

На правах рукописи

Герасименко Дмитрий Алексеевич

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

3.2.4. Медицина труда

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Шпагин Илья Семенович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

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

доктор медицинских наук, профессор

**Демко Ирина Владимировна**

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

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

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/529>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**К. Ю. Макаров**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** 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 (Бухтияров И. В., Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И. и др., 2017; Шпагина Л. А., 2021; Coggon D., 1994). 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 (Роспотребнадзор, 2018). 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 (GBD, 2018). По результатам эпидемиологических исследований, преваленс ХОБЛ в мире равняется 11,4 % (Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis / Adeloye D., Chua S., Lee C. et al., 2015), в России – 15,3 % популяции (Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. S. et al., 2015). В целом ХОБЛ – это 5,72 % всех случаев смерти от хронических неинфекционных заболеваний (Росстат, 2019; GBD, 2020). Наличие профессионального фактора увеличивает риск смерти от ХОБЛ на 13 % (Бухтияров И. В., Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И. и др., 2017).

Необратимое и прогрессирующее ремоделирование и нарушение функции бронхолегочной системы вследствие ХОБЛ определяет риск потери трудоспособности (Сакольчик М. А., Горблянский Ю. Ю., Подмогильная К. В. и др., 2018; GOLD, 2020).

Промышленные аэрозоли являются доказанными и наиболее распространенными этиологическими факторами ХОБЛ (Сакольчик М. А., Горблянский Ю. Ю., Подмогильная К. В. и др., 2018; GOLD, 2011–2020). Таким образом, профессиональная ХОБЛ формируется в результате патологического взаимодействия барьерного органа (бронхолегочной системы) и неблагоприятных внешних факторов (Шпагин И. С., 2017). 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 (Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н., 2019; Sulaiman I. et al., 2017).

Обострение ХОБЛ в настоящее время рассматривают как один из основных механизмов прогрессирования заболевания (Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др., 2020). 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 (GOLD, 2011–2020).

Во время обострения данного респираторного заболевания резко снижается качество жизни и существенно возрастают риски фатальных для пациента событий со стороны других органов и систем. Кроме того, некоторые из адипоцитокинов усугубляют системное воспаление, гипоксию, способствуют нарушению чувствительности периферических тканей к инсулину (Кузьмина Л. П., Хотулева А. Г., 2018). 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 (Miravittles M et al., 2015). Обострения ХОБЛ увеличивают число случаев временной нетрудоспособности, а в случаях презентеизма – снижