитиков. Рассчитывали BODE – прогностический индекс тяжести ХОБЛ.

Для оценки нутритивного статуса выполнялось исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии от аппарата МЕДАСС ABC-01 (Россия). Оценивали параметры: нормированной по росту жировой массы (кг), тощей массы (кг), активной клеточной массы (кг), долей активной клеточной массы (%), скелетно-мышечной массы (кг), долей скелетно-мышечной массы (%), основного обмена (ккал/сут), удельного основного обмена (ккал/кг.м/сут), фазового угла, общей жидкости (кг), внеклеточной жидкости (кг). Перед обследованием производились измерения: роста, веса, обхватов талии и бедер с

расчетом индекса талия-бедро (Т/Б).

Состояние гемодинамики малого круга кровообращения, структура и функция правых отделов сердца исследовались методом доплер-эхокардиографии с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР). Оценивались: среднее давление в легочной артерии (СДЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), площадь правого предсердия, толщина передней стенки правого желудочка, базальный поперечный диаметр правого желудочка, базальный продольный диаметр правого желудочка, диаметр выносящего тракта правого желудочка, время изоволюметрического расслабления (IVRT) правого желудочка, индекс  $Te_i$ , конечная систолическая и диастолическая площадь правого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, TAPSE, фракция выброса правого желудочка (ФВПЖ).

В рамках исследования обострений ХОБЛ в сыворотке крови определяли (Таблица 5): уровень молекул, участвующих в процессах воспаления и репарации тканей: интерлейкина-6 (IL-6), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP 1), макрофагального белка воспаления 1  $\beta$  (MIP-1  $\beta$ ), фактора, фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF $\beta$ 1), эотаксина, проколлагена 3 (P3NP), гиалуроновой кислоты, тканевого фактора (TF).

Исследование содержания цитокинов и хемокинов, факторов фиброза и воспаления проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре «ExpertPlus» фирмы «ASYS HITECH» (Австрия), стандартная длина волны измерения 450 нм, наборами фирм производителей. Забор крови проводился в утренние часы (8 : 00).

Таблица 5 – Методы исследования молекулярных маркеров для характеристики обострения ХОБЛ различной этиологии

| Исследуемый параметр, название наборов реагентов, единицы измерения | Метод исследования | Исследуемый материал | Фирма производитель |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| IL-6, пг/мл                                                         | ELISA              | сыворотка            | ИФА–БЕСТ            |
| MCP-1, пг/мл                                                        | ELISA              | сыворотка            | ИФА–БЕСТ            |
| MIP-1 $\beta$ , пг/мл                                               | ELISA              | сыворотка            | BenderMedSystems    |
| FGF 2, пг/мл                                                        | ELISA              | сыворотка            | RnDSystems          |
| TGF $\beta$ 1, пг/мл                                                | ELISA              | сыворотка            | RnDSystems          |
| Эотаксин, пг/мл                                                     | ELISA              | сыворотка            | ИФА–БЕСТ            |
| P3NP, пг/мл                                                         | ELISA              | сыворотка            | RnDSystems          |
| TF, пг/мл                                                           | ELISA              | сыворотка            | RnDSystems          |
| Гиалуроновая кислота, пг/мл                                         | ELISA              | сыворотка            | ИФА–БЕСТ            |

## 2.4 Методы статистического анализа

При проведении статистических расчетов использовалось программное обеспечение: SPSS 23, Statistica 9.0. Нулевую гипотезу отклоняли при  $p < 0,05$ . Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова.

Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде  $(M \pm m)$  при соответствии данных нормальному распределению или медиана и межквартильный интервал, данные представлены в виде  $Me (Q1; Q3)$  при отсутствии критериев нормального распределения для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определены их доли.

При несоответствии распределения критериям нормального применяли тест Крускала – Уоллиса.

Достоверность различий двух взаимосвязанных выборок (значение параметра до лечения и после лечения) оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона.

Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , если общее количество наблюдений было не менее 50, ожидаемое число каждого варианта значений не менее 5, и с помощью точного критерия Фишера, если число сравниваемых групп равнялось двум и не выполнялись условия применения критерия  $\chi^2$  [19].

Методом множественного логистического регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинико-функциональных характеристик обострения ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей или ХОБЛ от табакокурения, молекулярных факторов, составляющих реакции воспаления, систему репарации тканей, при обострениях ХОБЛ у лиц подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, а также прогностическая значимость молекулярных факторов.

Для построения регрессионной модели рассчитывали коэффициенты корреляции прогнозируемой величины с независимыми величинами, далее факторы ранжировали по порядку величины модуля коэффициента корреляции в порядке убывания. Вначале рассчитывали регрессионную модель по самому сильному фактору, определяли показатели качества прогноза (квадрат коэффициента корреляции между прогнозируемой величиной и ее прогнозом, квадрат коэффициента корреляции между прогнозируемой величиной и ее прогнозом, поправленный на авторешаемость), далее к списку независимых величин добавляли следующий по силе фактор и повторно рассчитывали регрессионную модель и показатели ее качества. Если величина поправленного коэффициента корреляции не увеличивалась, то последний фактор удаляли из списка независимых переменных. На следующем этапе из регрессионной модели последовательно исключали факторы, регрессионные коэффициенты которых достоверно не отличались от нуля, начиная с наиболее недостоверных факторов. Если при удалении фактора качество модели ухудшалось, фактор оставляли. Далее вычисляли корреляции факторов, не вошедших в прогноз, и ошибки прогноза, и в случае выявления достоверной корреляции, факторы последовательно в порядке убывания модуля коэффициента корреляции,

включали в модель. Если включение фактора увеличивало поправленный коэффициент корреляции, фактор оставляли в модели.

Для выявления ассоциаций номинальных переменных с ХОБЛ от воздействия пыли, ХОБЛ от табакокурения в фазу обострения использовали метод логистической регрессии: рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95 % доверительный интервал, а также абсолютный дополнительный риск.

### **ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, РАЗВИВШЕЙСЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ В СРАВНЕНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ**

Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до несколько недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [157]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, которые являются основной причиной смерти пациентов [32].

#### **3.1 Клиническая симптоматика при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей**

Одним из значимых разделов клинической картины обострения хронической обструктивной болезни легких, как поражения респираторной системы, являлись жалобы пациентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота предъявляемых жалоб у больных с обострением ХОБЛ в исследуемых группах

| Показатель                                                                                   | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) | Контроль,<br>(n = 119) | Статистическая<br>значимость <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| Общая слабость, % <sup>1</sup>                                                               | 32,5 %*<br>(39/120)                   | 27,3 %*<br>(33/121)                    | 10,1 %<br>(12/119)     | 7,4<br>(0,024)                            |
| Периодические головные боли, %                                                               | 67,5 %*<br>(81/120)                   | 65,3 %*<br>(79/121)                    | 31,1 %<br>(37/119)     | 18,7<br>( $< 0,001$ )                     |
| Утренняя головная боль, %                                                                    | 28,4 %*<br>(34/120)                   | 19,9 %<br>(24/121)                     | 7,6 %<br>(9/119)       | 8,1<br>(0,017)                            |
| Шум в голове, ушах, %                                                                        | 49,2 %*<br>(59/120)                   | 44,7 %*<br>(54/121)                    | 9,3 %<br>(11/119)      | 23,1<br>( $< 0,001$ )                     |
| Головокружение, %                                                                            | 38,4 %*<br>(46/120)                   | 33,1 %*<br>(40/121)                    | 11 %<br>(13/119)       | 11,2<br>(0,004)                           |
| Нарушение сна, отсутствие<br>ощущения отдыха после<br>сна, %                                 | 28,4 %*<br>(34/120)                   | 19,9 %<br>(24/121)                     | 7,6 %<br>(9/119)       | 8,1<br>(0,017)                            |
| Храп                                                                                         | 56,7 %*<br>(68/120)                   | 40,5 %*<br>(49/121)                    | 11,8 %<br>(14/119)     | 23,1<br>( $< 0,001$ )                     |
| Вероятность ночного АПНОЭ<br>(на основании опросника)                                        | 52,5 %*<br>(63/120)                   | 32,3 %*<br>(39/121)                    | 9,3 %<br>(11/119)      | 24,0<br>( $< 0,001$ )                     |
| Быстрая утомляемость, %                                                                      | 53,4 %*<br>(64/120)                   | 48,8 %*<br>(59/121)                    | 11 %<br>(13/119)       | 24,5<br>( $< 0,001$ )                     |
| Одышка, %                                                                                    | 22,5 %<br>(27/120)                    | 17,4 %<br>(21/121)                     | 7,6 %<br>(9/119)       | 5,0<br>(0,08)                             |
| Эпизоды с потерей<br>сознания, %                                                             | 2,5 %<br>(3/120)                      | —                                      | —                      | 2,0<br>(0,36)                             |
| Примечание: * – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы, $p < 0,05$ . |                                       |                                        |                        |                                           |

При изучении жалоб было выявлено, что в группах пациентов с обострением ХОБЛ отмечалось статистически значимое, в сравнении с группой контроля, преобладание жалоб на периодические головные боли, шум в голове,

ушах, быструю утомляемость ( $p < 0,05$ ). Также у больных ХОБЛ обеих групп присутствовали жалобы на общую слабость, головокружение ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. Пациенты из группы с ХОБЛ от действия пыли, как и пациенты с ХОБЛ от табакокурения, предъявляли жалобы на храп статистически значимо чаще, нежели пациенты контрольной группы ( $p = 0,034$ ). Кроме того, вероятность наличия ночного апноэ, изученная с помощью опросника, в группах ХОБЛ оказалась достоверно выше контрольных цифр ( $p = 0,028$ ).

В группе больных с обострением ХОБЛ, развившейся в условиях контакта с промышленной пылью, было зафиксировано достоверное превалирование жалоб на нарушение сна, ощущение утренней «разбитости» в сочетании с головными болями, головные боли по сравнению с контролем, тогда как у пациентов с ХОБЛ от табакокурения изменения носили менее значимый характер ( $p = 0,032$ ).

Основной жалобой пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, был кашель (Таблица 7). При этом, у больных ХОБЛ на фоне курения он чаще выявлялся в утренние часы, тогда как при обострении ХОБЛ от воздействия пыли – в течение суток с усилением к концу рабочего дня. У большинства пациентов с ХОБЛ от курения кашель носил влажный характер, тогда как на фоне обострения ХОБЛ у лиц, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей – сухой.

Таблица 7 – Характеристика жалоб пациентов с обострением ХОБЛ в исследуемых группах

| Жалобы            | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) | P              |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| Кашель:           |                        |                                       |                                        | $p < 0,0001^1$ |
| - в течение суток | —                      | 71,6 %<br>(86/120)                    | 30,6 %<br>(37/121)                     |                |
| - утренний        | —                      | 28,4 %<br>(34/120)                    | 69,4 %<br>(84/121)                     |                |

## Продолжение таблицы 7

| Жалобы                                                                                                          | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) | P              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| Кашель:                                                                                                         |                        |                                       |                                        | $p < 0,0001^1$ |
| - сухой                                                                                                         | —                      | 65 %<br>(78/120)                      | 29,7 %<br>(36/121)                     |                |
| - со слизистой мокротой                                                                                         | —                      | 35 %<br>(42/120)                      | 70,3 %<br>(85/121)                     |                |
| Одышка (mMRC), количество баллов                                                                                | $0,5 \pm 0,1$          | $0,9 \pm 0,3$                         | $0,7 \pm 0,2$                          | $p < 0,0001^1$ |
| САТ, количество баллов                                                                                          | $3,9 \pm 0,2$          | $8,0 \pm 0,2$                         | $5,2 \pm 0,1$                          | $p < 0,0001^1$ |
| Одышка экспираторная:                                                                                           |                        |                                       |                                        | $p < 0,0001^1$ |
| - при быстрой ходьбе                                                                                            | 58,8 %<br>(70/119)     | 21,7 %<br>(26/120)                    | 69,4 %<br>(84/121)                     |                |
| - при обычной ходьбе                                                                                            | 41,2 %<br>(49/119)     | 78,3 %<br>(94/120)                    | 30,6 %<br>(37/121)                     | $p < 0,0001^1$ |
| Приступы удушья                                                                                                 | —                      | 30,9 %<br>(37/120)                    | 10,8 %<br>(13/121)                     | $p < 0,0001^1$ |
| Головные боли (периодические)                                                                                   | 20,2 %<br>(24/119)     | 40 %<br>(48/120)                      | 30,6 %<br>(37/121)                     | $p < 0,0001^1$ |
| Шум в голове                                                                                                    | 11 %<br>(13/119)       | 53,4 %<br>(64/120)                    | 10,8 %<br>(13/121)                     | $p < 0,0001^1$ |
| Головокружение (периодическое)                                                                                  | 10,1 %<br>(12/119)     | 41,7 %<br>(50/120)                    | 30,6 %<br>(37/121)                     | $p < 0,0001^1$ |
| Нарушение сна                                                                                                   | 10,1 %<br>(12/119)     | 29,2 %<br>(35/120)                    | 10,8 %<br>(13/121)                     | $p < 0,0001^1$ |
| Примечание: <sup>1</sup> – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения. |                        |                                       |                                        |                |

Оценка характера одышки по критериям шкалы mMRC у пациентов с ХОБЛ на фоне контакта с производственной пылью свидетельствовала о статистически значимом повышении ( $p < 0,0001$ ) значений показателя, по сравнению с аналогичными данными в группах контроля и ХОБЛ от табакокурения. Согласно

критериям анкеты САТ, у пациентов с обострением ХОБЛ, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей и табакокурения, обнаружены более значимые клинические проявления заболевания, что подтверждается наиболее высоким уровнем баллов ( $7,54 \pm 0,03$ ) баллов) в сравнении с больными ХОБЛ от табакокурения.

Продолжительность курения табака была наиболее высокой в группе пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли ( $17,5 \pm 1,7$ ) года). Однонаправленные сдвиги выявлялись в отношении индекса курения (ИК), оказавшийся максимальным у осмотренных с ХОБЛ от воздействия пыли ( $192,1 \pm 2,7$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 1,0$ ).

Тяжесть одышки, согласно таблице 8, оказалась выше у больных с ХОБЛ от воздействия пыли, чем от табакокурения, составляя ( $2,0 \pm 0,4$ ) и ( $1,5 \pm 0,6$ ) балла соответственно ( $p = 0,023$ ).

Таблица 8 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных при обострении ХОБЛ в зависимости от наличия экспозиции производственной пыли в развитии заболевания

| Показатель     | Контроль,<br>(n = 119) | Пациенты с ХОБЛ (n = 241)             |                                        | F      | p            |
|----------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------|--------------|
|                |                        | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |        |              |
| mMRC, баллы    | $1,4 \pm 0,1$          | $2,0 \pm 0,4$                         | $1,5 \pm 0,1$                          | 5,166  | $p < 0,0001$ |
| ТШХ, м         | $390,9 \pm 2,9$        | $290,1 \pm 2,0$                       | $365,5 \pm 2,2$                        | 18,360 | $p < 0,0001$ |
| Кашель, см ВАШ | $3,8 \pm 0,1$          | $5,8 \pm 0,1$                         | $5,7 \pm 0,2$                          | 58,191 | $p < 0,0001$ |
| SGRQ           | $42,9 \pm 1,2$         | $67,2 \pm 2,6$                        | $52,7 \pm 1,8$                         | 44,242 | $p < 0,0001$ |

Доля больных, испытывающих тяжелую одышку (mMRC 2–4 балла) в группе ХОБЛ от воздействия пыли, равнялась 90 %, тогда как в группе ХОБЛ от табакокурения – только 55 % ( $p = 0,012$ ). У пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли оказалась ниже толерантность к физической нагрузке: результат ТШХ составил ( $290,1 \pm 2,0$ ) м, тогда как в группе ХОБЛ от табакокурения выше – ( $365,5 \pm 2,2$ ) м

( $p = 0,029$ ).

Тяжесть кашля, оцениваемая по ВАШ, оказалась меньше при обострении ХОБЛ от табакокурения, по сравнению с аналогичным показателем в группе ХОБЛ у лиц, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, и составила  $(3,8 \pm 0,2)$  см против  $(5,8 \pm 0,1)$  см соответственно ( $p = 0,023$ ). Все больные отмечали наличие малопродуктивного кашля, чаще выявляемого у пациентов с обострением ХОБЛ, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, чем в группе ХОБЛ от табакокурения: у 28 (21 %) и 11 (10 %) больных соответственно ( $p = 0,04$ ).

При изучении анамнестических данных в сравниваемых группах было установлено, что пациенты с ожирением и дислипидемией статистически чаще встречались в группах ХОБЛ, развившейся у курильщиков и на фоне контакта с пылью, чем в группе контроля (Таблица 9).

Таблица 9 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в исследуемых группах

| Параметр                                                                                                                                                                                                                                            | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) | Статистическая<br>значимость <sup>1</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Возраст, лет <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                           | 57<br>[53;38]          | 57<br>[54; 59]                        | 54<br>[50; 60]                         | 0,5                                       |
| Длительность ХОБЛ (лет) <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                | не<br>применимо        | 9 [8; 10]                             | 8 [6; 9]                               | 0,6                                       |
| Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ),<br>n (%) <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                  | 21,9 %                 | 66,7 %*                               | 63,7 %*                                | 26,7<br>( $< 0,001$ )                     |
| Индекс курения (пачка-лет)                                                                                                                                                                                                                          | 26 [17;28]             | 24 [16; 26]                           | 24 [15; 26]                            | 0,3                                       |
| Дислипидемия в анамнезе,<br>n (%)                                                                                                                                                                                                                   | 16,0 %<br>(6/13)       | 32,7 %*<br>(21/29)                    | 33,9 %*<br>(18/23)                     | 8,6<br>(0,013)                            |
| Примечания: <sup>1</sup> – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса; * – различия статистически значимы, по сравнению с группой контроля, на уровне $p < 0,05$ . |                        |                                       |                                        |                                           |

Таким образом, все больные отмечали наличие малопродуктивного кашля, снижение толерантности к физической нагрузке и одышки, тяжесть которой больше у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ, развившейся от воздействия с производственной пылью. Пациенты с ожирением и дислипидемией статистически чаще встречались в группах ХОБЛ, развившейся у курильщиков и на фоне контакта с пылью, чем в группе контроля.

### **3.2 Состояние функции легких при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей**

Исследование показателей спирометрии, бодиплетизмографии и газового состава артериальной крови показало следующее (Таблицы 10 и 11): тяжесть бронхообструкции по ОФВ1 % оказалась одинаковой у пациентов с обострением ХОБЛ, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей и ХОБЛ от табакокурения, составляя  $(63,0 \pm 1,8) \%$  и  $(56,2 \pm 1,5) \%$  соответственно. Однако снижение ОФВ1 % в течение года в группе ХОБЛ от воздействия пыли оказалось большим, чем ХОБЛ от табакокурения и составило  $(65,0 \pm 5,8) \%$  против  $(58,0 \pm 5,8) \%$  соответственно, определяя направленность к большему ограничению воздушного потока при коморбидной форме патологии при прогрессировании заболевания.

Показатели ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ оказались значимо выше в группе пациентов с обострением ХОБЛ у лиц, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей по сравнению с ХОБЛ от табакокурения, что свидетельствовало о более высокой динамической и статической легочной гиперинфляции, что может объяснять тяжелую одышку и низкую толерантность к физической нагрузке у данной группы пациентов.

Таблица 10 – Вентиляционная функция легких у больных ХОБЛ в зависимости от контакта с производственными аэрозолями

| Показатель                                                                                                                                                                                                                     | Контрольная группа<br>(n = 119) | Все больные группы (n = 241)       |                                     | Р                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                |                                 | ХОБЛ от действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от табакокурения,<br>(n = 121) |                           |
| ОФВ1, %                                                                                                                                                                                                                        | 65,2 ± 1,4                      | 63,0 ± 1,8                         | 56,2 ± 1,5                          | p = 0,7                   |
| Динамика ОФВ1, мл в год                                                                                                                                                                                                        | -34,0 ± 6,2                     | -65,0 ± 5,8                        | -58,0 ± 5,8                         | p = 0,003 <sup>1</sup>    |
| ФОЕ, %                                                                                                                                                                                                                         | 185,3 ± 12,1                    | 162,0 ± 10,6                       | 179,0 ± 11,2                        | p = 0,002 <sup>1</sup>    |
| ООЛ, %                                                                                                                                                                                                                         | 184,3 ± 3,0                     | 162,1 ± 2,0                        | 171,5 ± 2,0                         | p < 0,0001 <sup>2,3</sup> |
| ОЕЛ, %                                                                                                                                                                                                                         | 129,4 ± 1,5                     | 131,8 ± 2,1                        | 130,2 ± 1,6                         | p = 0,4                   |
| ООЛ/ОЕЛ, %                                                                                                                                                                                                                     | 54,3 ± 6,57                     | 57,1 ± 8,15                        | 56,2 ± 7,28                         | p < 0,002 <sup>2,3</sup>  |
| РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.                                                                                                                                                                                                  | 95,0 ± 3,5                      | 81,0 ± 2,5                         | 89,0 ± 4,0                          | p < 0,001 <sup>1</sup>    |
| РаСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.                                                                                                                                                                                                 | 37,0 ± 1,4                      | 39,0 ± 1,1                         | 38,0 ± 1,5                          | p = 0,46                  |
| рН, ед.                                                                                                                                                                                                                        | 7,39 ± 0,006                    | 7,37 ± 0,009                       | 7,38 ± 0,004                        | p = 0,45                  |
| Примечания: 1 – различия достоверны между всеми группами; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ от курения и контрольной группой; 3 – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и контрольной группой. |                                 |                                    |                                     |                           |

Таблица 11 – Вентиляционная функция легких у больных ХОБЛ в зависимости от контакта с производственными аэрозолями или только курения по частоте обострений

[illegible]

Наиболее тяжелая бронхообструкция и повышенная скорость ее прогрессирования была зарегистрирована у больных ХОБЛ от воздействия пыли (Таблица 12).

Таблица 12 – Вентиляционная функция, диффузионная способность легких и показатели газообмена у больных ХОБЛ от воздействия пыли или ХОБЛ курения

| Параметр                                                               | ХОБЛ от действия пыли (n = 120) | ХОБЛ от табакокурения, (n = 121) | F      | Частная эта квадрат | p       |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------|---------------------|---------|
| ОФВ1, % от должных значений                                            | 63,0 ± 2,7                      | 56,0 ± 2,5                       | 9,274  | 0,069               | < 0,001 |
| Скорость снижения ОФВ1, мл в год                                       | 68,8 ± 2,0                      | 62,6 ± 2,0                       | 28,841 | 0,188               | < 0,001 |
| Изменение ОФВ1 в пробе с бронхолитиками, % от исходного значения       | -9,7 ± 0,4                      | -8,4 ± 0,4                       | 14,425 | 0,104               | < 0,001 |
| Изменение ОФВ1 в пробе с физической нагрузкой, % от исходного значения | -5,1 ± 0,9                      | -5,9 ± 0,1                       | -5,537 | -0,092              | 0,001   |
| ОФВ1/ФЖЕЛ                                                              | 62,1 ± 3,4                      | 55,0 ± 4,2                       | 55,330 | 0,555               | < 0,001 |
| ЖЕЛ, % от должных значений                                             | 81,7 ± 1,4                      | 92,8 ± 1,6                       | 90,017 | 0,748               | < 0,001 |
| МОС25, % от должных значений                                           | 55,0 ± 1,6                      | 55,7 ± 1,9                       | 2,506  | 0,020               | 0,084   |
| МОС50, % от должных значений                                           | 46,5 ± 1,5                      | 46,2 ± 1,5                       | 2,341  | 0,018               | 0,098   |
| МОС75, % от должных значений                                           | 33,1 ± 2,0                      | 32,8 ± 1,7                       | 2,734  | 0,021               | 0,067   |
| СОС25-75, л/с                                                          | 2,0 ± 1,2                       | 2,8 ± 0,1                        | 2,845  | 0,022               | 0,060   |
| ФОЕ, % от должных значений                                             | 162,4 ± 12,2                    | 151,1 ± 12,0                     | 94,679 | 0,877               | < 0,001 |
| ООЛ, % от должных значений                                             | 155,4 ± 13,4                    | 190,0 ± 11,7                     | 76,713 | 0,690               | < 0,001 |

## Продолжение таблицы 12

| Параметр                           | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) | F      | Частная<br>эта<br>квадрат | p       |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------|---------------------------|---------|
| ОЕЛ,<br>% от должных значений      | 120,3 ± 11,5                          | 126,0 ± 11,2                           | 81,556 | 0,810                     | < 0,001 |
| ООЛ/ОЕЛ, %                         | 57,7 ± 5,4                            | 56,5 ± 6,3                             | 55,451 | 0,617                     | < 0,001 |
| Raw выдоха, кПА·с/л                | 0,40 ± 0,1                            | 0,52 ± 0,1                             | 70,481 | 0,661                     | < 0,001 |
| DLco,<br>% от должных значений     | 66,4 ± 5,31                           | 74,8 ± 4,25                            | 32,709 | 0,482                     | < 0,001 |
| DLco/Va,<br>% от должных значений  | 65,2±4,25                             | 73,4±3,51                              | 31,802 | 0,475                     | < 0,001 |
| PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.      | 81,6 ± 1,8                            | 89,1 ± 2,8                             | 91,509 | 0,424                     | < 0,001 |
| SaO <sub>2</sub> , %               | 92,5 ± 3,5                            | 94,3 ± 2,4                             | 2,245  | 0,018                     | 0,109   |
| PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.     | 39,2 ± 1,3                            | 38,0 ± 1,1                             | 2,207  | 0,017                     | 0,112   |
| pH, ед.                            | 6,3 ± 1,1                             | 6,3 ± 1,5                              | 0,962  | 0,008                     | 0,384   |
| Актуальные бикарбонаты,<br>ммоль/л | 23,1 ± 1,2                            | 23,6 ± 1,2                             | 0,162  | 0,001                     | 0,851   |
| ТШХ, м.                            | 330,2 ± 11,3                          | 252,3 ± 10,5                           | 22,315 | 0,152                     | < 0,001 |

При изучении цифровых значений ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, скорости снижения ОФВ1 были установлены значимые различия, тогда как показатели СОС25-76, МОС25, МОС50, МОС75 в исследуемых группах были сопоставимы. Обращал на себя внимание тот факт, что бронхиальное сопротивление (Raw) выдоха у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли было увеличено в меньшей степени, чем в группе ХОБЛ от табакокурения.

Сопоставление легочных объемов в сравниваемых группах установило наименьшее значение ЖЕЛ у больных ХОБЛ от воздействия пыли. Кроме того, наличие ХОБЛ от воздействия пыли определяло увеличение ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ и доли остаточного объема в общей емкости легких, что свидетельствовало о значимой выраженности эмфиземы и легочной гиперинфляции, несмотря на

меньшую бронхообструкцию. Диффузионная способность легких у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли оказалась нарушена в большей степени, чем у больных ХОБЛ на фоне курения.

Результаты исследования вентиляционной функции и диффузионной способности легких согласовывались с данными рентгенографии грудной клетки и указывали на признаки структурного ремоделирования легочной ткани у всех обследованных. Так, в группе ХОБЛ от воздействия пыли у 91,1 % больных (92 чел.) выявлялось сочетание эмфиземы и легочного фиброза, при этом, пневмофиброз был локализован в нижних отделах легких, тогда как эмфизема, напротив, в верхушечных областях, вместе с тем, у 8,9 % больных (9 чел.) рентгенологическая картина была оценена как явное преобладание эмфиземы. Следует отметить, что у 54,4 % (56 чел.) пациентов с ХОБЛ от табакокурения рентгенологические данные соответствовали сочетанию эмфиземы и легочного фиброза, при этом в 9,7 % случаях (10 чел.) базальный пневмосклероз сочетался с эмфиземой, локализованной в верхушечной области, в остальных – разграничение участков эмфиземы и фиброза не было четко выраженным. Различия частот рентгенологических паттернов о преобладании эмфиземы и сочетании эмфиземы и фиброза между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения оказалось статистически достоверно ( $\chi^2 = 79,48$ ,  $p < 0,001$ ). Влияние воздействия неорганической пыли на вероятность формирования сочетания эмфиземы и легочного фиброза соответствовало: ОШ = 7,2, 95 % ДИ = 3,02–18,40.

Следует предполагать, что значительная степень легочного фиброза может обуславливать преимущественное снижение ЖЕЛ и  $DL_{CO}$  при меньшей степени увеличения остаточных объемов легких у больных ХОБЛ от действия пыли. Не исключено, что особенности ремоделирования бронхолегочной системы с высокой степенью вовлечения легочной паренхимы являются следствием особенностей воспалительных реакций, зависящих, в свою очередь, от свойств экзогенного этиологического фактора ХОБЛ. Обратимость бронхообструкции по результатам пробы с бронхолитиками оказалась выше в группе ХОБЛ от табакокурения и наименьшей – в группе ХОБЛ от действия пыли.

Спирографию с пробой с физической нагрузкой выполнили 90,1 % больных ХОБЛ от действия пыли и 89,3 % больных ХОБЛ от табакокурения. Снижение ОФВ1 в ответ на физическую нагрузку констатировано у 31,9 % больных ХОБЛ от воздействия пыли и у 35,9 % больных ХОБЛ от табакокурения ( $\chi^2 = 50,98$ ,  $p < 0,001$ ).

Из показателей газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного равновесия значимые различия между группами выявлены по парциальному напряжению кислорода ( $P_{aO_2}$ ), наименьшие значения которого наблюдали у больных ХОБЛ от действия пыли и наибольшие – при ХОБЛ от табакокурения. Возможно, что различия тяжести дыхательной недостаточности между ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения, обусловлены выраженным ремоделированием паренхимы легких при развитии ХОБЛ в условиях экспозиции производственного фактора. В то же время,  $SaO_2$  не обладала достаточной различающей способностью между обострением ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения.

В группе ХОБЛ от табакокурения была зарегистрирована наименьшая дистанция, проходимая пациентом в течение шести минут, что указывало на тяжелую легочную гиперинфляцию и дыхательную недостаточность у данной категории больных. В наименьшей степени физическая активность была ограничена у пациентов с обострением ХОБЛ от действия неорганической пыли.

Влияние длительности экспозиции экзогенного этиологического фактора на функциональную способность легких по результатам регрессионного анализа представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Влияние стажа работы в контакте с производственной пылью на вентиляционную функцию легких, диффузионную способность легких и показатели газообмена у пациентов с обострением ХОБЛ в исследуемых группах

| Предиктор             | Функция легких                   | B     | Стандартная ошибка | beta   | t       | p       | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправленный на авто-решаемость |
|-----------------------|----------------------------------|-------|--------------------|--------|---------|---------|-------|----------------|--------------------------------------------------|
| ХОБЛ от действия пыли |                                  |       |                    |        |         |         |       |                |                                                  |
| Стаж работы, лет      | ОФВ1, % от должных значений      | -1,02 | 0,169              | -0,519 | -6,037  | < 0,001 | 0,519 | 0,269          | 0,262                                            |
|                       | Скорость снижения ОФВ1, мл в год | 0,39  | 0,093              | 0,388  | 4,189   | < 0,001 | 0,388 | 0,151          | 0,142                                            |
|                       | ОФВ1/ФЖЕЛ                        | -0,15 | 0,022              | -0,578 | -7,039  | < 0,001 | 0,578 | 0,334          | 0,327                                            |
|                       | ЖЕЛ, % от должных значений       | -0,24 | 0,022              | -0,741 | -10,966 | < 0,001 | 0,741 | 0,548          | 0,544                                            |
|                       | ФОЕ, % от должных значений       | 1,13  | 0,070              | 0,852  | 16,184  | < 0,001 | 0,852 | 0,726          | 0,723                                            |

Продолжение таблицы 13

| Предиктор             | Функция легких                              | B     | Стандартная ошибка | beta   | t       | p       | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправленный на авто-решаемость |
|-----------------------|---------------------------------------------|-------|--------------------|--------|---------|---------|-------|----------------|--------------------------------------------------|
| ХОБЛ от действия пыли |                                             |       |                    |        |         |         |       |                |                                                  |
| Стаж работы, лет      | ОЕЛ, % от должных значений                  | 0,37  | 0,013              | 0,945  | 28,611  | < 0,001 | 0,945 | 0,892          | 0,891                                            |
|                       | ООЛ/ОЕЛ, %                                  | 0,30  | 0,008              | 0,962  | 35,221  | < 0,001 | 0,962 | 0,926          | 0,925                                            |
|                       | Raw выдоха, кПА·с/л                         | 0,005 | 0,000              | 0,967  | 37,777  | < 0,001 | 0,967 | 0,935          | 0,934                                            |
|                       | DL <sub>CO</sub> , % от должных значений    | -0,37 | 0,011              | -0,957 | -32,856 | < 0,001 | 0,957 | 0,916          | 0,915                                            |
|                       | DL <sub>CO</sub> /Va, % от должных значений | -0,34 | 0,010              | -0,947 | -31,746 | < 0,001 | 0,947 | 0,912          | 0,911                                            |
|                       | PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.               | -0,44 | 0,071              | -0,526 | -6,159  | < 0,001 | 0,526 | 0,277          | 0,270                                            |
|                       | ТШХ, м.                                     | -3,93 | 1,108              | -0,336 | -3,545  | 0,001   | 0,336 | 0,113          | 0,104                                            |

## Окончание таблицы 13

| Предиктор                                                                                                                                                                                            | Функция легких              | B     | Стандартная ошибка | beta   | t      | p       | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправленный на авто-решаемость |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|--------------------|--------|--------|---------|-------|----------------|--------------------------------------------------|
| ХОБЛ табакокурения                                                                                                                                                                                   |                             |       |                    |        |        |         |       |                |                                                  |
| Стаж курения, мес                                                                                                                                                                                    | ОФВ1, % от должных значений | -0,75 | 0,178              | -0,387 | -4,222 | < 0,001 | 0,387 | 0,150          | 0,142                                            |
| Примечание: B – коэффициент регрессии, R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением, R <sup>2</sup> – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением. |                             |       |                    |        |        |         |       |                |                                                  |

С концентрациями пыли в воздухе рабочей зоны были связаны как скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания, так и бронхиальное сопротивление, снижение ОФВ1 после физической нагрузки, РаО<sub>2</sub> и дистанция ТШХ.

Таким образом, наиболее тяжелая бронхообструкция и повышенная скорость ее прогрессирования была зарегистрирована у больных ХОБЛ от воздействия пыли, на что указывало увеличение ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ и доли остаточного объема, а также снижение ОФВ1 % в течение года.

### 3.3 Состояние гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли и табакокурения

При ультразвуковом исследовании сердца были выявлены изменения гемодинамических параметров малого круга кровообращения, структуры и

функции правых отделов сердца у пациентов ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от курения (Таблица 14).

Таблица 14 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных с обострением ХОБЛ от воздействия пыли или ХОБЛ от табакокурения

| Показатель                                                | Все больные (n = 241) |                                        |                                      | Все больные группы | F      | p                           |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------|-----------------------------|
|                                                           | контроль,<br>n = 119  | ХОБЛ от<br>действия<br>пыли<br>n = 120 | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>n = 121 |                    |        |                             |
| СДЛА,<br>мм. рт. ст.                                      | 19,5 ± 1,7            | 41,0 ± 2,2                             | 24,0 ± 1,4                           | 26,1 ± 1,8         | 24,132 | p < 0,0001 <sup>1</sup>     |
| ЛСС,<br>дин/с/см <sup>-5</sup>                            | 136,1 ± 7,9           | 418,3 ± 5,8                            | 192,5 ± 7,4                          | 222,7 ± 11,0       | 19,855 | p < 0,0001 <sup>1</sup>     |
| Площадь<br>правого<br>предсердия,<br>см <sup>2</sup>      | 13,0 ± 1,2            | 17,6 ± 1,2                             | 13,3 ± 1,2                           | 14,0 ± 1,2         | 20,467 | p < 0,0001 <sup>1</sup>     |
| Толщина<br>передней<br>стенки<br>правого<br>желудочка, мм | 3,1 ± 1,1             | 4,4 ± 1,6                              | 3,2 ± 1,9                            | 3,4 ± 1,1          | 22,505 | p < 0,0001 <sup>2,3,4</sup> |
| Базальный<br>поперечный<br>диаметр, см                    | 1,4 ± 1,1             | 1,7 ± 1,1                              | 1,5 ± 1,2                            | 1,5 ± 1,1          | 2,285  | p = 0,1                     |
| Базальный<br>продольный<br>диаметр, см                    | 3,4 ± 1,1             | 4,0 ± 1,1                              | 3,4 ± 1,1                            | 3,5 ± 1,1          | 0,361  | p = 0,00003 <sup>3,4</sup>  |

Продолжение таблицы 14

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Все больные (n = 241) |                                        |                                      | Все больные группы | F       | p                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | контроль,<br>n = 119  | ХОБЛ от<br>действия<br>пыли<br>n = 120 | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>n = 121 |                    |         |                       |
| Диаметр<br>выносящего<br>тракта правого<br>желудочка, см                                                                                                                                                                                                                                                                | $0,6 \pm 1,1$         | $1,5 \pm 1,1$                          | $0,8 \pm 1,1$                        | $1,0 \pm 1,0$      | 31,786  | $p = 0,00003^{2,3,4}$ |
| IVRT, мс                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | $69,1 \pm 1,2$        | $76,4 \pm 1,2$                         | $74,0 \pm 1,3$                       | $74,1 \pm 1,3$     | 200,482 | $p < 0,0001^1$        |
| Индекс Tei                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $0,1 \pm 0,2$         | $0,2 \pm 0,2$                          | $0,1 \pm 0,2$                        | $0,2 \pm 0,1$      | 49,754  | $p < 0,0001^1$        |
| Конечная<br>диастолическая<br>площадь<br>правого<br>желудочка, см <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                          | $20,5 \pm 1,4$        | $20,7 \pm 2,0$                         | $21,0 \pm 1,4$                       | $20,7 \pm 1,4$     | 0,766   | $p = 0,4$             |
| Фракционное<br>изменение<br>площади<br>правого<br>желудочка                                                                                                                                                                                                                                                             | $0,3 \pm 0,29$        | $0,4 \pm 0,1$                          | $0,4 \pm 0,09$                       | $0,4 \pm 0,2$      | 0,027   | $p = 0,9$             |
| TAPSE, мм                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | $21,1 \pm 3,2$        | $21,1 \pm 2,4$                         | $21,2 \pm 2,2$                       | $21,3 \pm 2,0$     | 0,159   | $p = 0,7$             |
| ФВ правого<br>желудочка, %                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $66,7 \pm 4,4$        | $66,5 \pm 3,9$                         | $67,1 \pm 3,4$                       | $67,0 \pm 1,4$     | 1,725   | $p = 0,19$            |
| Примечания: 1 – различия достоверны между всеми группами; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ от курения и контрольной группой; 3 – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и контрольной группой; 4 – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения. |                       |                                        |                                      |                    |         |                       |

Значения СДЛА и ЛСС оказались повышенными в группе пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли, по сравнению с аналогичными показателями больных группы ХОБЛ курения и составляли  $(41,0 \pm 2,2)$  мм рт. ст. против  $(24,0 \pm 1,4)$  мм рт. ст. ( $p = 0,026$ ) и  $(418,3 \pm 5,8)$  дин/с/см<sup>-5</sup> против

( $192,5 \pm 7,4$ ) дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p = 0,039$ ). При сопоставлении показателей СДЛА и ЛСС в группе ХОБЛ от воздействия пыли с контрольными цифрами установлено превышение таковых в 2,1 раза ( $p = 0,018$ ) и 3,1 раза ( $p = 0,041$ ) соответственно.

Результаты исследований структурных и функциональных особенностей правых отделов сердца позволили установить большие значения площади правого предсердия у больных с ХОБЛ от воздействия пыли, по сравнению с ХОБЛ курения. Проведение стратификации в зависимости от контакта с производственными аэрозолями показало, что площадь правого предсердия достигала максимальных значений у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли, имела меньшие значения при ХОБЛ от курения, и оба показателя достоверно превышали идентичные показатели в группе контроля ( $p = 0,0013$ ).

При стратификации по этиологии ХОБЛ, толщина передней стенки правого желудочка была существенно выше у больных ХОБЛ от воздействия пыли, где толщина передней стенки правого желудочка соответствовала критериям гипертрофии у 56 % больных, по сравнению с 3 % – у больных ХОБЛ курения.

Время изоволюметрического расслабления правого желудочка оказалось большим у больных с ХОБЛ от воздействия пыли, по сравнению ХОБЛ от табакокурения. При стратификации этиологии ХОБЛ наибольшие значения IVRT были характерны для больных ХОБЛ от воздействия пыли, меньшие – для больных группы ХОБЛ от табакокурения.

При исследовании диастолической функции правого желудочка установлено, что отношение скорости раннего диастолического наполнения (скорость E) к скорости позднего диастолического наполнения (скорость A) соответствовало диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации (менее 0,8) у 67 % больных подгруппы ХОБЛ от воздействия пыли, 33 % больных ХОБЛ от табакокурения ( $p = 0,001$ ).

Индекс миокардиальной функции ( $Tei$ ) не превышал у всех больных 0,4, свидетельствуя об отсутствии нарушений глобальной функции правого желудочка. Вместе с тем были выявлены некоторые различия между группами: максимальные значения  $Tei$  наблюдали в группе пациентов с ХОБЛ от

воздействия пыли.

Таким образом, для пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли, в отличие от ХОБЛ курения, были характерны более значимые нарушения гемодинамики малого круга с развитием изменений структуры правого желудочка и его диастолической дисфункции.

### **3.4 Нутритивные и метаболические показатели обострения хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей**

Результаты проведенного биоимпедансометрического исследования показали следующее (Таблица 15): у больных ХОБЛ от воздействия пыли отмечались максимальные средние значения нормированной по росту жировой массы, которые в 1,2 раза превышали аналогичные параметры в группах ХОБЛ от курения и контрольной ( $p = 0,042$ ).

Таблица 15 – Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

| Показатель                                                                                                                                                                                                          | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Жировая масса, нормированная по росту, кг                                                                                                                                                                           | $26,3 \pm 12,3$        | $31,0 \pm 13,0$                       | $27,0 \pm 12,7$                        |
| % фактической ЖМНПР от среднего значения границ нормы                                                                                                                                                               | $221,1 \pm 54,5$       | $296,6 \pm 62,2$                      | $223,0 \pm 58,0$                       |
| Жировая масса, %                                                                                                                                                                                                    | $35,1 \pm 5,0$         | $39,9 \pm 7,7$                        | $32,0 \pm 8,0$                         |
| Примечание: ЖМНПР – жировая масса, нормированная по росту; * – критерий достоверности отличий от группы контроля ( $p < 0,05$ ); ^ – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ от табакокурения ( $p < 0,05$ ). |                        |                                       |                                        |

Расчет тощей (безжировой) массы тела пациентов не обнаружил различий в сравниваемых группах (Таблица 16), но у обследованных с ХОБЛ от воздействия

пыли было зафиксировано уменьшение содержания активно-клеточной массы в 1,11 раза по сравнению с контрольными цифрами ( $p = 0,0489$ ), тогда как в группе ХОБЛ от курения изменения не были достоверны.

Таблица 16 – Показатели тощей массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| ТМ, кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $53,5 \pm 14,0$        | $51,0 \pm 11,8$                       | $50,1 \pm 12,1$                        |
| % фактической ТМ от среднего значения<br>границ нормы                                                                                                                                                                                                                                                                      | $119,8 \pm 14,4$       | $118,9 \pm 14,4^{\circ}$              | $107,8 \pm 13,1^{*\wedge}$             |
| АКМ, кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $31,5 \pm 6,8$         | $28,2 \pm 6,0$                        | $30,5 \pm 6,4$                         |
| % фактической АКМ от среднего значения<br>границ нормы                                                                                                                                                                                                                                                                     | $122,5 \pm 18,4$       | $111,7 \pm 20,6^{*}$                  | $120,0 \pm 21,8$                       |
| ДАКМ, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $55,0 \pm 4,5$         | $50,3 \pm 7,6$                        | $53,1 \pm 5,8$                         |
| % фактической ДАКМ от среднего значения<br>границ нормы                                                                                                                                                                                                                                                                    | $106,0 \pm 4,8$        | $102,8 \pm 11,1$                      | $101,2 \pm 7,6$                        |
| СММ, кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $25,3 \pm 5,7$         | $23,4 \pm 5,4$                        | $25,6 \pm 4,8$                         |
| % фактической СММ от среднего значения<br>границ нормы                                                                                                                                                                                                                                                                     | $105,7 \pm 16,2$       | $103,3 \pm 16,4$                      | $101,6 \pm 12,5$                       |
| ДСММ, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $48,8 \pm 0,8$         | $46,4 \pm 3,1$                        | $45,8 \pm 1,8$                         |
| % фактической ДСММ от среднего значения<br>границ нормы                                                                                                                                                                                                                                                                    | $98,4 \pm 6,4$         | $95,0 \pm 7,8$                        | $93,2 \pm 7,0^{*}$                     |
| Примечание: ТМ-тощая масса; АКМ-активная клеточная масса; ДАКМ-должная активная клеточная масса; СММ-средняя мышечная масса; ДСММ-должная средняя мышечная масса; * – критерий достоверности отличий от группы контроля ( $p < 0,05$ ); ^ – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ от табакокурения ( $p < 0,05$ ). |                        |                                       |                                        |

При изучении компонентного состава тела статистически значимое увеличение внеклеточной жидкости было обнаружено только у пациентов ХОБЛ от воздействия пыли, различия с контрольными значениями составили 1,2 раза ( $p = 0,0432$ ) (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

| Показатель                                                                                       | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Общая жидкость, кг                                                                               | 36,1 ± 10,4            | 37,9 ± 8,9                            | 37,0 ± 9,0                             |
| % фактической ОЖ от среднего значения границ нормы                                               | 107,7 ± 14,5           | 110,8 ± 14,4                          | 107,9 ± 13,3                           |
| Внеклеточная жидкость, кг                                                                        | 16,5 ± 2,7             | 17,0 ± 2,1                            | 16,7 ± 1,6                             |
| Внутриклеточная жидкость, кг                                                                     | 22,4 ± 4,5             | 24,8 ± 4,3                            | 24,5 ± 4,2                             |
| Примечание: ОЖ-общая жидкость; * – критерий достоверности отличий от группы контроля (p < 0,05). |                        |                                       |                                        |

Показатели среднего значения фазового угла, косвенно свидетельствующего о состоянии метаболических процессов на клеточном уровне, оказались минимальными у больных ХОБЛ от воздействия пыли, отличаясь от параметров в контрольной группе в 1,2 раза (p = 0,048) (Таблица 18). Вместе с тем, достоверных отличий в показателях основного и удельного основного обмена выявлено не было (p > 0,05).

Таблица 18 – Показатели фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

| Показатель                                                                                                   | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия<br>пыли (n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Фазовый угол (50 кГц), град.                                                                                 | 7,1 ± 0,1              | 6,0 ± 0,1*                            | 6,2 ± 0,1*                             |
| Удельный основной обмен, ккал/кв.м/сут                                                                       | 830,7 ± 41,3           | 821,9 ± 78,3                          | 818,5 ± 49,0                           |
| % фактической УОО от среднего значения границ нормы                                                          | 96,7 ± 3,7             | 96,2 ± 7,7                            | 95,2 ± 3,4                             |
| Основной обмен, ккал/сут.                                                                                    | 1 516,4 ± 251,1        | 1 576,9 ± 236,5                       | 1 540,8 ± 225,2                        |
| Примечание: УОО – удельный основной обмен; * – критерий достоверности отличий от группы контроля (p < 0,05). |                        |                                       |                                        |

Таким образом, только у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в компонентном составе тела обнаруживались достоверные изменения в виде увеличения внеклеточной жидкости, при одновременном снижении параметров фазового угла и процентного содержания активно-клеточной массы.

Изучение показателей белкового обмена у обследованных пациентов показало следующее (Таблица 19): в группе пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли было зафиксировано наиболее значимое снижение фракции преальбумина, которое отличалось от контрольных данных в 1,2 раза ( $p = 0,0354$ ), что позволяло предполагать наличие у обследованных белково-энергетического дефицита.

Таблица 19 – Показатели белкового обмена у больных в исследуемых группах

| Показатель                                                                        | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Общий белок, г/л                                                                  | $76,9 \pm 5,2$         | $74,7 \pm 4,0$                        | $74,5 \pm 5,2$                         |
| Альбумин, г/л                                                                     | $47,4 \pm 5,2$         | $43,5 \pm 7,3$                        | $45,0 \pm 5,3$                         |
| Преальбумин, мг/дл                                                                | $26,2 \pm 6,2$         | $21,5 \pm 7,4^*$                      | $24,7 \pm 8,4$                         |
| Относительное количество лимфоцитов, %                                            | $35,4 \pm 10,1$        | $34,3 \pm 9,7$                        | $33,9 \pm 8,7$                         |
| Трансферрин, мг/дл                                                                | $265,3 \pm 10,2$       | $245,6 \pm 10,4^*$                    | $262,4 \pm 11,1$                       |
| Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ( $p < 0,05$ ). |                        |                                       |                                        |

Наибольшие повышения концентрации свободного лептина были установлены в группе пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели адипоцитокинов крови у больных в исследуемых группах

| Показатель                                                                                                                                                              | Контроль,<br>(n = 119) | ХОБЛ от<br>действия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от<br>табакокурения,<br>(n = 121) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Свободный лептин, нг/мл                                                                                                                                                 | $3,7 \pm 2,5$          | $6,4 \pm 2,9^{*^{\wedge}}$            | $5,3 \pm 2,8^{*}$                      |
| Лептин-связывающий рецептор, нг/мл                                                                                                                                      | $17,0 \pm 6,2$         | $14,5 \pm 5,1^{*^{\wedge}}$           | $17,8 \pm 4,9$                         |
| Резистин, нг/мл                                                                                                                                                         | $8,1 \pm 1,1$          | $9,8 \pm 1,4^{*}$                     | $9,0 \pm 2,0$                          |
| Адипонектин, нг/мл                                                                                                                                                      | $14,1 \pm 1,0$         | $7,7 \pm 2,0^{*}$                     | $12,0 \pm 1,8^{*}$                     |
| Примечания: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ( $p < 0,05$ );<br>^ – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ от табакокурения ( $p < 0,05$ ). |                        |                                       |                                        |

У пациентов ХОБЛ от воздействия пыли были обнаружены минимальные значения лептин-связывающего рецептора, отстающие в 1,2 раза от контрольных показателей ( $p = 0,034$ ),

Помимо этого, у пациентов ХОБЛ от воздействия пыли была зафиксирована максимальная концентрация резистина, превышавшая в 1,2 раза контрольные показатели ( $p = 0,043$ ); обратная направленность касалась содержания в сыворотке крови адипонектина, уровень которого оказался ниже показателя контроля в 1,8 раза ( $p = 0,026$ ).

### Резюме по главе

Особенностями клинической симптоматики пациентов с обострением ХОБЛ является преобладание одышки, которая ограничивает толерантность к физической нагрузке. Наибольшие изменения, обусловленные гипоксемией, выявляются в группе ХОБЛ от воздействия пыли. Обострение ХОБЛ от воздействия пыли определяет влияние на интенсивность кашля, но не на тяжесть одышки. Особенности респираторных нарушений у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли является сниженная в большей степени, чем у больных ХОБЛ на фоне курения, диффузионная способность легких.

Особенностями нарушений вентиляционной функции легких у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли является большая, чем в группах ХОБЛ от табакокурения и контрольной, скорость снижения ОФВ1 % и большая легочная гиперинфляция. Проведение пробы с бронхолитиками указывает на большую обратимость бронхообструкции у пациентов с обострением ХОБЛ от табакокурения, по сравнению с изучаемыми показателями при ХОБЛ от воздействия пыли. При обострении ХОБЛ от воздействия пыли выявляются более значимые структурные изменения правых отделов сердца, по сравнению с группой ХОБЛ от курения.

Особенностями обострений ХОБЛ от воздействия пыли служат выявления изменений в компонентном составе тела в виде достоверного увеличения от контрольных цифр содержания внеклеточной жидкости, при снижении показателей активно-клеточной массы и фазового угла.

У пациентов с обострениями ХОБЛ от воздействия пыли определяются большие, чем при ХОБЛ от табакокурения, нарушения адипокинового статуса в виде увеличения уровней свободного лептина и резистина при одновременном снижении в сыворотке крови концентрации лептин-связывающего рецептора.

Таким образом, особенности клинических проявлений, изменения функции внешнего дыхания и нарушений газообмена, наличие или отсутствие системных проявлений болезни и состояния гемодинамики малого круга кровообращения позволяют рассматривать обострение ХОБЛ от воздействия пыли, как более тяжелую форму, чем при развитии ХОБЛ от табакокурения. Основными проявлениями обострения ХОБЛ от воздействия пыли установлены: гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, высокие значения СДЛА и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца.

## **ГЛАВА 4 МАРКЕРЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ**

Работами Л. П. Кузьминой (2015), K. Pappas et al. (2013) установлено, что воспаление, лежащее в основе ХОБЛ от воздействия неорганической пыли, начинает формироваться с фагоцитоза частицы альвеолярным макрофагом и его активации [38, 180]. В то же время есть данные, что взаимодействие макрофага и частицы пыли зависит от физико-химических свойств поллютанта и определяет дальнейшее развитие патогенетических реакций [187].

### **4.1 Маркеры системного воспаления при обострении хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей**

При изучении особенностей воспалительного процесса у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения были обнаружены различия в уровнях провоспалительных цитокинов (MIP-1  $\beta$ , MCP-1, TF, IL-6).

Так, при оценке профиля провоспалительных цитокинов оказалось, что у всех пациентов с ХОБЛ концентрация макрофагального белка воспаления 1  $\beta$  (MIP-1  $\beta$ ) сыворотки превышала контрольные значения, при этом максимальные отклонения имели место у больных с ХОБЛ от воздействия пыли, меньше – у больных ХОБЛ от табакокурения (Таблица 21).

Таблица 21 – Содержание маркеров системного воспаления в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Молекулярный маркер                                                                                                                                           | Контрольная группа (n = 119) | ХОБЛ (n = 241)   |                                    |                                 | p                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                               |                              | все пациенты     | ХОБЛ от воздействия пыли (n = 120) | ХОБЛ от табакокурения (n = 121) |                         |
| МІР-1 β, пг/мл                                                                                                                                                | 37,9 ± 0,1                   | 44,8 ± 5,3       | 50,8 ± 0,7                         | 45,6 ± 0,2                      | p < 0,05 <sup>1</sup>   |
| МСР-1, пг/мл                                                                                                                                                  | 137,1 ± 0,3                  | 162,5 ± 13,4     | 181,3 ± 15,8                       | 160,4 ± 18,1                    | p < 0,05 <sup>1</sup>   |
| ТF, пг/мл                                                                                                                                                     | 25,9 ± 5,6                   | 34,8 ± 5,2       | 38,2 ± 4,8                         | 31,4 ± 4,3                      | p < 0,05 <sup>1,2</sup> |
| ІL-6, пг/мл                                                                                                                                                   | 9 843,2 ± 120,9              | 10 684,7 ± 201,5 | 12 345,3 ± 428,2                   | 9 865,7 ± 701,2                 | p < 0,05 <sup>1,2</sup> |
| Примечания: 1 – различия достоверны относительно контрольной группы; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения. |                              |                  |                                    |                                 |                         |

Концентрационные градиенты моноцитарного хемотаксического протеина 1 (МСР-1) сыворотки были повышены в группах больных ХОБЛ относительно показателей контрольной группы. При этом, максимальные значения имели место у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли, которые не отличались от аналогичных показателей в группе ХОБЛ от табакокурения. Концентрации тканевого фактора (ТF) в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ оказались значимо выше показателей в контрольной группе, при этом концентрация ТF у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли превышала аналогичный показатель в группе ХОБЛ от табакокурения в 1,2 раза (p = 0,045). Уровни концентрации в сыворотке крови интерлейкина-6 (ІL-6) – провоспалительного цитокина, участвующего в патогенезе ХОБЛ, оказались повышенными от контрольных значений у больных ХОБЛ обеих групп. При этом, концентрация ІL-6 у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли превышала аналогичный показатель в группе ХОБЛ от табакокурения в 1,3 раза (p = 0,034).

Дополнительная стратификация больных с ХОБЛ по характеристикам обострения выявила ассоциацию обострений с концентрациями

провоспалительных цитокинов МIP-1  $\beta$ , MCP-1, TF, IL-6 (Таблица 22). При этом, для МIP 1 $\beta$  значения показателя в группе ХОБЛ от воздействия пыли, требующей госпитализации при обострении, оказалась значимо выше, чем в группе ХОБЛ от табакокурения. Однонаправленные изменения имели место для MCP-1, TF, IL-6. Для IL-6 максимальные значения показателя были обнаружены в группе ХОБЛ от воздействия пыли, требующей назначения ГКС терапии, тогда как в группе ХОБЛ от табакокурения данный маркер имел меньшие значения, превышая, тем не менее, контрольные показатели. Обращал на себя внимание тот факт, что наиболее значимые превышения контрольных цифр моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1) и тканевого фактора (TF) были обнаружены в группе пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли, обострения которой требовали назначения системных глюкокортикоидов.

Таким образом, молекулярный паттерн воспаления при обострении ХОБЛ от воздействия пыли отличается от такового при обострении ХОБЛ от курения и может объяснять клинико-функциональные особенности обострения течения коморбидной патологии.

Таблица 22– Содержание маркеров системного воспаления в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли по характеристикам обострения

| Молекулярный<br>маркер | Контрольная<br>группа<br>(n = 119) | ХОБЛ от воздействия пыли (n = 120)                     |                                          |                                          | ХОБЛ от табакокурения (n = 121)                        |                                          |                                             | p                     |
|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
|                        |                                    | обострения,<br>требующие<br>госпитализации<br>(n = 52) | обострения,<br>требующие<br>АБП (n = 36) | обострения,<br>требующие<br>ГКС (n = 33) | обострения,<br>требующие<br>госпитализации<br>(n = 38) | обострения,<br>требующие<br>АБП (n = 56) | обострения,<br>требующие<br>ГКС<br>(n = 27) |                       |
| MIP-1 β,<br>пг/мл      | 37,92 ± 0,13                       | 51,9 ± 0,7                                             | 48,8 ± 0,3                               | 45,1 ± 0,2                               | 44,9 ± 0,9                                             | 45,1 ± 0,7                               | 42,2 ± 1,2                                  | p < 0,05 <sup>1</sup> |
| MCP-1,<br>пг/мл        | 137,06 ± 0,30                      | 181,8 ± 15,5                                           | 178,4 ± 15,3                             | 174,1 ± 15,1                             | 158,4 ± 20,5                                           | 160,0 ± 18,5                             | 155,1 ± 23,5                                | p < 0,05 <sup>1</sup> |
| TF, пг/мл              | 27,42 ± 4,25                       | 37,3 ± 5,9                                             | 32,4 ± 6,2                               | 36,5 ± 6,2                               | 33,1 ± 2,3                                             | 31,6 ± 2,5                               | 30,5 ± 3,1                                  | p < 0,05 <sup>1</sup> |
| IL-6, пг/мл            | 9 843,2 ± 120,9                    | 12 345,0 ± 433,5                                       | 12 340,1 ± 420,4                         | 12 246,0 ± 408,5                         | 9 860,1 ± 706,8                                        | 9 853,7 ± 703,2                          | 9 848,7 ± 702,2                             | p < 0,05 <sup>1</sup> |

Примечания: <sup>1</sup> – различия достоверны между всеми группами.

## 4.2 Маркеры фиброза при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей

При изучении обострения ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения были обнаружены различия в уровнях профиброзных цитокинов и ростовых факторов – FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGFβ1 (Таблица 23): концентрация эотаксина превышала нормативные цифры у больных ХОБЛ. При этом, в группе ХОБЛ от воздействия пыли уровни исследуемого показателя имели максимальные значения, превышая идентичные показатели в группе ХОБЛ от табакокурения в 1,4 раза ( $p = 0,026$ ), что позволяло говорить о дополнительном влиянии фиброгенных цитокинов на активность воспалительного процесса. Следует отметить тот факт, что концентрация проколлагена 3 (P3NP) также имела наибольшие значения у больных с ХОБЛ от воздействия пыли, отличаясь от значений в группе ХОБЛ от табакокурения в 1,75 раза ( $p = 0,001$ ).

Таблица 23 – Содержание маркеров фиброза в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Молекулярный маркер                                                                                                                                                                 | Контрольная группа (n = 119) | ХОБЛ (n = 241) |                                    |                                 | p                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                     |                              | все пациенты   | ХОБЛ от воздействия пыли (n = 120) | ХОБЛ от табакокурения (n = 121) |                   |
| Эотаксин, пг/мл                                                                                                                                                                     | 2 519 ± 1 049                | 3 274 ± 1 364  | 4 282 ± 1 784                      | 3 022 ± 1 259                   | $p < 0,01^{1,2}$  |
| P3NP, мкг/мл                                                                                                                                                                        | 3,9 ± 0,1                    | 5,59 ± 0,8     | 8,19 ± 1,4                         | 4,68 ± 1,6                      | $p < 0,001^{1,2}$ |
| Гиалуроновая кислота, нг/мл                                                                                                                                                         | 27,70 ± 1,96                 | 88,83 ± 2,7    | 132,57 ± 1,25                      | 105,57 ± 3,1                    | $p < 0,001^{1,2}$ |
| FGF 2, пг/мл                                                                                                                                                                        | 1,14 ± 0,06                  | 10,10 ± 0,7    | 19,51 ± 1,1                        | 9,58 ± 0,5                      | $p < 0,001^{1,2}$ |
| TGFβ1, пг/мл                                                                                                                                                                        | 434,2 ± 2,4                  | 702,2 ± 3,6    | 938,4 ± 1,28                       | 731,4 ± 3,9                     | $p < 0,001^{1,2}$ |
| Примечания: <sup>1</sup> – различия достоверны относительно контрольной группы; <sup>2</sup> – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения. |                              |                |                                    |                                 |                   |

Повышение концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови наблюдали у всех осмотренных, при этом, наибольшие уровни показателя были характерны для группы с обострением ХОБЛ от воздействия пыли. У пациентов с обострением ХОБЛ от табакокурения концентрация гиалуроновой кислоты была меньше, но все же значимо больше, чем в контрольной группе.

Концентрация профиброзного цитокина FGF 2 – фактора роста фибробластов, в сыворотке оказалась повышена по сравнению с контролем у всех больных и была наибольшей в группе с обострением ХОБЛ от воздействия пыли, превышая показатели в группе больных ХОБЛ от табакокурения в 2,0 раза ( $p = 0,001$ ).

Сывороточные концентрации TGF $\beta$ 1 – трансформирующего фактора роста  $\beta$  1, вовлеченного в воспалительный процесс, были достоверно повышены от контрольных значений у всех больных ХОБЛ, имея максимальные значения в группе с обострением ХОБЛ от воздействия пыли, превышавшие аналогичные параметры в группе больных ХОБЛ от табакокурения в 1,3 раза ( $p = 0,026$ ).

Не исключено, что повышенный уровень профиброзных цитокинов является одним из факторов, обуславливающих большую частоту и выраженность структурных изменений в легких, а также тяжесть обострений.

Однонаправленные сдвиги были выявлены при сопоставлении характеристик обострения у пациентов с ХОБЛ с уровнями в сыворотке крови профиброзных цитокинов (Таблица 24). Так, было установлено преобладание значений показателя эотаксина и проколлагена 3 (P3NP) в группе ХОБЛ от воздействия пыли, требующей госпитализации, по сравнению с таковыми в группе с обострением ХОБЛ от табакокурения. Для гиалуроновой кислоты максимальные значения показателя были обнаружены в группе ХОБЛ от воздействия пыли, требующей назначения антибактериальной терапии, тогда как в группе ХОБЛ от табакокурения данный маркер имел меньшие значения, превышая, тем не менее, контрольные показатели. Представлял интерес тот факт, что наиболее значимые превышения контрольных цифр в концентрации профиброзного цитокина FGF 2 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  1 (TGF $\beta$ 1) были обнаружены в группе пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли, обострения которой требовали назначения системных глюкокортикоидов.

Таблица 24 – Содержание маркеров фиброза в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли по характеристикам обострения

[illegible]

#### 4.3. Молекулярные маркеры и клинико-функциональные параметры при обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей

Изучение взаимосвязей между продолжительностью контакта с кремниевой пылью и гигиеническими условиями производственной среды показало следующее (Таблица 25): были выявлены достоверные положительные ассоциации стажа работы в условиях воздействия неорганической пыли и FGF 2. Продолжительность работы с кремниевой пылью была взаимосвязана с уровнями FGF 2, MCP-1, IL-6. Стаж работы без контакта с производственной пылью не показал у пациентов с ХОБЛ от табакокурения взаимосвязей с молекулярными патогенетическими факторами.

Таблица 25 – Взаимосвязи стажа работы и состава промышленного аэрозоля на уровень молекулярных факторов у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Предиктор                                          | Молекулярный фактор  | ОШ  | 95 % ДИ | Статистика Вальда | p      |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----|---------|-------------------|--------|
| Стаж работы, в условиях воздействия пыли, лет      | MIP-1 $\beta$        | 1,0 | 0,9–1,3 | 2,3               | 0,194  |
|                                                    | MCP-1                | 1,0 | 1,0–1,3 | 5,4               | 0,0010 |
|                                                    | TF                   | 1,2 | 1,0–1,9 | 6,3               | 0,002  |
|                                                    | IL-6                 | 1,1 | 1,0–2,0 | 5,5               | 0,009  |
|                                                    | Эотаксин             | 1,1 | 1,0–1,5 | 5,0               | 0,022  |
|                                                    | P3NP                 | 1,0 | 0,8–9,4 | 0,9               | 0,825  |
|                                                    | Гиалуроновая кислота | 1,2 | 1,0–1,4 | 6,0               | 0,009  |
|                                                    | FGF 2                | 1,0 | 0,9–4,4 | 1,2               | 0,170  |
|                                                    | TGF $\beta$ 1        | 1,2 | 1,0–3,5 | 6,5               | 0,004  |
| Концентрация пыли среднесменная, мг/м <sup>3</sup> | MIP-1 $\beta$        | 1,1 | 1,0–4,3 | 5,9               | 0,012  |
|                                                    | MCP-1                | 1,1 | 1,0–2,3 | 5,8               | 0,016  |
|                                                    | TF                   | 1,0 | 0,8–8,6 | 0,84              | 0,696  |
|                                                    | IL-6                 | 1,2 | 1,0–1,3 | 4,22              | 0,033  |
|                                                    | Эотаксин             | 1,1 | 0,9–2,7 | 2,0               | 0,103  |
|                                                    | P3NP                 | 1,3 | 1,2–2,4 | 5,63              | 0,019  |

Продолжение таблицы 25

| Предиктор                                                                                          | Молекулярный фактор  | ОШ  | 95 % ДИ | Статистика Вальда | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|---------|-------------------|-------|
| Концентрация пыли среднесменная, мг/м <sup>3</sup>                                                 | Гиалуроновая кислота | 1,0 | 0,9–1,5 | 1,96              | 0,114 |
|                                                                                                    | FGF 2                | 1,2 | 1,0–1,9 | 4,6               | 0,019 |
|                                                                                                    | TGFβ1                | 1,1 | 0,9–2,3 | 2,2               | 0,096 |
| Примечание: В модель включены параметры: стаж работы свыше 10 лет, концентрация промышленной пыли. |                      |     |         |                   |       |

Исследование влияния состава промышленного аэрозоля на уровни молекулярных факторов показало, что с увеличением максимальных разовых концентраций неорганической пыли в воздухе рабочей зоны, в крови осмотренных нарастают сывороточные концентрации FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGFβ1. Оценка только факта воздействия кремниевой пыли не выявила достоверных взаимосвязей с исследуемыми молекулярными факторами ( $p > 0,05$ ).

У больных ХОБЛ от курения табака определены взаимосвязи особенностей курения с концентрацией MIP-1 β, MCP-1, TF, IL-6 (Таблица 26). Факт рецидива курения влиял на сывороточные концентрации всех четырех молекул, число рецидивов и продолжительность курения были ассоциированы с повышением IL-6 и MCP-1.

Таблица 26 – Взаимосвязи особенностей курения и уровень молекулярных факторов у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Предиктор                      | Молекулярный фактор | ОШ  | 95 % ДИ  | Статистика Вальда | р     |
|--------------------------------|---------------------|-----|----------|-------------------|-------|
| Продолжительность курения, лет | MIP-1 $\beta$       | 1,1 | 1,0–3,1  | 4,3               | 0,029 |
|                                | MCP-1               | 3,2 | 1,8–9,5  | 4,4               | 0,036 |
|                                | TF                  | 1,2 | 1,0–3,3  | 4,5               | 0,031 |
|                                | IL-6                | 5,4 | 1,1–10,0 | 4,5               | 0,037 |
| Индекс курения, пачко/лет      | MIP-1 $\beta$       | 1,2 | 1,0–2,3  | 6,0               | 0,005 |
|                                | MCP-1               | 2,6 | 1,6–5,5  | 6,3               | 0,002 |
|                                | TF                  | 1,0 | 0,9–1,5  | 2,1               | 0,107 |
|                                | IL-6                | 1,6 | 0,8–2,4  | 1,9               | 0,113 |

По результатам оценки взаимосвязей сывороточных концентраций MIP-1  $\beta$ , MCP-1, TF, IL-6, FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGF $\beta$ 1 и особенностей обострения ХОБЛ различной этиологии были определены ассоциации факторов (Таблица 27). У больных ХОБЛ от воздействия пыли концентрация TGF $\beta$ 1 прогнозировала тяжелые симптомы ХОБЛ, низкий уровень диффузионной способности легких, обострения с госпитализацией в течение года, FGF 2 – симптомы ХОБЛ, низкие значения парциального напряжения кислорода артериальной крови, снижение толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ, легочную гипертензию. Уровни гиалуроновой кислоты были ассоциированы с гипоксемией покоя по значениям парциального напряжения кислорода артериальной крови, гипоксемией и одышкой при нагрузке. Значения проколлагена 3 (P3NP) были взаимосвязаны с низким уровнем парциального напряжения кислорода артериальной крови, снижением сатурации кислорода и тяжелой одышкой по завершению ТШХ, эотаксина – с меньшими значениями ОФВ1, DLco и большими значениями снижения ОФВ1 за год.

Таблица 27 – Взаимосвязи молекулярных факторов и клинико-функциональных показателей у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Маркеры воспаления<br>и фиброза | Прогнозируемый параметр                                  | ОШ  | 95 %<br>ДИ | Статистика<br>Вальда | р      |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|-----|------------|----------------------|--------|
| ХОБЛ от воздействия пыли        |                                                          |     |            |                      |        |
| TGFβ1, пг/мл                    | САТ более 10 баллов                                      | 1,2 | 1,0–1,7    | 4,2                  | 0,025  |
|                                 | DL <sub>CO</sub> менее 50 %                              | 1,3 | 1,3–2,0    | 5,3                  | 0,011  |
|                                 | Обострения с госпитализацией частотой более 1 раза в год | 1,1 | 1,0–1,5    | 4,7                  | 0,019  |
| FGF 2, пг/мл                    | САТ более 10 баллов                                      | 1,3 | 1,0–2,0    | 4,6                  | 0,035  |
|                                 | РаО <sub>2</sub> менее 68 мм рт. ст.                     | 1,3 | 1,0–2,4    | 4,4                  | 0,023  |
|                                 | Дистанция ТШХ < 250 м                                    | 1,2 | 1,0–2,0    | 4,5                  | 0,019  |
|                                 | Снижение дистанции ТШХ более чем на 60 м в год           | 1,4 | 1,1–2,3    | 5,0                  | 0,0010 |
|                                 | Сатурация кислорода по завершению ТШХ, менее 84 %        | 1,1 | 0,1–1,6    | 4,2                  | 0,041  |
|                                 | Одышка по завершению ТШХ более 6 баллов                  | 1,2 | 1,0–1,6    | 4,3                  | 0,036  |
| Гиалуроновая<br>кислота, нг/мл  | РаО <sub>2</sub> менее 68 мм рт. ст.                     | 1,7 | 1,3–1,9    | 6,2                  | 0,007  |
|                                 | Сатурация кислорода по завершению ТШХ, < 84 %            | 1,6 | 1,2–2,0    | 5,9                  | 0,0010 |
|                                 | Одышка по завершению ТШХ, более 6 баллов                 | 1,5 | 1,1–1,9    | 5,8                  | 0,011  |
|                                 | HADS-A 10 баллов                                         | 1,5 | 1,3–1,8    | 5,9                  | 0,0010 |
|                                 | МоСА менее 20 баллов                                     | 1,3 | 1,0–1,5    | 4,6                  | 0,019  |
| IL-6, пг/мл                     | РаО <sub>2</sub> менее 68 мм рт. ст.                     | 1,5 | 1,1–2,0    | 4,9                  | 0,014  |
|                                 | Сатурация кислорода по завершению ТШХ, менее 84 %        | 1,4 | 1,0–1,9    | 4,6                  | 0,033  |
|                                 | Одышка по завершению ТШХ, более 6 баллов                 | 1,3 | 1,0–1,5    | 4,2                  | 0,044  |
| Эотаксин, пг/мл                 | РаО <sub>2</sub> менее 68 мм рт. ст.                     | 1,4 | 1,1–1,9    | 5,4                  | 0,012  |
| P3NP                            | ОФВ1 менее 50 %                                          | 1,3 | 1,0–2,0    | 5,0                  | 0,026  |
|                                 | Динамика ОФВ1 более 65 мл/год                            | 1,3 | 1,0–2,0    | 5,5                  | 0,013  |
|                                 | DL <sub>CO</sub> менее 50 %                              | 1,1 | 1,0–1,8    | 4,2                  | 0,042  |

## Продолжение таблицы 27

| Маркеры воспаления<br>и фиброза                                                                                                                  | Прогнозируемый параметр                 | ОШ  | 95 %<br>ДИ | Статистика<br>Вальда | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|------------|----------------------|--------|
| ХОБЛ в условиях курения табака                                                                                                                   |                                         |     |            |                      |        |
| MCP-1 пг/мл                                                                                                                                      | ФОЕ более 165 %                         | 1,5 | 1,2–2,6    | 5,9                  | 0,020  |
|                                                                                                                                                  | ООЛ/ОЕЛ более 60 %                      | 1,6 | 1,2–2,9    | 6,0                  | 0,0010 |
|                                                                                                                                                  | Обострения ХОБЛ                         | 1,4 | 1,0–1,9    | 4,9                  | 0,031  |
|                                                                                                                                                  | Дистанция ТШХ менее 249м                | 1,1 | 1,0–2,5    | 4,5                  | 0,029  |
| MIP-1 β пг/мл                                                                                                                                    | Одышка по завершению ТШХ более 6 баллов | 1,2 | 1,0–1,6    | 4,3                  | 0,036  |
| TF, пг/мл                                                                                                                                        | CAT более 10 баллов                     | 1,3 | 1,0–2,0    | 4,6                  | 0,035  |
| Примечание: В модель включены параметры: курение, прием β-блокаторов, воздействие производственной пыли, воздействие физического перенапряжения. |                                         |     |            |                      |        |

У больных с обострением ХОБЛ от табакокурения MIP-1 β был взаимосвязан с ФОЕ, ООЛ/ОЕЛ, обострениями ХОБЛ, низкими значениями дистанции теста шестиминутной ходьбы, MCP-1 – с обострениями ХОБЛ, IL-6 – с ОФВ1 и скоростью снижения ОФВ1.

Одновременно с этиологией ХОБЛ, концентрации молекулярных факторов были взаимосвязаны с вероятностью обострений заболевания (Таблица 28). У больных с обострением ХОБЛ от воздействия пыли – FGF 2, эотаксина, R3NP, гиалуроновой кислоты, TGFβ1, ХОБЛ от табакокурения – MIP-1 β, MCP-1, TF, IL-6.

Таблица 28 – Вероятность обострения у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в зависимости от молекулярных факторов

| Фактор                                                                                                                                                                 | ОШ  | 95 % ДИ  | Статистика<br>Вальда | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|----------------------|-------|
| ХОБЛ от воздействия пыли                                                                                                                                               |     |          |                      |       |
| MIP-1 $\beta$                                                                                                                                                          | 1,2 | 1,0–3,6  | 4,5                  | 0,016 |
| MCP-1                                                                                                                                                                  | 3,3 | 1,13–9,8 | 4,7                  | 0,024 |
| TF                                                                                                                                                                     | 1,3 | 1,1–3,5  | 5,0                  | 0,011 |
| IL-6                                                                                                                                                                   | 5,6 | 1,2–11,3 | 4,9                  | 0,013 |
| Эотаксин                                                                                                                                                               | 1,1 | 1,0–2,0  | 4,3                  | 0,033 |
| P3NP                                                                                                                                                                   | 2,6 | 1,0–6,0  | 4,7                  | 0,025 |
| Гиалуроновая кислота                                                                                                                                                   | 1,2 | 1,1–3,7  | 5,0                  | 0,020 |
| FGF 2                                                                                                                                                                  | 3,8 | 1,2–12,1 | 4,9                  | 0,028 |
| TGF $\beta$ 1                                                                                                                                                          | 1,1 | 1,0–1,5  | 4,0                  | 0,048 |
| ХОБЛ в условиях табакокурения                                                                                                                                          |     |          |                      |       |
| MIP-1 $\beta$                                                                                                                                                          | 1,3 | 1,1–2,5  | 6,5                  | 0,001 |
| MCP-1                                                                                                                                                                  | 1,1 | 1,0–2,0  | 4,3                  | 0,033 |
| TF                                                                                                                                                                     | 1,2 | 1,1–2,3  | 6,0                  | 0,005 |
| IL-6                                                                                                                                                                   | 2,6 | 1,6–5,5  | 6,3                  | 0,001 |
| Эотаксин                                                                                                                                                               | 1,0 | 0,9–1,5  | 2,1                  | 0,107 |
| P3NP                                                                                                                                                                   | 1,6 | 0,9–2,4  | 1,9                  | 0,113 |
| Гиалуроновая кислота                                                                                                                                                   | 1,3 | 1,1–2,5  | 6,5                  | 0,001 |
| FGF 2                                                                                                                                                                  | 1,0 | 0,9–1,5  | 2,1                  | 0,107 |
| TGF $\beta$ 1                                                                                                                                                          | 1,2 | 1,0–2,3  | 6,0                  | 0,005 |
| Примечание: В модель включены параметры: продолжительность курения, количество пачко-лет, длительность ХОБЛ, среднесменная концентрация пыли, частота обострений ХОБЛ. |     |          |                      |       |

По данным регрессионного анализа, при наличии стажа работы в условиях воздействия производственных аэрозолей отмечалось увеличение сывороточных концентраций FGF 2 и TGF $\beta$ 1 (Таблица 29). На сывороточные уровни эотаксина и гиалуроновой кислоты наличие экспозиции экзогенного этиологического фактора не влияло.

Таблица 29 – Влияние стажа работы в контакте с неорганической пылью на концентрации молекулярных маркеров в системной циркуляции в период обострения ХОБЛ

| Предиктор                                                                                                                                                                                            | Молекулярный фактор  | B    | Стандартная ошибка | beta | t    | p      | R    | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправленный на авто-решаемость |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|--------------------|------|------|--------|------|----------------|--------------------------------------------------|
| ХОБЛ от действия пыли                                                                                                                                                                                |                      |      |                    |      |      |        |      |                |                                                  |
| Стаж работы, лет                                                                                                                                                                                     | Эотаксин             | 0,01 | 0,00               | 0,96 | 31,7 | < 0,01 | 0,84 | 0,81           | 0,80                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | P3NP                 | 2,1  | 0,06               | 0,97 | 37,4 | < 0,01 | 0,85 | 0,83           | 0,82                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | Гиалуроновая кислота | 0,3  | 0,08               | 0,31 | 3,3  | 0,02   | 0,32 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | FGF 2                | 0,01 | 0,00               | 0,96 | 31,7 | < 0,01 | 0,84 | 0,81           | 0,80                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | TGFβ1                | 2,1  | 0,06               | 0,97 | 37,4 | < 0,01 | 0,85 | 0,83           | 0,82                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | MIP-1 β              | 0,3  | 0,08               | 0,31 | 3,3  | 0,02   | 0,32 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | MCP-1                | 0,01 | 0,00               | 0,96 | 31,7 | < 0,01 | 0,84 | 0,81           | 0,80                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | TF                   | 2,1  | 0,06               | 0,97 | 37,4 | < 0,01 | 0,85 | 0,83           | 0,82                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | IL-6                 | 0,3  | 0,08               | 0,31 | 3,3  | 0,02   | 0,32 | 0,30           | 0,29                                             |
| Примечание: B – коэффициент регрессии, R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением, R <sup>2</sup> – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением. |                      |      |                    |      |      |        |      |                |                                                  |

Регрессионный анализ показал значимое влияние неорганической пыли на концентрации в сыворотке проколлагена 3 и эотаксина. Максимальная разовая и среднесменная концентрации пыли в воздухе рабочей зоны были прогностически значимы относительно FGF 2 и TGFβ1 (Таблица 30).

Таблица 30 – Влияние концентрации неорганической пыли в воздухе рабочей зоны на уровни молекулярных маркеров в системной циркуляции в период обострения ХОБЛ

| Предиктор                                                                                                                                                                                            | Молекулярный фактор  | B     | Стандартная ошибка | beta | t   | p      | R   | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправленный на авто-решаемость |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|--------------------|------|-----|--------|-----|----------------|--------------------------------------------------|
| ХОБЛ от действия пыли                                                                                                                                                                                |                      |       |                    |      |     |        |     |                |                                                  |
| Неорганическая пыль, МР концентрация, мг/м <sup>3</sup>                                                                                                                                              | Эотаксин             | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | P3NP                 | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | Гиалуроновая кислота | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | FGF 2                | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | TGFβ1                | 0,16  | 0,06               | 0,2  | 2,4 | 0,015  | 0,2 | 0,05           | 0,04                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | MIP-1 β              | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | MCP-1                | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | TF                   | 0,16  | 0,06               | 0,2  | 2,4 | 0,015  | 0,2 | 0,05           | 0,04                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | IL-6                 | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | Адипонектин          | —     | —                  | —    | —   | —      | —   | —              | —                                                |
|                                                                                                                                                                                                      | Резистин             | —     | —                  | —    | —   | —      | —   | —              | —                                                |
| Пылевая нагрузка, г                                                                                                                                                                                  | FGF 2                | 0,002 | 0,01               | 0,5  | 5,8 | < 0,01 | 0,5 | 0,26           | 0,25                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | FGF 2                | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | MIP-1 β              | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | MCP-1                | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | TF                   | 0,16  | 0,06               | 0,2  | 2,4 | 0,015  | 0,2 | 0,05           | 0,04                                             |
|                                                                                                                                                                                                      | IL-6                 | 0,9   | 0,0                | 0,6  | 5,7 | < 0,01 | 0,6 | 0,30           | 0,29                                             |
| Примечание: B – коэффициент регрессии, R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением, R <sup>2</sup> – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением. |                      |       |                    |      |     |        |     |                |                                                  |

Определена взаимосвязь молекулярных факторов и клинико-функциональных параметров (Таблица 31). С ОФВ1 в группе ХОБЛ от воздействия пыли были ассоциированы профиброзного фактора TGFβ1. С параметрами,

характеризующими тяжесть эмфиземы и легочной гиперинфляции, были ассоциированы факторы роста и компоненты системы репарации хемоаттрактант MCP 1 и TGFβ1. Полученные данные показывают, что преимущественными механизмами развития эмфиземы у больных ХОБЛ от действия пыли являются дисбаланс ростовых факторов (системы репарации) и избыток провоспалительных цитокинов. Диффузионная способность легких у больных ХОБЛ от действия неорганической пыли была взаимосвязана с сывороточным уровнем профиброзного фактора FGF 2 и компонента воспалительной реакции MIP-1 β. Следовательно, газообмен на уровне альвеолярно-капиллярной мембраны был нарушен вследствие сопутствующего эмфиземе легочного фиброза; с ОФВ1 в группе ХОБЛ от табакокурения были ассоциированы уровни IL-6. С параметрами, характеризующими тяжесть эмфиземы и легочной гиперинфляции были ассоциированы факторы роста и компоненты системы репарации хемоаттрактант MCP 1 и TF. Диффузионная способность легких у больных ХОБЛ от табакокурения была взаимосвязана с сывороточным уровнем IL-6 и компонента воспалительной реакции MIP-1 β. Следовательно, газообмен на уровне альвеолярно-капиллярной мембраны был нарушен вследствие сопутствующего эмфиземе легочного фиброза.

Таблица 31 – Ассоциация молекулярных маркеров воспаления и фиброза и основных клинко-функциональных параметров у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в фазу обострения

| Предиктор                                     | B    | Стандартная<br>ошибка | beta | t    | p    | R   | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправ-<br>ленный на<br>авто-<br>решаемость |
|-----------------------------------------------|------|-----------------------|------|------|------|-----|----------------|--------------------------------------------------------------|
| ХОБЛ от действия неорганической пыли, n = 120 |      |                       |      |      |      |     |                |                                                              |
| ОФВ1, % от должных величин                    |      |                       |      |      |      |     |                |                                                              |
| TGFβ1                                         | -3,4 | 1,5                   | -0,2 | -2,2 | 0,28 | 0,2 | 0,14           | 0,13                                                         |

Продолжение таблицы 31

| Предиктор                                                                                                                                                                                            | B    | Стандартная<br>ошибка | beta | t    | p      | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> , поправ-<br>ленный на<br>авто-<br>решаемость |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------|------|------|--------|-------|----------------|--------------------------------------------------------------|
| ООЛ/ОЕЛ, %                                                                                                                                                                                           |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| МСП 1                                                                                                                                                                                                | 0,04 | 0,08                  | 0,3  | 5,6  | < 0,01 | 0,9   | 0,88           | 0,87                                                         |
| TGFβ1                                                                                                                                                                                                | 12,9 | 14,1                  | 0,5  | 8,6  | < 0,01 |       |                |                                                              |
| Изменение ОФВ1 в пробе с физической нагрузкой, % от исходных значений                                                                                                                                |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| DL <sub>CO</sub> , % от должных значений                                                                                                                                                             |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| FGF 2                                                                                                                                                                                                | -2,3 | 0,4                   | -0,9 | -2,3 | < 0,01 | 0,6   | 0,42           | 0,41                                                         |
| MIP-1 β                                                                                                                                                                                              | 0,13 | 0,06                  | 0,3  | 2,0  | 0,04   |       |                |                                                              |
| DL <sub>CO</sub> /Va, % от должных значений                                                                                                                                                          |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| FGF 2                                                                                                                                                                                                | -2,1 | 0,3                   | -0,7 | -2,2 | < 0,01 | 0,5   | 0,40           | 0,39                                                         |
| MIP-1 β                                                                                                                                                                                              | 0,11 | 0,05                  | 0,2  | 1,8  | 0,04   |       |                |                                                              |
| ХОБЛ от табакокурения, n = 121                                                                                                                                                                       |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| ОФВ1, % от должных величин                                                                                                                                                                           |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| IL-6                                                                                                                                                                                                 | -3,3 | 1,5                   | -0,2 | -2,2 | 0,02   | 0,2   | 0,14           | 0,13                                                         |
| ООЛ/ОЕЛ, %                                                                                                                                                                                           |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| МСП 1                                                                                                                                                                                                | 0,04 | 0,08                  | 0,3  | 5,6  | < 0,01 | 0,9   | 0,88           | 0,87                                                         |
| TF                                                                                                                                                                                                   | 12,9 | 14,1                  | 0,5  | 8,6  | < 0,01 |       |                |                                                              |
| Изменение ОФВ1 в пробе с физической нагрузкой, % от исходных значений                                                                                                                                |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| DL <sub>CO</sub> , % от должных значений                                                                                                                                                             |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| IL-6                                                                                                                                                                                                 | -2,3 | 0,4                   | -0,9 | -2,3 | < 0,01 | 0,653 | 0,427          | 0,415                                                        |
| MIP-1 β                                                                                                                                                                                              | 0,13 | 0,06                  | 0,3  | 2,0  | 0,04   |       |                |                                                              |
| DL <sub>CO</sub> /Va, % от должных значений                                                                                                                                                          |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |
| IL-6                                                                                                                                                                                                 | -2,0 | 0,36                  | -0,7 | -2,0 | < 0,01 | 0,645 | 0,416          | 0,410                                                        |
| MIP-1 β                                                                                                                                                                                              | 0,11 | 0,05                  | 0,2  | 1,8  | 0,04   |       |                |                                                              |
| Примечание: B – коэффициент регрессии, R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением, R <sup>2</sup> – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением. |      |                       |      |      |        |       |                |                                                              |

Вероятность обострений, требующих госпитализации в группе ХОБЛ от действия неорганической пыли, была ассоциирована с сывороточным уровнем

MIP-1  $\beta$  и концентрацией в плазме FGF 2 (Таблица 32). Возможно, высокая активность воспаления в стабильную фазу ХОБЛ сопровождается повышенной выработкой металлопротеиназ и оксидантов (при ХОБЛ от действия пыли), что проявляется повышенным уровнем указанных молекул. При высокой исходной активности воспаления развитие обострений представляется более вероятным.

Таблица 32 – Взаимосвязь молекулярных маркеров воспаления и фиброза с особенностями обострений у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Молекулярный маркер                  | Коэффициент регрессии В | Стандартная ошибка | Статистика Вальда | Exp (В) | р    |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|---------|------|
| ХОБЛ от воздействия пыли, n = 120    |                         |                    |                   |         |      |
| Все обострения                       |                         |                    |                   |         |      |
| TGF $\beta$ 1, пг/мл                 | 1,5                     | 0,8                | 4,0               | 1,4     | 0,05 |
| Обострения, требующие госпитализации |                         |                    |                   |         |      |
| FGF 2, пг/мл                         | 2,6                     | 1,2                | 4,7               | 1,3     | 0,02 |
| P3NP, пг/мл                          | 0,09                    | 0,02               | 9,9               | 1,9     | 0,01 |
| ХОБЛ от табакокурения, n = 121       |                         |                    |                   |         |      |
| Все обострения                       |                         |                    |                   |         |      |
| MIP-1 $\beta$ пг/мл                  | 1,5                     | 0,8                | 4,0               | 1,4     | 0,05 |
| Обострения, требующие госпитализации |                         |                    |                   |         |      |
| IL-6, пг/мл                          | 2,6                     | 1,2                | 4,7               | 1,3     | 0,02 |
| MCP-1, пг/мл                         | 0,09                    | 0,02               | 9,9               | 1,9     | 0,01 |

Полученные результаты показали, что у больных ХОБЛ от воздействия неорганической пыли с основными клинико-функциональными параметрами, составляющими обострение заболевания, ассоциированы разные молекулярные факторы. Указанное позволяет говорить о влиянии экзогенных этиологических факторов на биомеханизмы обострения ХОБЛ.

В группе пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли был проведен множественный корреляционный анализ с использованием межсистемного регрессионного анализа, на основании которого получены различные прямые и обратные взаимосвязи между изученными показателями.

Установлены достоверные ( $p < 0,001$ ) прямые корреляции среднесменных концентраций неорганической пыли с жалобами пациентов на сухой кашель в течение суток и в утренние часы. Выявлены положительные корреляционные связи умеренной силы ( $p < 0,001$ ) между среднесменными концентрациями неорганической пыли в воздухе рабочих зон с одышкой (mMRC), критериями анкеты САТ ( $r > 0,7$  по шкале Чеддока, показывающим тесноту связи между изучаемыми показателями (Таблица 33).

Таблица 33 – Множественная корреляция среднесменных концентраций неорганической пыли или табакокурения с жалобами, индексом курильщика, выраженностью одышки ( $r$ ) и САТ для работников с обострением ХОБЛ от воздействия пыли

| Показатели                                                                                                                                        | Пациенты ХОБЛ ( $n = 241$ )               |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                   | ХОБЛ от воздействия пыли<br>( $n = 120$ ) | ХОБЛ от табакокурения<br>( $n = 121$ ) |
| Кашель в течение суток                                                                                                                            | 0,4735*                                   | 0,4555*                                |
| Кашель утренний                                                                                                                                   | 0,4550*                                   | 0,4256*                                |
| Кашель сухой                                                                                                                                      | 0,4010*                                   | 0,3849*                                |
| Индекс курильщика                                                                                                                                 | 0,5489*                                   | 0,5521*                                |
| Одышка (mMRC)                                                                                                                                     | 0,5685*                                   | 0,5561*                                |
| САТ                                                                                                                                               | 0,5815*^                                  | 0,4734*^                               |
| Примечание: * – критерий достоверности различий ( $p < 0,0001$ ), ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ( $r > 0,7$ ). |                                           |                                        |

Для пациентов, имеющих обострение ХОБЛ от воздействия пыли, обнаружены тесные ( $p < 0,001$ ) связи среднесменных концентраций диоксида кремния с показателями спирографии (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) и бодиплетизмографии, при этом определены сильные обратные корреляции с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ (Таблица 34).

Таблица 34 – Множественная корреляция среднесменных концентраций неорганической пыли с показателями спирографии и бодиплетизмографии у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли

| Показатели                                                                                                                                        | Пациенты ХОБЛ (n = 241)               |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                   | ХОБЛ от воздействия пыли<br>(n = 120) | ХОБЛ от табакокурения<br>(n = 121) |
| ОФВ <sub>1</sub>                                                                                                                                  | –0,6309*                              | –0,5519*                           |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ                                                                                                                            | –0,5200*                              | –0,5120*                           |
| ФОЕ                                                                                                                                               | –0,3458*                              | –0,3021*                           |
| ООЛ                                                                                                                                               | –0,9568*^                             | –0,3335*                           |
| ОЕЛ                                                                                                                                               | –0,8707*^                             | –0,6540*                           |
| ООЛ/ ОЕЛ                                                                                                                                          | –0,9478*^                             | –0,54205                           |
| DLco                                                                                                                                              | –0,8707*^                             | –0,6540*                           |
| DLco/Va                                                                                                                                           | –0,8605*^                             | –0,6492*                           |
| Примечание: * – критерий достоверности различий ( $p < 0,0001$ ); ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ( $r > 0,7$ ). |                                       |                                    |

Проведенный корреляционный анализ между среднесменными концентрациями неорганической пыли с полученными более значимыми клинико-функциональными и лабораторными показателями позволил определить существенные взаимосвязи между изученными параметрами в группе пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли (Рисунок 2).

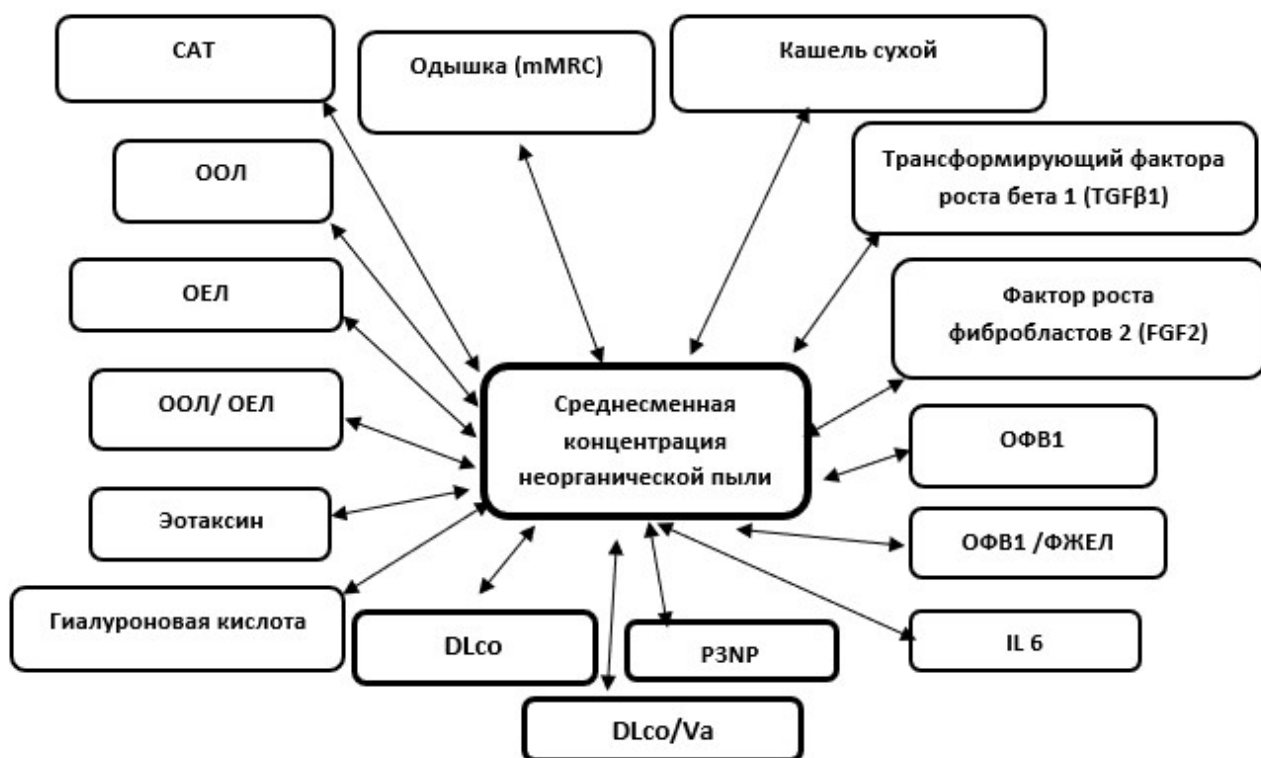


Рисунок 2 – Корреляционные взаимосвязи (r) среди пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли

#### 4.4 Межсистемный регрессионный анализ клинико-функциональных и клинико-лабораторных показателей у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли

Важным методом множественного регрессионного анализа является обнаружение связи одного зависимого признака от многих других, являющихся независимыми (предикторами). В классическом регрессионном анализе зависимые и независимые признаки являются количественными, непрерывными признаками.

На рисунке 3 представлена индивидуальная модель регрессии со случайной выборкой. При статистической обработке получена математическая модель зависимости значимого показателя среднесменной концентрации неорганической пыли в группе пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли от клинико-функциональных и клинико-лабораторных показателей функции дыхательной и

сердечно-сосудистой систем. Построение, оценивание параметров регрессии и проверка адекватности регрессионных моделей проводили с помощью профессиональной программы «Statistica 10.0».

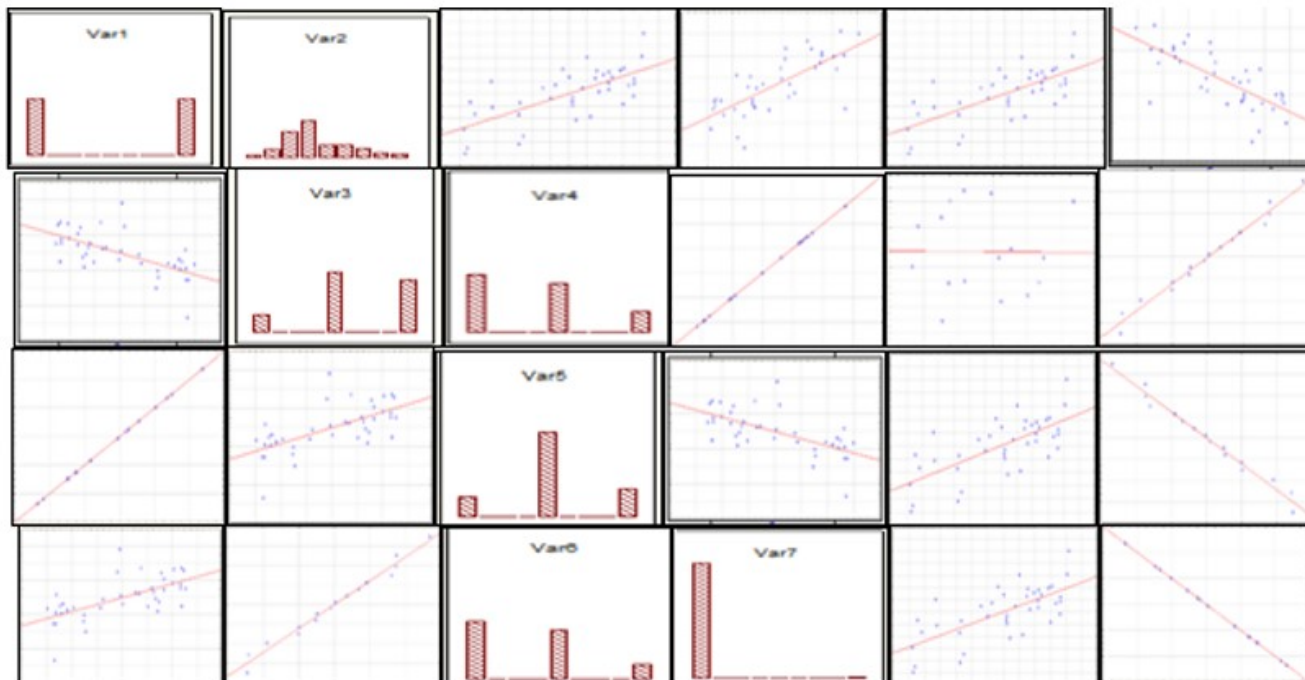


Рисунок 3 – Множественная регрессия среднесменной концентрации неорганической пыли в зависимости от комплекса параметров среди пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли ( $p < 0,0001$ )

Математическая модель выражается функцией:

$$Y = f(x; B_0, B) + \varepsilon, \quad (3)$$

где  $B_0, B$  – неизвестные параметры;

$\varepsilon$  – ошибка предсказания  $Y$  посредством функции регрессии  $f$  (может быть линейной и нелинейной по параметрам).

Предсказание величины  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  определяется по формуле:

$$ОФВ_1 / ЖЕЛ = A + K_1 X_1 + K_2 X_2 + .... + K_n X_n. \quad (4)$$

В этой формуле:

$A$  – свободный член;

$X_1, X_2, ..., X_n$  – величины соответствующих параметров, входящих в батарею тестов;

$K_1, K_2, ..., K_n$  – коэффициенты, на которые надлежит умножить величины параметров с тем, чтобы, суммируя произведения, получить значения среднесменных концентраций ТВ.

Величина коэффициента  $K_1, K_2, ..., K_n$  зависит от следующих факторов:

- а) корреляции параметров с показателями среднесменных концентраций ТВ;
- б) взаимной корреляции параметров между собой и доли независимой информации, которую несет каждый из них;
- в) абсолютной величины каждого параметра.

При использовании методики множественной регрессии проводится оценка информативности среднесменных концентраций неорганической пыли с помощью данных множественной линейной регрессии пошагово. Такой набор маркеров этих концентраций обладает максимальной информативностью, расширение которых за счет новых показателей не приводит к улучшению статистических критериев  $R$  и  $100R^2$ . При этом  $R$  не может превышать 1, а  $100R^2$  – превышать 100.

При обработке данных по программе множественной регрессии получены результаты у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли (Таблица 35). Программа выбирает наиболее значимый параметр, затем значимую комбинацию из двух параметров, затем комбинацию из трех параметров и так далее. На последнем шаге проверяется информативность всех параметров, включенных в батарею.

Таблица 35 – Оценка информативности среднесменных концентраций неорганической пыли по данным множественной линейной регрессии (пошаговое включение) на вероятность обострения ХОБЛ

| Число переменных | Перечень показателей                                                                    | Коэффициент корреляции (R) | Коэффициент детерминации ( $100R^2$ ), % | Прирост детерминации ( $100R^2$ ), % |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                | Стаж работы в контакте с пылью                                                          | 0,3                        | 28,0                                     | —                                    |
| 2                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC)                                          | 0,5                        | 23,0                                     | +7,3                                 |
| 3                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + CAT                                    | 0,6                        | 33,6                                     | +4,9                                 |
| 4                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + CAT + ООЛ                              | 0,7                        | 28,4                                     | +5,7                                 |
| 5                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + CAT + ООЛ + ОЕЛ                        | 0,8                        | 18,5                                     | +7,5                                 |
| 6                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + CAT + ООЛ + ОЕЛ + ООЛ/ОЕЛ              | 0,9                        | 26,8                                     | +18,6                                |
| 7                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + CAT + ООЛ/ОЕЛ + тест 6-минутной ходьбы | 0,98                       | 17,13                                    | +6,23                                |
| 8                | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + CAT + DLco + DLco/Va                   | 0,99                       | 3,3                                      | +9,3                                 |

Продолжение таблицы 35

| Число переменных | Перечень показателей                                                                                          | Коэффициент корреляции (R) | Коэффициент детерминации ( $100R^2$ ), % | Прирост детерминации ( $100R^2$ ), % |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
| 9                | Стаж работы в контакте с пылью + АКМ % + Фазовый угол                                                         | 0,99                       | 2,6                                      | +9,06                                |
| 10               | Одышка (mMRC) + САТ + ООЛ + ОЕЛ + ООЛ/ОЕЛ + преальбумин + резистин + адипонектин                              | 0,99                       | 1,8                                      | +7,4                                 |
| 11               | Стаж работы в контакте с пылью + одышка (mMRC) + САТ + ООЛ + ОЕЛ + ООЛ/ОЕЛ + адипокины + молекулярные маркеры | 0,99                       | 10,3                                     | +1,3                                 |

Согласно полученным данным, прирост информативности нестабилен по мере использования все более широких наборов показателей для комплексной оценки зависимого показателя среднесменных концентраций неорганической пыли у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли. При переходе от одного наиболее значимого показателя к двум происходит снижение информативности на 9,37 %. Применение полученной математической модели дает возможность прогнозировать структурно-функциональные изменения у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли.

#### 4.5 Дополнительные критерии диагностики клинико-функциональных и клинико-лабораторных нарушений при обострении хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли

Межсистемный корреляционный анализ с использованием множественной регрессии позволил разработать дополнительные критерии диагностики клинико-функциональных и клинико-лабораторных нарушений у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Дополнительные критерии диагностики клинико-функциональных и клинико-лабораторных нарушений пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли

У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли необходимо определять следующие маркеры диагностики: показатели остаточного объема легких, остаточной емкости легких и их соотношения; отношение объема формированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких, интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, зотаксин, проколлаген 3, гиалуроновую кислоту, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста  $\beta$  1.

У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли дополнительными

критериями диагностики являются повышение параметров бодиплетизмографии (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), снижение цифровых значений ОФВ1/ФЖЕЛ.

### **Резюме по главе**

Неуклонно прогрессирующие ограничения воздушного потока даже после прекращения контакта с вредными производственными факторами, определяют потери трудоспособности и трудовых ресурсов. Особенно высока частота неблагоприятного прогноза и инвалидизации при повторяющихся обострениях и персистенции воспаления, при этом в силу особенности раннего поражения мукоцилиарного аппарата в ответ на воздействия промышленных пылей и газов формирования атрофического процесса респираторного тракта обострения носят малосимптомный характер, что серьезно затрудняет раннюю диагностику и запускает воспалительный каскад клеточно-молекулярных механизмов с последующим прогрессированием фиброза, дыхательной недостаточности и легочной гипертензии.

Согласно современным представлениям о патогенезе ХОБЛ и биомеханизмах развития заболевания включает несколько взаимосвязанных клеточно-молекулярных реакций: аномальное персистирующее воспаление, представленное в первую очередь реакциями неспецифического иммунного ответа на внешний агент, которые в итоге приводят к ремоделированию бронхо-легочной системы [1; 34; 109]. Полученные данные показали, что несмотря на общность патогенеза ХОБЛ, отдельные клеточно-молекулярные механизмы различаются, в зависимости от экзогенного этиологического фактора. Клеточно-молекулярные компоненты биомеханизма обострения ХОБЛ от воздействия пыли зависят от стажа работы в соответствующих условиях и концентрации повреждающих веществ в воздухе рабочей зоны.

Особенностью молекулярного паттерна воспаления при обострении ХОБЛ от воздействия неорганической пыли является повышение уровней в системной циркуляции провоспалительных и профиброзных факторов, включающих IL-6,

МСР-1, TF, MIP-1  $\beta$ , FGF 2, эотаксин, РЗNP, гиалуроновую кислоту, TGF $\beta$ 1.

В группе пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли выявлена достоверная средняя прямая взаимосвязь среднесменных концентраций диоксида кремния в воздухе рабочей зоны с критериями одышки по шкале mMRC, с критериями анкеты САТ. Определены достоверные ( $p < 0,001$ ) прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с показателями спирографии (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) и бодиплетизмографии, при этом, выявлены обратные сильные корреляции с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ. У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли установлены достоверные ( $p < 0,001$ ) прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с уровнями фиброгенных цитокинов-эотаксина, РЗNP, гиалуроновой кислоты, FGF 2, TGF $\beta$ 1. У больных ХОБЛ от табакокурения определены взаимосвязи особенностей курения с концентрацией MIP-1  $\beta$ , МСР-1, TF, IL-6

Для пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли, оказались специфичными связи между стажем работы с профвредностями и показателями спирографии (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) – прямые средней силы, а также показателями бодиплетизмографии (ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ) – сильные обратные; значениями IL-6, МСР-1, FGF 2 – прямые, средней силы. По данным регрессионного анализа, наличии стажа работы в условиях воздействия производственных аэрозолей определяет увеличение сывороточных концентраций FGF 2 и TGF $\beta$ 1.

У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли необходимо определять следующие маркеры диагностики: показатели остаточного объема легких, остаточной емкости легких и их соотношения; отношение объема формированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких, интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, проколлаген 3, гиалуроновую кислоту, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста  $\beta$  1.

Для ранней своевременной диагностики обострения, дополнительно рекомендовано IL-6 и МСР-1. А, для диагностики формирования фиброза в период после обострения рекомендовано исследовать РЗNP, гиалуроновую

кислоту, FGF 2 и TGF $\beta$ 1. У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли дополнительными критериями диагностики являются: повышение параметров бодиплетизмографии (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), снижение цифровых значений ОФВ1/ФЖЕЛ.

Результаты исследования дополнили существующую систему знаний данными об биомеханизмах обострения ХОБЛ, ассоциированной с воздействием неорганической пыли или обострением ХОБЛ от табакокурения и их взаимосвязи с клинико-функциональными проявлениями заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой гетерогенное заболевание, основными биомеханизмами развития которой являются: системное воспаление, гипоксемия, изменение анатомии органов грудной клетки [56]. При этом, установлено, что ХОБЛ от воздействия промышленной пыли отличается от таковой у курильщиков табака механизмами воспаления и клинико-функциональными проявлениями [86, 115].

Ежегодно от ХОБЛ погибают около 3 000 000 человек, а летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [89]. Бремя ХОБЛ заключается в прогрессирующем снижении функции легких, что приводит к снижению качества жизни (КЖ), инвалидности, повышению затрат ресурсов здравоохранения [33]. В Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания составляют около 6 % всего бюджета здравоохранения, а затраты на лечение ХОБЛ достигают 56 % от этих затрат [88].

Выяснение истинной заболеваемости и распространенности профессиональной ХОБЛ может быть затруднено из-за нескольких факторов:

- а) большая часть пациентов с диагнозом ХОБЛ и профессиональным воздействием также подвергались другим факторам риска, таким как сопутствующее употребление табака;
- б) ХОБЛ имеет многофакторную этиологию, где четкая причинно-следственная связь не может быть установлена за короткий срок у большинства больных;
- в) нет патогномоничных особенностей профессиональной ХОБЛ, которые позволяют отличить подкатегорию ХОБЛ;
- г) наблюдается значительная гетерогенность в определениях ХОБЛ в течение последних нескольких десятилетий, что затрудняет оценку распространенности среди групп риска [5].

Основой биомеханизма развития ХОБЛ является аномальное

персистирующее воспаление дыхательных путей и паренхимы легких с развитием структурного ремоделирования и дыхательной недостаточности [83]. Несмотря на универсальность воспаления, как типового патологического процесса, отдельные его компоненты могут существенно различаться, формируя широкий спектр воспалительной патологии [25].

Около 60–70 % всех ресурсов здравоохранения, выделяемых на лечение ХОБЛ, тратятся на лечение обострений, причем не менее половины всех затрат приходится на терапию в условиях стационара [26]. Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких и одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью [34; 93; 194]. Частое развитие обострения у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [2, 132].

С 2002 г. ХОБЛ была включена в Список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран – членов Международной организации труда (МОТ). Административный совет МОТ в 2010 г. утвердил Перечень профессиональных заболеваний, где в разделе 2.1 Респираторные заболевания (п. 2.1.9) указаны конкретные этиологические факторы ХОБЛ: угольная пыль, пыль каменоломен, древесная пыль, пыль от злаков и сельскохозяйственных работ, пыль в стойлах содержания животных, текстильная и бумажная пыль, возникающие в процессе трудовой деятельности [85].

Известно, что при обострении ХОБЛ воспаление дыхательных путей опосредовано, в первую очередь, увеличением количества нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов, их активацией и повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8), что образует особый тип воспаления респираторного аппарата. Наиболее значимыми маркерами воспаления являются нарастание в системном кровотоке: MIP-1  $\beta$ , моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), тканевого фактора (TF),

ИЛ-6, способных разрушать внеклеточный матрикс эластина, коллагена, протеогликана вследствие своих протеолитических свойств [40]. При воздействии неорганической пыли на респираторный аппарат увеличение в крови фиброгенных факторов (эотаксина, РЗНР, гиалуроновой кислоты, FGF 2, TGF $\beta$ 1) способствует разрушению важных структур слизистой оболочки, таких как коллаген и фибронектин, а также белков мембраны клеток, что может играть ключевую роль в ремоделировании ткани [48].

Представление об особенностях обострения ХОБЛ от воздействия промышленной неорганической пыли, в сравнении с ХОБЛ от табакокурения, с учетом молекулярно-клеточных механизмов воспаления и фиброгенных процессов, позволит улучшить диагностику ХОБЛ, что повысит эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий и скажется на социально-экономических показателях, включая качество жизни пациентов.

В условиях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» выполнено одноцентровое одномоментное когортное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в рамках которого в стационарное отделение профессиональной патологии с обострением были госпитализированы 241 пациент с ХОБЛ, в том числе: 120 больных с ХОБЛ от воздействия пыли и 121 – курильщики табака, без профессиональных рисков здоровью. Группу контроля составили 119 условно здоровых лиц без профессиональных рисков здоровью. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011: отношение постбронходилататорных объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) меньшее или равное 0,7 [157].

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» [21].

С применением системного подхода изучены особенности обострения у больных ХОБЛ от воздействия неорганической промышленной пыли, во

взаимосвязи с клинико-функциональными и клеточно-молекулярными показателями бронхолегочной патологии и факторами внешней среды.

План обследования пациентов включал: оценку обострения ХОБЛ и симптомов ХОБЛ, исследование функции внешнего дыхания, легочных объемов и переносимости физической нагрузки, нутритивного статуса, показателей гемодинамики малого круга кровообращения, молекулярно-клеточных маркеров воспаления и фиброза.

Согласно полученным результатам, клиническая картина обострения ХОБЛ от воздействия пыли характеризовалась преобладанием одышки при физической нагрузке, что определяло снижение результатов теста шестиминутной ходьбы. Интенсивность сухого кашля оказалась наибольшей у больных ХОБЛ от воздействия пыли.

В результате воздействия неорганической пыли развивалась ХОБЛ, основным симптомом которой был сухой кашель (среднее значение оценки по ВАШ  $(2,1 \pm 0,1)$  см).

Среди пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли, выявлено статистически значимое повышение ( $p < 0,0001$ ) степени выраженности одышки по шкале mMRC –  $(1,84 \pm 0,02)$  балла. Согласно критериев анкеты САТ в период обострения ХОБЛ обнаружены значимые клинические проявления заболевания, что подтверждено количеством баллов –  $1,5 \pm 0,02$ .

Одышка относительно других исследованных групп больных ХОБЛ была небольшой тяжести (mMRC  $(4,3 \pm 0,1)$  балла), снижение толерантности к физической нагрузке было легким (дистанция, проходимая за 6 минут  $(290,1 \pm 2,0)$  м). Несмотря на легкое ограничение физических нагрузок зафиксировано снижение качества жизни из-за ограничения физической активности и психосоциальных факторов.

В группе пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли продолжительность курения составила  $(15,8 \pm 1,9)$  года, а при отсутствии воздействия производственных неблагоприятных факторов –  $(14,9 \pm 1,7)$  года. Индекс курильщика в первом случае был равен 24 [16; 26] и 24 [15; 26] пачко/лет,

соответственно.

Согласно полученных данных, после ингаляции бронхолитика у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли ухудшались показатели  $ОФВ_1$  – в 1,3 раза, что достоверно отличалось от параметров группы ХОБЛ от табакокурения ( $p < 0,0001$ ). Аналогичная направленность прослеживалась в соотношении  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ : у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли отмечалось снижение показателя с  $(73,50 \pm 3,91) \%$  до  $(72,16 \pm 3,23) \%$ , по сравнению с показателями вне обострения. Полученные данные не противоречат результатам исследований других авторов [20; 27; 80; 179].

В период обострения заболевания отмечено большее повышение всех показателей бодиплетизмографии, по сравнению с межприступным периодом, у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. Так у значения  $ФОЕ$  возрастали с  $(134,3 \pm 0,37) \%$  до  $(139,5 \pm 0,40) \%$ ;  $ООЛ$  – с  $(163,7 \pm 0,75) \%$  до  $(172,1 \pm 0,80) \%$ ; –  $ОЕЛ$  – с  $(128,4 \pm 0,45) \%$  до  $(131,5 \pm 0,42) \%$ ;  $ООЛ/ОЕЛ$  – с  $(42,4 \pm 0,37) \%$  до  $(45,3 \pm 0,48) \%$  ( $p < 0,0001$ ). Это свидетельствовало о наличии прогрессирующей динамической гиперинфляции легких, обусловленной дисбалансом между объемами вдыхаемого и выдыхаемого воздуха и формированием «воздушной подушки» в легких. В группе ХОБЛ от табакокурения изменения носили менее выраженный характер.

Особенностями функциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли были выраженное снижение диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$   $(66,4 \pm 5,31) \%$ ) и смешанный тип нарушений легочной вентиляции, вследствие чего наблюдали только умеренную степень увеличения легочных объемов ( $ООЛ/ОЕЛ$   $(57,7 \pm 5,4) \%$ ,  $ООЛ$   $(155,4 \pm 13,4) \%$ ) и низкие показатели  $ЖЕЛ$   $(81,7 \pm 1,4) \%$ . Значения  $ОФВ_1$  были средними и равнялись  $(63,0 \pm 2,7) \%$ , скорость снижения  $ОФВ_1$  составила  $(68,8 \pm 2,0)$  мл в год. Гипоксемия в этой группе больных, вероятно, являлась следствием ограничения воздушного потока и снижения диффузионной способности легких при меньшей значимости других причин - в многофакторном регрессионном анализе  $PaO_2$  было ассоциировано с МР концентрацией пыли в воздухе рабочей зоны,  $ОФВ_1$  и  $DL_{CO}$ . Риск развития

тяжелой ЛГ не отличался от ХОБЛ табакокурения.

Случаев обострения в группе ХОБЛ от действия пыли оказалось больше, чем в группе ХОБЛ от табакокурения. Частота обострений составила 1,54 на больного в год. У большинства больных наблюдали не требующие госпитализации, непродолжительные обострения, которые хорошо отвечали на терапию бронхолитиками.

Следовательно, особенностями обострения ХОБЛ от воздействия пыли являлись: наименьшие значения инспираторной ёмкости при легком снижении объемных показателей, гипоксемия покоя по результатам исследования газового состава крови ( $PaO_2$  ( $81,6 \pm 1,8$ ) мм рт. ст.), низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы (дистанция ( $330,2 \pm 11,3$ ) м, по завершению теста – тяжесть одышки ( $8,0 \pm 0,2$ ) баллов по шкале САТ, сатурация кислорода ( $92,5 \pm 3,5$ ) %), снижение дистанции теста шестиминутной ходьбы в динамике. Обострение ХОБЛ от табакокурения отличалось наименьшими значениями ОФВ1 и наибольшей скоростью снижения ОФВ1 за год ( $63,0 \pm 1,8$ ) % и ( $65,0 \pm 5,8$ ) мл), наибольшими значениями легочных объемов (ФОЕ ( $162,0 \pm 10,6$ ) %, ООЛ/ОЕЛ ( $57,1 \pm 8,15$ ) %).

Обострения ХОБЛ от воздействия пыли характеризовались наибольшей тяжестью дыхательной недостаточности, в то время как усиление кашля и продукции мокроты были незначительными, что могло быть обусловлено снижением перфузии газов на уровне альвеол, вследствие активности воспалительного и фиброгенного процессов [55].

Выявленные различия характеризуют обострение ХОБЛ от воздействия пыли, как модификацию ремоделирования легких: в частности, наименьшие значения инспираторной емкости при «средних» значениях легочных объемов могут быть объяснены вкладом в рестриктивный компонент вентиляционных нарушений легочного интерстициального фиброза [69]. Статическая легочная гиперинфляция («средняя» по тяжести), легочный фиброз, в сочетании с нарушениями легочной гемодинамики, в итоге приводят к наименьшим значениям DLco и гипоксемии покоя.

Вентиляционная функция легких у больных ХОБЛ от воздействия пыли характеризовалась большей скоростью снижения ОФВ1 % и большей легочной гиперинфляцией относительно пациентов с ХОБЛ от курения. Возможно, к развитию обострений предрасполагал исходно высокий уровень системного воспаления, характерный для больных ХОБЛ от воздействия неорганической пыли [1; 5; 143]. Максимальные значения индекса BODE наблюдались в группе ХОБЛ от воздействия пыли.

Особенностями вентиляционной функции легких при обострении ХОБЛ от воздействия пыли являлись: наибольшая, чем при ХОБЛ от табакокурения, скорость снижения ОФВ1 %, максимальные значения ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ.

Для пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли, в отличие от ХОБЛ курения, были характерны более значимые нарушения гемодинамики малого круга с развитием изменений структуры правого желудочка и его диастолической дисфункции.

Изменения в компонентом составе тела у больных с обострением ХОБЛ наблюдались, преимущественно, у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в виде нарастания содержания внеклеточной жидкости в 1,2 раза относительно контрольных значений. Вместе с тем показатели активно-клеточной массы и фазового угла у данной подгруппы пациентов оказались ниже контрольных цифр в 1,2 раза, что указывало на ухудшение клеточного метаболизма.

У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли было зафиксировано снижение белковой фракции преальбумина в сравнении с контролем в 1,4 раза.

Наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса были обнаружены у пациентов ХОБЛ от воздействия пыли: значения свободного лептина превышали контрольные цифры в 1,7 раза, отличались от аналогичных показателей в группах ХОБЛ от табакокурения в 1,2 раза соответственно. Кроме этого, в данной группе больных были зарегистрированы минимальные уровни лептин-связывающего рецептора, отличавшиеся от показателей контрольной группы и ХОБЛ от курения в 1,6 и 1,2 раза соответственно. Полученные данные согласуются с работами ряда

авторов, показавших у больных ХОБЛ, снижение числа рецепторов к лептину в подкожно-жировой клетчатке, полное исчезновение их в миоцитах, при одновременном повышении чувствительности клеток кожи и скелетной мускулатуры к адипонектину.

Результаты исследования свидетельствовали о выраженном нарушении гормональной активности жировой ткани и высоком уровне системного воспаления в условиях длительного воздействия производственного поллютанта-неорганической пыли.

Итогом работы явилось выявление дисбаланса регуляторных молекулярных систем – провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, системы репарации тканей, при обострении ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения.

Особенностями молекулярного паттерна воспаления при формировании профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли в сравнении с ХОБЛ от табакокурения были высокие концентрации в системной циркуляции MCP 1 ( $181,3 \pm 15,8$  пг/мл), FGF 2 ( $19,51 \pm 1,1$  пг/мл) и MIP-1  $\beta$  ( $50,8 \pm 0,7$  пг/мл).

Одновременно с этиологией ХОБЛ, концентрации молекулярных факторов были взаимосвязаны с вероятностью обострений заболевания: у больных с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли – FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGF $\beta$ 1, ХОБЛ от табакокурения – MIP-1  $\beta$ , MCP-1, TF, IL-6.

По результатам линейного регрессионного анализа стаж работы в условиях воздействия неорганической пыли был предиктором концентраций в сыворотке или плазме IL-6  $\beta$  ( $B = 0,05$ ), MCP 1 ( $B = 2,49$ ), FGF 2 ( $B = 0,49$ ), TF ( $B = 1,7$ ), MIP-1  $\beta$  ( $B = 0,01$ ), TGF $\beta$ 1 ( $B = 2,11$ ), гиалуроновой кислоты ( $B = 0,26$ ), P3NP ( $B = 0,10$ ), эотаксина ( $B = 0,59$ ).

На основании расчета прогностических индексов, обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли оценивается как более тяжелая патология, чем ХОБЛ от табакокурения: уже при средней степени тяжести ограничения воздушного потока определяются системные проявления

заболевания в виде снижения активной клеточной массы тела.

Моноцитарный хемотаксический фактор 1 – хемокин, привлекающий в очаг воспаления макрофаги, синтезируется альвеолярными макрофагами при их активации токсичными газами и частицами [193]. Сывороточная концентрация MCP 1 у больных профессиональной ХОБЛ была существенно повышена относительно результатов групп контроля и ХОБЛ от табакокурения.

Фактор роста фибробластов 2 значим в патогенезе легочного фиброза [158], известны результаты отдельных экспериментальных исследований, которые показывают возможность его участия в ремоделировании сосудов легочной артерии и формировании ЛГ [146]. Учитывая известные данные о биологической активности FGF 2 и выявленное наибольшее повышение этого фактора в системной циркуляции у больных ХОБЛ от действия пыли, можно предположить, что при данном эндотипе ХОБЛ FGF 2 отвечает за формирование, одновременно с эмфиземой, интерстициального фиброза.

Баланс системы TGF $\beta$ 1 – белка, регулирующего пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток, абсолютно необходим для нормального гомеостаза интерстиция. TGF $\beta$ 1 больше известен как профиброзный фактор [101], но повышение его экспрессии в бронхолегочной системе наблюдали как при легочных фиброзах, так и при эмфиземе (ХОБЛ) [168]. В последнее время определены биомеханизмы, связывающие избыток TGF $\beta$ 1 с нарушением репаративных процессов, что приводит к дефициту функционирующих альвеол при ХОБЛ [172].

При ХОБЛ от действия неорганической пыли увеличение отношения ООЛ/ОЕЛ было ассоциировано с увеличением сывороточных концентраций хемокина MCP 1 и MIP-1  $\beta$ , что говорит о преимущественной роли дисбаланса протеазы-антипротеазы вследствие высокой активности альвеолярных макрофагов. В качестве предикторов DL<sub>CO</sub> определены FGF 2 и MCP 1 – снижение диффузионной способности легких обусловлено выраженным интерстициальным фиброзом.

Вероятность любого обострения и обострений, требующих госпитализации,

зависела от сывороточных уровней металлопротеиназ (в обеих группах профессиональной ХОБЛ) и фермента антиоксидантной защиты (при ХОБЛ от действия пыли). Возможно, для развития обострения профессиональной ХОБЛ основное значение имеет не активность воспаления в стабильную фазу, как установлено для ХОБЛ от табакокурения [95], а прежде всего тяжесть ремоделирования легких, на фоне которого усиливается активность воспаления. Известные для больных ХОБЛ от табакокурения молекулярные маркеры риска обострений ХОБЛ – фибриноген [182], СРБ, PARC/CCL18 [93] не прогнозировали обострения профессиональной ХОБЛ.

Учитывая явное преобладание альвеолярных макрофагов в цитограмме БАЛ, высокий уровень продуцируемых макрофагами цитокинов и металлопротеиназ у больных ХОБЛ от воздействия производственной пыли, следует предположить, что в реакциях неспецифического иммунного ответа на воздействие промышленных аэрозолей макрофаги являются не только регуляторными клетками, что соответствует современным представлениям о патогенезе ХОБЛ от табакокурения [133], но одновременно и клетками эффекторными.

Таким образом, у больных профессиональной ХОБЛ от действия неорганической пыли повреждение структур бронхолегочной системы в первую очередь является следствием высокой активности процессов воспаления. Одновременно происходит дисбаланс системы репарации – повышение фиброобразования не только в стенке бронхиолы, но и в интерстиции легких (высокий уровень FGF 2).

Регрессионный анализ показал взаимосвязь стажа работы в условиях воздействия пыли и тяжести одышки по mMRC ( $B = 0,023$ ), выраженности кашля по ВАШ ( $B = 0,046$ ), ОФВ1 ( $B = -1,02$ ), скорости снижения ОФВ1 ( $B = 0,39$ ), ОФВ1/ФЖЕЛ ( $B = -0,15$ ), ЖЕЛ ( $B = -0,24$ ), ФОЕ ( $B = 1,13$ ), ОЕЛ ( $B = 0,37$ ), ООЛ/ОЕЛ ( $B = 0,30$ ), Raw выдоха ( $B = 0,005$ ),  $DL_{CO}$  ( $B = -0,37$ ),  $PaO_2$  ( $B = -0,44$ ), дистанции по результатам ТШХ ( $B = -3,93$ ). Роль пыли в формировании обострения ХОБЛ подтверждает и отсутствие влияния на указанные параметры интенсивности табакокурения (индекса пачка-лет).

В регрессионной модели МР концентрация неорганической пыли в воздухе рабочей зоны была в числе наиболее значимых предикторов ОФВ1 и  $PaO_2$ , среднесменная – ООЛ/ОЕЛ. Были значимы и известные по данным исследований общей популяции больных ХОБЛ взаимосвязи: для ОФВ1 – частота обострений ХОБЛ [138], для ООЛ/ОЕЛ –  $PaO_2$  и ОФВ1, для  $PaO_2$  – ОФВ1 и DLCO [151].

В группе ХОБЛ от воздействия пыли, прогностическая значимость фиброзных изменений относительно риска обострений была выше, чем наличие воспалительных процессов в группе ХОБЛ от табакокурения. Возможно, ремоделирование паренхимы легких в условиях наличия бронхообструкции, при сниженном уровне  $PaO_2$ , способствует клинически значимому увеличению тяжести симптомов – обострению.

Пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения отличали: симптомы повышенной реактивности бронхов на ирритантные воздействия и сухой кашель, взаимосвязанные с длительностью экспозиции профессиональных поллютантов [15; 96; 104]. Новыми данными, полученными в настоящем исследовании, являются ассоциации этих симптомов, а также одышки и кашля, отличающих ХОБЛ от воздействия пыли, от ХОБЛ табакокурения, с концентрацией неорганической пыли в воздухе рабочей зоны и одновременно отсутствие взаимосвязи с интенсивностью табакокурения.

По данным доступной литературы проведено ограниченное число исследований, определяющих особенности функции легких у больных с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли [13; 96; 104; 167; 178]. Кроме этого, функциональные показатели легких сообщали в рамках эпидемиологических и гигиенических исследований [61; 100]. У больных ХОБЛ от действия пыли, для которых в настоящем исследовании были характерны низкие значения  $DL_{CO}$ , одновременно наблюдали выраженный интерстициальный фиброз легких. Значительные фиброзные изменения легких у больных ХОБЛ от действия пыли не противоречат уже известным знаниям [11; 114]. Как и по данным других авторов [13; 28; 96; 104], в настоящем исследовании у больных с обострением ХОБЛ от воздействия пыли наблюдали эпизоды усиления кашля,

ощущения хрипов в грудной клетке, но по результатам спирографии с пробой с физической нагрузкой не получены критерии гиперреактивности бронхов – наибольшее снижение ОФВ<sub>1</sub> после нагрузки, зафиксированное в группе ХОБЛ от воздействия пыли, не превышало 10 % от исходного.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли, отмечена большая частота повышенной пневматизации легочной ткани и фиброзных изменений корней легких, чем при обострении ХОБЛ от табакокурения.

Известно, что обострения профессиональной ХОБЛ сопровождаются нарушениями газового состава крови [20]. У пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли показатели сатурации крови равнялись  $(97,01 \pm 7,04) \%$ , по сравнению с  $(97,42 \pm 5,27) \%$  в группе с обострением ХОБЛ от табакокурения. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов [20; 27; 93].

Проведенный множественный корреляционный анализ выявил достоверную среднюю прямую взаимосвязь среднесменных концентраций пыли с критериями одышки по шкале mMRC, с критериями анкеты CAT. Определены достоверные ( $p < 0,0001$ ) прямые корреляции среднесменных концентраций неорганической пыли с показателями спирографии (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) и бодиплетизмографии, при этом выявлены сильные обратные корреляции с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ.

По данным L. M. Paulin et al. (2015) переносимость физических нагрузок у больных с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли меньше, чем при ХОБЛ от табакокурения [178]. В настоящем исследовании дифференцированная оценка толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ позволила определить, что у больных ХОБЛ от действия пыли дистанция, проходимая за шесть минут, была значительно меньше, чем у больных ХОБЛ от табакокурения.

Методом множественной линейной регрессии определены наиболее информативные клиничко-функциональные и молекулярные маркеры, ассоциированные с обострением профессиональной ХОБЛ от действия

неорганической пыли.

Из числа клинико-функциональных параметров фенотипа, наиболее значимыми независимыми диагностическими признаками обострения профессиональной ХОБЛ в результате воздействия неорганической пыли диагностировали: значение  $DL_{CO}$  ( $B = -0,033$ ,  $p = 0,001$ ), тяжесть одышки по mMRC ( $B = -0,059$ ,  $p = 0,003$ ), только легкие обострения ХОБЛ в течение предыдущих двух лет ( $B = 0,047$ ,  $p = 0,001$ ). Данные параметры составили клинико-функциональный диагностический критерий ХОБЛ от действия неорганической пыли. При значении критерия, равном или большем 0,559, ХОБЛ от действия неорганической пыли может быть диагностирована с вероятностью 87,1 %. Диагностическая чувствительность метода равняется 87,1 %, специфичность – 94,2 %.

Для больных с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли в качестве значимых клинических предикторов были установлены: САТ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ и  $PaO_2$ .

Важными предикторами для обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли оказались: значительная динамическая гиперинфляция легких и ограничение воздушного потока, системные проявления воспаления.

Клеточно-молекулярные показатели ХОБЛ от воздействия пыли отличаются от таковых при ХОБЛ от табакокурения и способствуют, с одной стороны, формированию выраженного сосудистого компонента ХОБЛ:

Таким образом, проведенное исследование выявило клинико-функциональные и лабораторные особенности обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли, что позволило разработать дополнительные критерии диагностики обострения клинико-функциональных и лабораторных нарушений при обострении ХОБЛ от воздействия пыли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления обострения респираторной патологии в условиях воздействия профессиональных факторов, связаны с ранним повреждением мукоцилиарного аппарата, формированием дистрофического процесса, что предопределяет стертость симптоматики и риск поздней диагностики заболевания. Особенности клинической симптоматики пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия производственной пыли является преобладание одышки, которая ведет в последующем к гипоксемии, что ограничивает толерантность к физической нагрузке. Вместе с тем обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли не оказывает существенного воздействия на тяжесть одышки, но определяет влияние на интенсивность кашля. Диффузионная способность легких у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли снижена в значительно большей степени, чем у больных ХОБЛ на фоне курения. Особенности смешанного типа нарушений вентиляционной функции легких у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли является: наименьшие значения инспираторной емкости при легком снижении объемных показателей, гипоксемия покоя по результатам исследования газового состава крови, более высокая, чем в группах ХОБЛ от табакокурения и контрольной скорость снижения ОФВ1 %, большая легочная гиперинфляция. Структурно-функциональные нарушения респираторной системы определили большую частоту случаев обострений в группе ХОБЛ от действия пыли, чем в группе ХОБЛ от табакокурения. При этом обострения у большинства больных не требовали госпитализации, хорошо отвечали на терапию бронхолитиками, не требовали значительного времени для купирования проявлений.

В то же время, у пациентов с обострением ХОБЛ от табакокурения отмечается большая обратимость бронхообструкции на пробу с бронхолитиками, чем при обострении профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли.

Особенностями обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия

пыли являются более значимые, по сравнению с обострением ХОБЛ от курения, структурные изменения правых отделов сердца, а также-структурно-функциональные изменения в компонентном составе тела в виде достоверного увеличения от контрольных цифр содержания внеклеточной жидкости, при снижении показателей активно-клеточной массы и фазового угла.

Параметры нутритивного статуса у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли в значительной степени определялись выраженным нарушением гормональной активности жировой ткани в условиях длительного воздействия производственного поллютанта-неорганической пыли, что реализовалось в виде увеличения уровней свободного лептина и резистина при одновременном снижении в сыворотке крови концентрации лептин-связывающего рецептора.

Таким образом, особенности клинических проявлений, изменения функции внешнего дыхания и нарушений газообмена, наличие или отсутствие системных проявлений болезни и состояния гемодинамики малого круга кровообращения позволяют рассматривать обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли, как более тяжелую форму, чем при развитии ХОБЛ табакокурения. Основными проявлениями обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли установлены: гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, высокие значения СДЛА и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца.

Изучение структуры и особенностей молекулярных элементов ХОБЛ от воздействия производственной пыли дает возможность определить наиболее значимые диагностические и лечебные направления, которые должны быть реализованы при обострении заболевания [14]. Работами Л. П. Кузьминой, К. Раррас установлено, что воспаление, лежащее в основе ХОБЛ от воздействия неорганической пыли, начинает формироваться с фагоцитоза частицы альвеолярным макрофагом и его активации. [38, 180]. В то же время есть данные, что взаимодействие макрофага и частицы пыли зависит от физико-химических свойств поллютанта и определяют дальнейшее развитие патогенетических реакций [187].

Полученные в исследовании данные показали, что отдельные клеточно-молекулярные механизмы формирования ХОБЛ различаются в зависимости от экзогенного этиологического фактора, при обострении ХОБЛ от воздействия пыли зависят от стажа работы в соответствующих условиях и концентрации повреждающих веществ в воздухе рабочей зоны.

Особенностью молекулярного паттерна воспаления при обострении профессиональной ХОБЛ от воздействия неорганической пыли является повышение уровней провоспалительных и профиброзных факторов, включающих IL-6, MCP-1, TF, MIP-1  $\beta$ , FGF 2, эотаксин, P3NP, гиалуроновую кислоту, TGF $\beta$ 1 в системной циркуляции.

В группе пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли выявлена достоверная средняя прямая взаимосвязь среднесменных концентраций диоксида кремния в воздухе рабочей зоны с критериями одышки по шкале mMRC, с критериями анкеты CAT. Результаты многомерного статистического анализа позволили обнаружить достоверные прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с показателями спирографии (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) и бодиплетизмографии, при этом, выявлены обратные сильные корреляции с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ.

У пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли установлены достоверные прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с уровнями фиброгенных цитокинов- эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, FGF 2, TGF $\beta$ 1. У больных ХОБЛ от табакокурения определены взаимосвязи особенностей курения с концентрацией MIP-1  $\beta$ , MCP-1, TF, IL-6

Особенностями обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли явилось выявление прямых средней силы связей между стажем работы в контакте с производственной пылью и показателями спирографии (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ); сильных обратных – между производственным стажем и показателями бодиплетизмографии (ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ); прямых, средней силы между длительностью работы с производственной пылью и значениями IL-6, MCP-1, FGF 2. По данным регрессионного анализа было выявлено увеличение

сывороточных концентраций FGF 2 и TGF $\beta$ 1 при наличии стажа работы в условиях воздействия производственных аэрозолей.

Таким образом, результаты исследования дополнили существующую систему знаний данными об биомеханизмах обострения ХОБЛ, ассоциированной с воздействием неорганической пыли или обострением ХОБЛ от табакокурения и их взаимосвязи с клинико-функциональными проявлениями заболевания.

Для оптимизации своевременной диагностики обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли, пациентам необходимо определять следующие маркеры: показатели остаточного объема легких и остаточной емкости легких, а также – их соотношения(ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ); отношение объема формированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ), интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, проколлаген 3, гиалуроновую кислоту, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста  $\beta$  1.

Для ранней своевременной диагностики обострения заболевания, пациентам с ХОБЛ от воздействия неорганической пыли рекомендовано дополнительно исследовать уровни воспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1, для диагностики формирования фиброза – P3NP, гиалуроновую кислоту, FGF 2 и TGF $\beta$ 1.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональными особенностями обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия неорганической пыли, в отличие от обострения хронической обструктивной болезни легких от табакокурения, являются: в 2,3 раза большая частота выявления сухого кашля в течение суток; в 1,3 раза более тяжелая mMRC одышка, ограничивающая в 1,3 раза толерантность к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы; более частое сочетание у больных легочного фиброза и эмфиземы (91,1 % против 54,4 %,  $p < 0,01$ ; ухудшение диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$  ( $66,4 \pm 5,31$ ) %); высокая степень гипоксемии ( $PaO_2$  ( $81,6 \pm 1,8$ ) мм рт. ст.), – что позволяют рассматривать данный фенотип как более тяжелую форму заболевания.

2. Особенностью молекулярного паттерна воспаления при обострении профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия неорганической пыли является повышение уровней провоспалительных и профиброзных факторов в системной циркуляции, включающих IL-6 ( $12\ 345,3 \pm 428,2$ ) пг/мл), MCP-1 ( $181,3 \pm 15,8$ ) пг/мл), TF ( $38,2 \pm 4,8$ ) пг/мл), MIP-1  $\beta$  ( $50,8 \pm 0,7$ ) пг/мл), FGF 2 ( $19,51 \pm 1,1$ ) пг/мл), эотаксин ( $4\ 282 \pm 1\ 784$ ) пг/мл), P3NP ( $8,19 \pm 1,4$ ) мкг/мл), гиалуроновую кислоту ( $132,57 \pm 1,25$ ) нг/мл), TGF $\beta$ 1 ( $938,4 \pm 1,28$ ) пг/мл).

3. Обострение профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленной пыли сопровождается большими, чем при хронической обструктивной болезни легких от табакокурения, метаболическими нарушениями в виде повышения в сыворотке крови свободного лептина ( $6,4 \pm 2,9$ ) нг/мл против ( $5,3 \pm 2,8$ ) нг/мл,  $p = 0,032$ ), резистина ( $9,8 \pm 1,4$ ) нг/мл против ( $9,0 \pm 2,0$ ) нг/мл,  $p = 0,041$ ) и снижения – адипонектина ( $7,7 \pm 2,0$ ) нг/мл против ( $12,0 \pm 1,8$ ) нг/мл,  $p = 0,018$ ), лептин-связывающего рецептора ( $14,5 \pm 5,1$ ) нг/мл против ( $17,8 \pm 4,9$ ) нг/мл,  $p = 0,026$ ), сдвигами в композитном составе тела в виде уменьшения фазового угла ( $6,0 \pm 0,1$ )<sup>0</sup> против ( $6,2 \pm 0,1$ )<sup>0</sup>,  $p = 0,047$ ) и

активно-клеточной массы ( $28,2 \pm 6,0$ ) кг против ( $30,5 \pm 6,4$ ) кг,  $p = 0,046$ ).

4. Стаж работы в условиях воздействия пыли ассоциирован с тяжестью одышки по mMRC ( $B = 0,023$ ), выраженностью кашля по ВАШ ( $B = 0,046$ ), Raw выдоха ( $B = 0,005$ ),  $DL_{CO}$  ( $B = -0,37$ ),  $PaO_2$  ( $B = -0,44$ ), дистанцией по результатам ТШХ ( $B = -3,93$ ). Длительность производственного контакта с неорганической пылью является предиктором нарушения диффузионной способности легких в виде снижения ОФВ1 ( $B = 0,39$ ), ОФВ1/ФЖЕЛ ( $B = -0,15$ ), ЖЕЛ ( $B = -0,24$ ), ФОЕ ( $B = 1,13$ ), ОЕЛ ( $B = 0,37$ ), ООЛ/ОЕЛ ( $B = 0,30$ ) и повышения концентраций ИЛ-6  $\beta$  ( $B = 0,05$ ), MCP 1 ( $B = 2,49$ ), FGF 2 ( $B = 0,49$ ), TF ( $B = 1,7$ ), MIP-1  $\beta$  ( $B = 0,01$ ), TGF $\beta$ 1 ( $B = 2,11$ ), гиалуроновой кислоты ( $B = 0,26$ ), P3NP ( $B = 0,10$ ), эотаксина ( $B = 0,59$ ) в сыворотке или плазме

5. Независимыми диагностическими признаками обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких в результате воздействия неорганической пыли являются: значение  $DLCO$  ( $B = -0,033$ ,  $p = 0,001$ ), тяжесть одышки по mMRC ( $B = -0,059$ ,  $p = 0,003$ ), только легкие обострения хронической обструктивной болезни легких в течение предыдущих двух лет ( $B = 0,047$ ,  $p = 0,001$ ). К дополнительным критериям диагностики обострения хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли относятся: снижение показателей парциального давления кислорода в венозной крови; повышение функциональной остаточной емкости легких, остаточного объема легких, остаточной емкости легких, остаточного объема легких/остаточной емкости легких.

6. Факторами, в наибольшей степени ассоциированными с обострением профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли, являются ООЛ/ОЕЛ, сывороточные концентрации MIP-1  $\beta$ , MCP 1, ИЛ-6, TF, активность факторов фиброза-FGF 2, TGF $\beta$ 1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения особенностей обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли рекомендуются дополнительные исследования ООЛ/ОЕЛ,  $PaO_2$ , АКМ%, MIP-1  $\beta$ , MСР 1, ИЛ-6, TF, FGF 2, TGF $\beta$ 1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

2. Рекомендуется учитывать, что дополнительными критериями неблагоприятного прогноза обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от действия неорганической пыли являются комбинированные факторы, включающие стаж работы, DL<sub>CO</sub>, сывороточные концентрации FGF 2.

3. Для своевременной профилактики обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия пыли рекомендуется ранняя диспансеризация работающих в условиях воздействия производственных аэрозолей и определение их в группу риска при наличии увеличения показателей остаточного объема легких, остаточной емкости легких, их соотношения; повышения уровней MIP-1  $\beta$ , MСР 1, ИЛ-6, TF, активностью факторов фиброза-FGF 2, TGF $\beta$ 1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

4. Для своевременной диагностики обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия кремниевой пыли рекомендуется дополнительно использовать критерии: производственный стаж работы в контакте с диоксидом кремния, DLCO, сывороточные концентрации FGF 2, эотаксина, гиалуроновой кислоты, TGF $\beta$ 1, P3NP.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|       |                                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| АД    | артериальное давление                                                       |
| АДИ   | адипонектин                                                                 |
| АДФ   | аденозиндифосфат                                                            |
| АКМ   | активно-клеточная масса                                                     |
| БМТ   | безжировая масса тела                                                       |
| ВАШ   | визуальная аналоговая шкала                                                 |
| ВКЖ   | внеклеточная жидкость                                                       |
| ДАД   | диастолическое артериальное давление                                        |
| ДДАХЭ | длительнодействующие антихолинергические препараты                          |
| ДДБА  | длительно действующие бета2-агонисты                                        |
| иАПФ  | ингибитор ангиотензин-превращающего фермента                                |
| иБМТ  | индекс безжировой массы тела                                                |
| ИБС   | ишемическая болезнь сердца                                                  |
| ИГКС  | ингаляционные глюкокортикостероиды                                          |
| ИКЧ   | индекс курящего человека                                                    |
| ИЛ-6  | интерлейкин-6                                                               |
| ИММЛЖ | индекс массы миокарда левого желудочка                                      |
| ИМТ   | индекс массы тела                                                           |
| ИФА   | иммуноферментный анализ                                                     |
| КТ    | кортизол                                                                    |
| ЛГ    | легочная гипертензия                                                        |
| МСР   | моноцитарный хемотаксический фактор (monocyte chemoattractant protein)      |
| ОЕЛ   | общая емкость легких                                                        |
| ОО    | основной обмен                                                              |
| ООЛ   | остаточный объем легких                                                     |
| ОР    | относительный риск                                                          |
| ОФВ1  | объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха |

|                  |                                                                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОФВ1/ФЖЕЛ        | отношение объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких       |
| ПЖ               | правый желудочек                                                                                        |
| Пик А            | максимальная скорость позднего диастолического наполнения                                               |
| Пик Е            | максимальная скорость раннего диастолического наполнения                                                |
| РаО <sub>2</sub> | парциальное давление кислорода                                                                          |
| РКК              | резерв капиллярного кровотока                                                                           |
| САД              | систолическое артериальное давление                                                                     |
| САС              | симпатоадреналовая система                                                                              |
| ССЗ              | сердечно-сосудистые заболевания                                                                         |
| T1/2             | время полувосстановления кровотока                                                                      |
| T <sub>max</sub> | время достижения максимальной агрегации                                                                 |
| ТМ               | тощая масса                                                                                             |
| ТШХ              | тест шестиминутной ходьбы                                                                               |
| УЗДГ             | ультразвуковая доплерография                                                                            |
| УО               | ударный объём                                                                                           |
| ФВ               | фракция выброса                                                                                         |
| ФЖЕЛ             | форсированная жизненная емкость легких                                                                  |
| ФНО-α            | фактор некроза опухоли альфа                                                                            |
| ФОЕ              | функциональная остаточная ёмкость лёгких                                                                |
| ФУ               | фракция укорочения                                                                                      |
| ХОБЛ             | хроническая обструктивная болезнь легких                                                                |
| ЧДД              | частота дыхания                                                                                         |
| ЧСС              | частота сердечных сокращений                                                                            |
| ЭКГ              | электрокардиография                                                                                     |
| ARIC             | Atherosclerosis Risk in Communities Study                                                               |
| b (beta)         | коэффициенты регрессии                                                                                  |
| CAT              | оценочный тест хронической обструктивной болезни (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ssessment Test) |
| FGF              | фактор роста фибробластов                                                                               |
| GBD              | Global Burden of Disease                                                                                |

|                                    |                                                                                                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GOLD                               | Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) |
| IL                                 | интерлейкин                                                                                                                |
| IVRT                               | период изовольюмической релаксации (isovolumic relaxation time)                                                            |
| K <sub>v</sub>                     | коэффициент вариации                                                                                                       |
| M                                  | ошибка средней арифметической величины                                                                                     |
| M                                  | средняя арифметическая величина                                                                                            |
| MCP                                | фактор хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractant protein)                                                            |
| MIF                                | фактор подавления миграции макрофагов (Macrophage migration Inhibitory Factor)                                             |
| MIP                                | макрофагальный воспалительный пептид                                                                                       |
| mMRC                               | вопросник Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council)                                      |
| NYHA                               | Нью-Йоркская Ассоциация Сердца (New York Heart Association)                                                                |
| P                                  | различный уровень значимости                                                                                               |
| R                                  | коэффициент корреляции                                                                                                     |
| R <sup>2</sup>                     | коэффициент множественной детерминации                                                                                     |
| TAMX                               | усредненная по времени максимальная систолическая скорость кровотока                                                       |
| V <sub>max</sub>                   | максимальная систолическая скорость кровотока                                                                              |
| V <sub>max</sub> /V <sub>min</sub> | систо-диастолический индекс                                                                                                |
| V <sub>mean</sub>                  | средняя скорость кровотока за один кардиоцикл                                                                              |
| V <sub>min</sub>                   | конечная диастолическая скорость кровотока                                                                                 |
| Vэ                                 | скорость движения эритроцитов                                                                                              |
| Y                                  | объясняемый фактор                                                                                                         |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С. Н. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский // Терапевтический архив. – 2020 – № 92 (1) – С. 89–95.
2. Авдеев, С. Н. Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинэргических препаратов и длительно действующих  $\beta$  2 агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 93–100.
3. Авдеев, С. Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 231–237.
4. Авдеев, С. Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 75–82.
5. Асанов, З. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин, Е. Н. Калманова // Кардиология. – 2019. – № 59 –С. 24–36.
6. Аникина, Е. В. Клеточные маркеры хронической обструктивной болезни легких от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы / Е. В. Аникина, А. Р. Цыганкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 11. – С. 723–726.
7. Белевский, А. С. Применение нового противовоспалительного препарата рофлумиласт у больного хронической обструктивной болезнью легких / А. С. Белевский // Практ. пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 57–61.
8. Блинова, Т. В. 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 // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 566–573.

9. 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.

10. Бурдюк, Ю. В. Клинико-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в Республике Башкортостан / Ю. В. Бурдюк // Пульмонология – 2015 – № 6 – С. 234–238.

11. Бурмистрова, Т. Б. КТВР в дифференциальной диагностике профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний легких / Т. Б. Бурмистрова, А. Е. Плюхин, А. С. Ковалева // Медицина труда и промышленная экология. – 2015 – № 9 – С. 36–46.

12. Бурмистрова, Т. Б. Рентгенологическая характеристика хронических обструктивных заболеваний легких в профпатологии / Т. Б. Бурмистрова // Актуальные проблемы медицины труда : сб. трудов. – М., 2015. – С. 329–335.

13. 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.

14. Васильева, О. С. Пневмокониоз в практике лечащего врача / О. С. Васильева, Н. Ю. Кравченко // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 39–45.

15. 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.

16. Взаимосвязь между стажем табакокурения и уровнем белка клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Х. Ахминеева, Э. В. Кесплеры, О. С. Полунина, Л. П. Воронина // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – № 1 – С. 45–48.

17. 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.

18. Вютых, К. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и метаболический синдром: состояние проблемы / К. А. Вютых, Л. В. Куколь, В. В. Лазик // Профилактическая медицина – 2017 – № 4 – С. 134–139

19. Гафарова, Л. М. Об особенностях применения критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  /Л. М. Гафарова, И. Г. Завьялова, Н. Н. Мустафин // ЭСГИ. – 2015 – № 4 (8) – С. 54–59.

20. Гайнитдинова, В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением / В. В. Гайнитдинова // Соврем. проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 52.

21. 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. – № 21 (5). – С. 45–62.

22. Горбунов, Н. А. Возможности низкодозовой цифровой флюорографии в диагностике фенотипических вариантов хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Горбунов, А. П. Дергилев, И. В. Кочура // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018 – № 99 (4). – С. 191–196.

23. Гребенщикова, Е. Г. Влияние табакокурения на развитие бронхолегочной патологии / Е. Г. Гребенщикова, Е. А. Черепанова // Молодая наука – практическому здравоохранению : материалы 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, 15–16 апреля 2019 года. – Пермь : Б. и., 2019. – С. 105–106.

24. Диагностика хронических обструктивных заболеваний легких у пациентов кардиологического стационара / Т. Г. Шаповалова, Е. С. Прастнина, О. А. Пономарева [и др.] // Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2015. – С. 15

25. Зафираки, В. К. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, К. В. Скалецкий // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – Т. 1, № 26. – С. 41–49.
26. Здравоохранение в России. 2019 : Статистический сборник / И. И. Шаповал, С. Ю. Никитина, Л. И. Агеева [и др.]. – Москва : Росстат, 2019. – 170 с.
27. Игнатова, Г. Л. Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова, М. С. Бельснер // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 323–327.
28. Измеров, Н. Ф. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н. Ф. Измеров // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 4–10.
29. 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.
30. Кодинец, И. Н. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья работников железнодорожного тоннеля / И. Н. Кодинец, Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман // Медицина труда и пром. экология. – 2017. – № 1. – С. 26–29.
31. Костарева, Р. А. Структурно-функциональные особенности ремоделирования левого предсердия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и разной массой тела / Р. А. Костарева, Я. Б. Ховаева, А. И. Подъянова // Пермский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (35). – С. 37–42.
32. Костенко, Д. Ю. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: фокус на обострение заболевания / Д. Ю. Костенко, И. В. Зайкова-Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 97–100.
33. Кинванлун, И. Г. Современные аспекты факторов риска хронической обструктивной болезни легких (Обзор литературы) / И. Г. Кинванлун, Р. Р. Давузов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 37–43.

34. 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](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (дата обращения : 26.07.2020).
35. Ковалькова, Н. А. Распространенность респираторных симптомов, вентиляционных нарушений у молодых лиц / Н. А. Ковалькова, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2015. – С. 252.
36. Котова, О. С. Влияние профессионального фактора риска на качество жизни при хронической обструктивной болезни легких / О. С. Котова, Л. А. Шпагина, С. А. Кармановская // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 77.
37. Кузьмина, Л. П. Метаболический синдром при профессиональных заболеваниях органов дыхания / Л. П. Кузьмина, А. Г. Хотулева // Мед. труда и промышленной экологии. – 2018. – № 12. – С. 34–38.
38. Кузьмина, Л. П. Роль генетико-биохимических полиморфных систем в формировании профессиональной бронхолегочной патологии от воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного действия / Л. П. Кузьмина // Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. – М., 2015. – С. 118–148.
39. Леушина, Е. А. Анализ распространенности хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Леушина, Е. Н. Чичерина // Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2015. – С. 192.
40. Лещенко, И. В. Место небулайзерной терапии в клинической практика / И. В. Лещенко // Фарматека – 2020 – № 5 – С. 29–37.
41. Макаревич, А. Э. Современное лечение хронической обструктивной болезни легких / А. Э. Макаревич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – № 3 (67). – С. 5–18.
42. Малыхин, Ф. Т. Морфологические изменения органов дыхания при

хронической обструктивной болезни легких / Ф. Т. Малыхин, И. В. Косторная // Архив патологии. – 2016. – № 78 (1). – С. 42–50.

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

44. Овакимян, К. В. Прогностическая ценность хронических респираторных симптомов при диагностике ХОБЛ / К. В. Овакимян, О. Ю. Кузнецова, М. А. Похазникова // Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2015. – С. 197.

45. Овсянников, Е. С. Выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ с нормальной массой тела и ожирением / Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова // Человек и лекарство : тезисы докладов XXVI Российского национального конгресса. – Москва : Видокс, 2019. – С. 128.

46. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции / С. И. Овчаренко, З. Н. Нерсисян, Т. Н. Морозова // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 561–565.

47. Орлова, Г. П. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких / Г. П. Орлова, Е. А. Суркова, С. В. Лапин // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 2. – С. 180–185.

48. Орлова, Е. А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики / Е. А. Орлова, И. П. Дорфман, М. А. Орлов // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 84–98.

49. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин, Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 195–197.

50. Постникова, Л. В. Профессиональные заболевания легких у работников алюминиевой промышленности в современных условиях / Л. В. Постникова // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 117–118.

51. Павлюченко, И. И. Влияние фенотипа заболевания на показатели системы антиоксидантной защиты и уровень некоторых интерлейкинов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / И. И. Павлюченко // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 38–41.

52. Пелевина, И. Д. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне отказа от табакокурения: фокус – на оптимизацию поддерживающей терапии / И. Д. Пелевина, Н. Л. Шапорова, О. В. Дудина // Пульмонология. – 2019. – 29. – С. 52–60.

53. Передельская, М. Ю. Роль табакокурения в формировании обструктивных нарушений бронхиальной проходимости / М. Ю. Передельская, Н. С. Антонов, Г. М. Сахарова // Практическая аллергология. – 2021. – № 7. – С. 56–59.

54. Перцев, А. В. Современные подходы к улучшению качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения» ; под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2019. – С. 197.

55. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / Ю. Ю. Горблянский [и др.]. – Ростов-на-Дону : Общество с ограниченной ответственностью «Фонд науки и образования», 2018. – 312 с.

56. 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.

57. Рослый, О. Ф. Медицина труда при производстве и обработке сплавов на основе меди / О. Ф. Рослый // Медицина труда и пром. экология. – 2016. – № 10. – С. 9–13.

58. 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

59. Савушкина, О. И. Диагностика бронхиальной гиперреактивности (бронхоспазма) с помощью теста с физической нагрузкой / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Практич. пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 50–55.

60. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (Обзор литературы) / Р. Р. Давузов, Б. А. Какеев, И. С. Сабиров [и др.] // Вестник КРСУ – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 104–108.

61. 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 пром. экология. – 2016. – № 12. – С. 25–28.

62. Серебряков, П. В. Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения / П. В. Серебряков // Федеральное бюджетное учреждение науки Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека. – Уфа-Москва. – 2016. – С.370

63. Синопальников, А. И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Ключевые положения / А. И. Синопальников, А. А. Зайцев // МС. – 2017. – № 18. – С. 45–49.

64. 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.

65. Тулегенова, Л. М. Роль курения у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Л. М. Тулегенова, А. М. Тулеуова // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 12 (53). – С. 22–26.

66. Угай, Л. Г. Содержание адипонектина и лептина в сыворотке крови и их рецепторная экспрессия при остеопении и остеопорозе у пациентов с

хронической обструктивной болезнью легких / Л. Г. Угай, В. А. Невзорова, Е. А. Кочеткова // Туберкулез и болезни легких. – 2015 – № 10 – С.42–49.

67. Угай, Л. Г. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани / Л. Г. Угай, В. А. Невзорова, Е. А. Кочеткова, Ю. В. Майстровская // Пульмонология. – 2015 – № 25 (5). – С. 517–523.

68. 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.

69. Федотов, В. Д. Клинико-прогностические аспекты взаимоотношений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии и хронического необструктивного бронхита./ В. Д. Федотов, М. Л. Шония, Н. И. Белоусько // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 1. – С. 53–58.

70. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования ROPE-study / С. И. Овчаренко, С. Н. Авдеев, А. В. Жестков [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30. – С. 42–52.

71. Фролова, А. К. Клинико-метаболические особенности синдрома эндогенной интоксикации у лиц, поврежденных регулярному активному табакокурению : специальность 14.02.03 «Медицина труда» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фролова Анна Константиновна ; Тюменский государственный медицинский университет. – Тюмень, 2015. – 149 с. : ил. – Библиогр. с. – Текст : непосредственный.

72. Халтаев, Н. Г. Как достичь целей устойчивого развития ООН в области неинфекционных заболеваний к 2030 году, по данным исследований в 49 странах / Н. Г. Халтаев, С. В. Аксельрод // Общественное здоровье. – 2021. – № 1 (3). – С. 13–25.

73. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца / В. К. Зафираки, К. В. Скалецкий, А. М. Намитоков [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 41–45.

74. 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.

75. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня / А. С. Белевский, А. А. Визель, С. К. Зырянов [и др.] // Практическая пульмонология. – 2015. – № 3. – С. 18–23.

76. Чаулин, А. М. О биологической роли лептина / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева // Научное обозрение. Биологические науки. – 2021. – № 1. – С. 32–38.

77. Чикина, С. Ю. Влияние фиксированной комбинации тиотропий/олодатерол на легочную функцию у больных хронической обструктивной болезнью легких / С. Ю. Чикина // Практическая пульмонология. – 2015. – № 4. – С. 45–49.

78. 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.

79. Шмелев, Е. И. Оптимизация и лечение хронической обструктивной болезни легких: путь к двойной бронходилатации. Заключение совета экспертов Приволжского Федерального округа России) / Е. И. Шмелев // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 82–89.

80. Шпагин, И. С. Нутритивный статус при артериальной гипертензии и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / И. С. Шпагин,

Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 6. – С. 56–59.

81. Шпагина, Л. А. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, О. С. Котова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 6. – С. 681–693.

82. Шпагина, Л. А. Модели рисков обострений хронической обструктивной болезни лёгких профессионального генеза как элемент профилактики в системе профессиональной ориентации / Л. А. Шпагина, Д. А. Герасименко // Наука о человеке: гуманитарные исследования. – 2021. – № 2. (5). – С. 138–144.

83. Шпагина, Л. А. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, Л. Е. Сараскина // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2 – С. 110.

84. Шпагина, Л. А. Диагностические маркеры нутритивного и адипоцитокинового статуса при АГ в сочетании с ХОБЛ / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, Н. А. Сухатерина // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра : сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, Москва, 02–05 марта 2016 года. – Москва : УП Принт, 2016. – С. 248.

85. Шпагина, Л. А. Актуальные проблемы профессиональных заболеваний легких / Л. А. Шпагина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 55–60.

86. Шуганов, А. Е. Роль курения в патогенезе бронхиального и системного воспаления на начальном этапе ХОБЛ / А. Е. Шуганов, Н. А. Распопина, Ж. М. Талмаси // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 2. – С. 34.

87. 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.

88. Ягудина, Р. И. Сравнительное экономическое моделирование последствий табакокурения в Российской Федерации (с 2009 по 2016 гг.). / Р. И. Ягудина, А. Р. Скрипник // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – № 2. – С. 30–36.

89. Ямашкина, А. С. Хроническая обструктивная болезнь легких / А. С. Ямашкина // Пульмонология – 2020. – Т. 3. – № 11. – С. 27.

90. Яцына, И. В. Показатели профессиональной заболеваемости в Российской Федерации / И. В. Яцына // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 10. – С. 1–4.

91. A Sputum Proteomic Signature That Associates with Increased IL-1 $\beta$  Levels and Bacterial Exacerbations of COPD / G. Damera, T.-H. Pham, J. Zhang [et al.] // Lung. – 2016. – Vol. 194 (3). – P. 363–369.

92. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and increased growth and differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood / C. M. Freeman, C. H. Martinez, J. C. Todt [et al.] // Respir Res. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 94–96.

93. 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.

94. Adler, I. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi: A Pathological and Clinical Study / I. Adler // New York : Longmans, Green, and Company, 1912.

95. Agusti, A. Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine / A. Agusti, J. Gea, R. Faner // Respiriology. – 2016. – Vol. 21 (1). – P. 24–33.

96. 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, C. Halldin [et al.] // Am J Ind Med. – 2019. – Vol. 62 (1). – P. 30–42.

97. 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.

98. Akwe, J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, Staging and Management / J. Akwe, N. Fair // International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 13–25.

99. Andreeva, E. The RESPECT study: RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol / E. Andreeva, M. Pokhaznikova // BMC Public Health. – 2015 – Vol. 14 – P. 456–459.

100. Annual decline in forced expiratory volume is steeper in aluminum potroom workers than in workers without exposure to potroom fumes / V. Søyseth, P. Henneberger, J. Kongerud [et al.] // Am J Ind Med. – 2016. – Vol. 9. – P. 322–329.

101. Aschner, Y. Downey GP Transforming growth factor- $\beta$ : master regulator of the respiratory system in health and disease / Y. Aschner // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2016. – Vol. 54. – № 5. – P. 647–655.

102. Aschner, Y. Transforming Growth Factor- $\beta$ : Master Regulator of the Respiratory System in Health and Disease / Y. Aschner, G. P. Downey // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2016. – Vol. 54 (5). – P. 647–55.

103. Assad, N. A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. SeminRespirCrit / N. A. Assad, J. Balmes, S. Mehta // Care Med. – 2015. – Vol. 36 (03). – P. 408–421.

104. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD / D. Caillaud, F. Lemoigne, P. Carré [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – P. 302.

105. 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.

106. 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.

107. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage / F. Polverino, L. Seys, C. Owen [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 311. – № 4. – P. 687–695.

108. Bai, J. W. Smoking cessation affects the natural history of COPD / J. W. Bai // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2017. – Vol. 122. – P. 21154–21159.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. Biomarkers circulating of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review / E. Zinellu, A. Zinellu, A. Giuseppe Fois [et al.] // Respir. Res. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 150.

113. Biomarkers of extracellular matrix turnover are associated with emphysema and eosinophilic-bronchitis in COPD / A. R. Bihlet, M. A. Karsdal, J. M. Bülow Sand [et al.] // Respir Res. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 22.

114. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One / I. Bröske, E. Thiering, J. Heinrich [et al.]. – 2013. – Vol. 8 (11). – P. 80977–80985.

115. Blake, D. J. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells / D. J. Blake, C. M. Reese, M. Garcia // Toxicol In Vitro. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 1647–1652.

116. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic

obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis / I.D. Pavord [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. – 22. – P. 123–126

117. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials / S. Pascoe, N. Locantore, I. Pavord [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 435–442.

118. Burton, C. Changes in telemonitored physiological variables and symptoms prior to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / C. Burton, H. Pinnock, B. McKinstry // *J. Telemed. Telecare.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 29–36.

119. Cahill, P. A. Vascular Endothelium-Gatekeeper of vessel health / P. A. Cahill, E. M. Redmond // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 248. – P. 97–109.

120. C-C motif chemokine 5 attenuates angiotensin II-Dependent kidney injury by limiting renal macrophage infiltration / N. P. Rudemiller, M. B. Patel, J.-D. Zhang [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 11. – P. 2846–2856.

121. Chang, J. T. Prediction of COPD risk accounting for time-varying smoking exposures / J. T. Chang, R. Meza, D. T. Levy // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 180. – № 46. – P. 345–356.

122. Change in health status in COPD: a seven-year follow-up cohort study / J. Sundh, S. Montgomery, K. Lisspers [et al.] // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2016. – Vol. 110. – № 26. – P. 145–154.

123. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in human lung / K. C. de Grove, S. Provoost, F. M. Verhamme [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – № 54. – P. 1562–1569.

124. Chaudhuri, A. Regulation of macrophage polarization by RON receptor tyrosine kinase signaling / A. Chaudhuri // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 31. – P. 546.

125. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis / J. Y. Ryu, Y. Sunwoo, D. Kim [et al.] // *COPD.* – 2015. – Vol. 12. – № 4. – P. 374–380.

126. 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.

127. 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. – 2015. – Vol. 9. – P. 963–74. DOI: 10.2147/COPD.S67283

128. Clinical services and health outcomes in World Trade Center-exposed firefighters and EMS workers from 2001 to 2016 / J. Yip, M. P. Webber, R. Zeig-Owens [et al.] // Am J Ind Med. – 2016. – Vol. 59 (9). – P. 695–708.

129. 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.

130. Coggon, D. Lobar pneumonia: an occupational disease in welders / D. Coggon, H. Inskip, P. Winter // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 41–43.

131. 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.

132. Comparing the 2007 and 2011 GOLD Classifications as Predictors of all-Cause Mortality and Morbidity in COPD / M. Brusse-Keizer, M Klatte, M. Zuur-Telgen. [et al.] // COPD. – 2016. – Vol. 211. – P. 8.

133. COPD immuno-pathology / G. Caramori, P. Casolary, A. Barczyk [et al.] // Semin Immunopathol. – 2016. – Vol. 38. – P. 497–515.

134. Cross-Sectional Association Between Exclusive and Concurrent Use of Cigarettes, ENDS, and Cigars, the Three Most Popular Tobacco Products, and Wheezing Symptoms Among U.S. Adults / L. M. Schneller, S. D. Leary, A. R. Ness [et al.] // Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. – 2020. – Vol. 22. – P. 76–84.

135. CT evaluation of small pulmonary vessels area in patients with COPD with severe pulmonary hypertension / F. Coste, G. Dournes, C. Dromer [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71. – № 9. – P. 830–837.

136. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management / P. G. Woodruff, A. Agustí, F. Martinez [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 285. – № 3. – P. 1789–1798.

137. De Faria, A. P. Deregulation of soluble adhesion molecules in resistant hypertension and its role in cardiovascular remodeling / A. P. de Faria, A. M. Ritter, A. R. Sabbatini // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 25. – № 5. – P. 1196–1201.

138. Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT® trial / B. R. Celli, M. Decramer, D. Liu, [et al.] // *Respir Res.* – 2016. – Vol. 17. – № 1 – P. 48.

139. Demographic, health behavioral, and self-management abilities associated with disease severity among patients with chronic obstructive pulmonary disease : an exploratory study / L. Wang, Y.-X. Tao, X.-Y. Dong [et al.] // *Int. J. Nurs. Pract.* – 2017. – P. 2345–2354.

140. 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.

141. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate to severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and pulmonary function in the moRnING) / J. M. Marin, K. M. Beeh, A. Clemens [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1425–1434.

142. ECLIPSE Investigators. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort / H. Müllerova, D. J. Maselli, N. Locantore [et al.] // *Chest*. – 2016 – Vol. 11. – № 4. – P. 483–498.

143. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype – a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / K. M. Beeh, J. Beier, H. Candler, T. Wittig // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016 – Vol. 11 – P. 2877–2884.

144. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction /

F. J. Martinez, J. Vestbo, J. A. Anderson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195. – № 7. – P. 881–888.

145. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study / R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70. – № 4. – P. 311–319.

146. Elevated plasma migration inhibitory factor in hypertension-hyperlipidemia patients correlates with impaired endothelial function / B. Zhou, C. Ren, L. Zu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (43). – P. 345.

147. Enhanced monocyte migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD / C. Costa, S. L. Traves, S. J. Tudhope [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 47 (4) – P. 1093–1102.

148. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities / M. Kaźmierczak, M. Ciebiada, A. Pękala-Wojciechowska [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2015. – Vol. 24. – № 8. – P. 817–823.

149. Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, I. M. Ferreira, F. M. Franssen [et al.] // *Pulmonologia*. – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 13–28.

150. Evidence for large-scale gene-by-smoking interaction effects on pulmonary function / H. Aschard, M. D. Tobin, D. B. Hancock [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (3). – P. 894–904.

151. 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. 16. – P. 1327–1333.

152. Factors responsible for poor sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. H. Chang, Li-P. Chuang, S.-W. Lin [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 118.

153. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory

Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study / W. C. Tan, C. J. Hague, J. Leipsic [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. 789–794.

154. Fujita, Y. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis / Y. Fujita, J. Araya // Journal of Extracellular Vesicles. – 2015. – Vol. 4 (10). – P. 388.

155. 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.

156. 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.

157. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020 // www.GOLDcopd.com. <http://www.> – Текст : электронный.

158. Guzy, R. D. Mitochondrial Complex III Is Required for Hypoxia-Induced ROS Production and Cellular Oxygen Sensing / R. D. Guzy, B. Hoyos, E. Robin // Cell Metabolism. – 2017. – Vol. 5. – P. 567–569.

159. Hoenderdos, K. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury / K. Hoenderdos // Thorax. – 2016. – Vol. 71 (11). – P. 1030–1038.

160. 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.

161. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV<sub>1</sub> reversibility / C. F. Queiroz, A. C. Moreira Lemos, M. de L. Santana Bastos [et al.] // J Bras Pneumol. – 2016. – Vol. 42 (4). – P. 241–247.

162. Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar

lavage cells with ozone inhalation / P. Leroy, A. Tham, H. Wong [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (6). – P. 345–351.

163. Interleukin-1 $\alpha$  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 (2). – P. 359–369.

164. Kardos, P. The impact of indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination versus tiotropium monotherapy on lung function and treatment preference: a randomized crossover study: the FAVOR study / P. Kardos, I. Hagedorn-Peinz // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2018. – Vol. 13. – P. 69–77.

165. Kearley, J. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection / J. Kearley // Immunity. – 2015. – Vol. 42. – P. 566–579.

166. Krick, S. Fibroblast growth factor-23 and Klotho contribute to airway inflammation / S. Krick, A. Grabner, N. Baumlin // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 52. – № 1. – P. 1834–1847.

167. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients / E. Rodríguez, J. Ferrer, J. P. Zock [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e88426.

168. Liu, Y. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged  $\geq 45$  years with a smoking history / Y. Liu // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016 – Vol. 21. – № 10. – P. 1409–1416.

169. Macrophage migration inhibitory factor: a novel inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1-p38-xanthine oxidoreductase-dependent cigarette smoke-induced apoptosis / J. Fallica, L. Varela, L. Johnston [et al.] // Am J Respir Cell Mol Bio. – 2016. – Vol. 4. – P. 504–514.

170. 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.

171. Miravittles, M. Frequency and characteristics of different clinical

phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, M. Barrecheguren, M. Román-Rodríguez // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 8. – P. 992–998.

172. Nancanonical WNT-5A signaling impairs endogenous lung repair in COPD / H. A. Baarsma, W. Skronska-Wasek, K. Mutze [et al.] // *J Exp Med.* – 2017. – Vol. 214 (1). – P. 143–163.

173. Nickel exposure and plasma levels of biomarkers for assessing oxidative stress in nickel electroplating workers / Y. C. Tsao, Po-W. Gu, Su-H. Liu [et al.] // *Biomarkers.* – 2017. – Vol. 22 (5). – P. 455–460.

174. Objective assessment of adherence to inhalers by COPD patients / I. Sulaiman, B. Cushen, G. Greene [et al.] // *Am. J. Respir. CareMed.* – 2017. – Vol. 195 (10). – P. 1333–1343.

175. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care / D. Fishwick, D. Sen, C. Barber [et al.] // *Occup Med (Lond).* – 2015. – Vol. 65 (4). – P. 270–282.

176. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis / S. Sadhra, O. P. Kurmi, S. S. Sadhra, K. B. Lam // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 725–734.

177. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease / D. Montani, E. M. Lau, A. Descatha [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015 – Vol. (46). – P. 1721–1731.

178. 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. – P. 557–565.

179. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study / M. Kraïm-Leleu, F.-X. Lesage, M. Dram [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 8 – P. 1124–1129.

180. Pappas, R. Electron Microscopic Analysis of Silicate and Calcium Particles in Cigarette Smoke Tar / R. Pappas, M. Halstead, M. Watson // *Int J Respir Pulm.* –

2016. – Vol. 3 – P. 39–42.

181. 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. 618627.

182. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD / D. M. Mannino, R. Tal-Singer, D. A. Lomas [et al.] // *Chronic. Obstr. Pulm. Dis. (Miami)*. – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. 23–34.

183. Postma, D. S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome/ D. S. Postma, K. F. Rabe // *The New England Journal of Medicine* – 2015. – Vol. 3. – № 373. – P. 1241–1249.

184. 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.

185. Proteases in agricultural dust induce lung inflammation through PAR-1 and PAR-2 activation / D. J. Romberger, A. J. Heires, T. M. Nordgren [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2015. – Vol. 309 (4). – P. 388–399.

186. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling / R. D. Güder, L. Li, C. Smith [et al.] // *J Biol Chem*. – 2017. – Vol. 292. – № 25. – P. 10364–10378.

187. Pulmonary hypertension and vascular remodeling in mice exposed to crystalline silica / I. Zelko, J. Zhu, J. D. Ritzenthaler, J. Roman [et al.] // *Respir Res*. – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 613.

188. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways / A. J. Byrne, S. A. Mathie, L. G. Gregory, C. M. Lloyd // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70 (12). – P. 1189–1196.

189. Pulmonary Rehabilitation as a Mechanism to Reduce Hospitalizations for Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Moore, T. Palmer, R. Newson [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 150 (4). – P. 837–859.

190. Qiu, J. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads

to COPD-related inflammation / J. Qiu, Y. N. Zhang, X. Zheng // *Exp. Lung Res.* – 2018. – Vol. 44. – № 7. – P. 368–377.

191. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men / S. Y. Jae, S. Kurl, J. A. Laukkanen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – № 12. – P. 1714–1719.

192. 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. – Vol. 11 – P. 1129–1137.

193. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension / T. P. Mikolajczyk, R. Nosalski, P. Szczepaniak [et al.] // *FASEB J.* – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P. 1987–1999.

194. Serum C-reactive protein level in COPD patients stratified according to GOLD 2011 grading classification / Y. H. Lin, W.-Y. Wang, Su-X. Hu, Y.-H. Shi // *Pak. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 32. – № 6. – P. 1453–1458.

195. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease : A systematic review and meta-analysis / L. Y. Wang, Y.-N. Zhu, J.-J. Cui [et al.] // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 123. – P. 18–27.

196. The Challenges of Precision Medicine in COPD / M. Cazzola, L. Calzetta, P. Rogliani, M. G. Matera // *Mol Diagn Ther.* – 2017. – P. 345–349.

197. The effects of extrafine beclometasone/formoterol (BDP/F) on lung function, dyspnea, hyperinflation, and airway geometry in COPD patients: novel insight using functional respiratory imaging / J. de Backer, W. Vos, S. Vinchurkar [et al.] // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 88–99.

198. Wedzicha, J. A. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator OVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-blind, Parallel-group Study / J. A. Wedzicha, M. Decramer, J. H. Ficker // *Lancet Resp Med.* – 2013. – Vol. 1. – P. 199–209.

199. 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.

200. World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331452>. – Текст : электронный.

201. 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. 9163–9170.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|     |                                                                                                                                                                                                           |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.  | Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . .                                                                                                                                                                  | С. 34 |
| 2.  | Рисунок 2 – Корреляционные взаимосвязи (r) среди пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли. . . . .                                                                                                | С. 94 |
| 3.  | Рисунок 3 – Множественная регрессия среднесменной концентрации неорганической пыли в зависимости от комплекса параметров среди пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли ( $p < 0,0001$ ). . . . . | С. 95 |
| 4.  | Рисунок 4 – Дополнительные критерии диагностики клинικο-функциональных и клинικο-лабораторных нарушений пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли. . . . .                                         | С. 99 |
| 5.  | Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения. . . . .                                                                                                                              | С. 35 |
| 6.  | Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных больных. . . . .                                                                                                                                     | С. 36 |
| 7.  | Таблица 3 – Оценка условий труда обследованных рабочих по пылевому фактору. . . . .                                                                                                                       | С. 41 |
| 8.  | Таблица 4 – Сопутствующие неблагоприятные производственные факторы. Доля больных, подверженных воздействию фактора ХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли. . . . .                               | С. 42 |
| 9.  | Таблица 5 – Методы исследования молекулярных маркеров для характеристики обострения ХОБЛ различной этиологии. . . . .                                                                                     | С. 46 |
| 10. | Таблица 6 – Частота предъявляемых жалоб у больных с обострением ХОБЛ в исследуемых группах. . . . .                                                                                                       | С. 50 |
| 11. | Таблица 7 – Характеристика жалоб пациентов с обострением ХОБЛ в исследуемых группах. . . . .                                                                                                              | С. 51 |
| 12. | Таблица 8 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных при обострении ХОБЛ в зависимости от наличия экспозиции производственной пыли в развитии заболевания. . . . .          | С. 53 |

13. Таблица 9 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в исследуемых группах. . . . . С. 54
14. Таблица 10 – Вентиляционная функция легких у больных ХОБЛ в зависимости от контакта с производственными аэрозолями. . . . . С. 56
15. Таблица 11 – Вентиляционная функция легких у больных ХОБЛ в зависимости от контакта с производственными аэрозолями или только курения по частоте обострений. . . . . С. 57
16. Таблица 12 – Вентиляционная функция, диффузионная способность легких и показатели газообмена у больных ХОБЛ от воздействия пыли или ХОБЛ курения. . . . . С. 58
17. Таблица 13 – Влияние стажа работы в контакте с производственной пылью на вентиляционную функцию легких, диффузионную способность легких и показатели газообмена у пациентов с обострением ХОБЛ в исследуемых группах. . . . . С. 62
18. Таблица 14 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных с обострением ХОБЛ от воздействия пыли или ХОБЛ от табакокурения. . . . . С. 65
19. Таблица 15 – Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах. . . . . С. 68
20. Таблица 16 – Показатели тощей массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах. . . . . С. 69
21. Таблица 17 – Показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах. . . . . С. 70
22. Таблица 18 – Показатели фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах. . . . . С. 70
23. Таблица 19 – Показатели белкового обмена у больных в исследуемых группах. . . . . С. 71

24. Таблица 20 – Показатели адипоцитокинов крови у больных в исследуемых группах. . . . . С. 72
25. Таблица 21 – Содержание маркеров системного воспаления в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . . С. 75
26. Таблица 22 – Содержание маркеров системного воспаления в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли по характеристикам обострения. . . . . С. 77
27. Таблица 23 – Содержание маркеров фиброза в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . . С. 78
28. Таблица 24 – Содержание маркеров фиброза в плазме и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли по характеристикам обострения. . . . . С. 80
29. Таблица 25 – Взаимосвязи стажа работы и состава промышленного аэрозоля на уровень молекулярных факторов у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . . С. 81
30. Таблица 26 – Взаимосвязи особенностей курения и уровень молекулярных факторов у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . . С. 83
31. Таблица 27 – Взаимосвязи молекулярных факторов и клинико-функциональных показателей у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . . С. 84
32. Таблица 28 – Вероятность обострения у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в зависимости от молекулярных факторов. . . . . С. 86
33. Таблица 29 – Влияние стажа работы в контакте с неорганической пылью на концентрации молекулярных маркеров в системной циркуляции в период обострения ХОБЛ. . . . . С. 87
34. Таблица 30 – Влияние концентрации неорганической пыли в воздухе рабочей зоны на уровни молекулярных маркеров в системной циркуляции в период обострения ХОБЛ. . . . . С. 88
35. Таблица 31 – Ассоциация молекулярных маркеров воспаления и

- фиброза и основных клинико-функциональных параметров у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в фазу обострения. . . . . С. 89
36. Таблица 32 – Взаимосвязь молекулярных маркеров воспаления и фиброза с особенностями обострений у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . . С. 91
37. Таблица 33 – Множественная корреляция среднесменных концентраций неорганической пыли или табакокурения с жалобами, индексом курильщика, выраженностью одышки (r) и САТ для работников с обострением ХОБЛ от воздействия пыли. . . С. 92
38. Таблица 34 – Множественная корреляция среднесменных концентраций неорганической пыли с показателями спирографии и бодиплетизмографии у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли. . . . С. 93
39. Таблица 35 – Оценка информативности среднесменных концентраций неорганической пыли по данным множественной линейной регрессии (пошаговое включение) на вероятность обострения ХОБЛ. . . . . С. 97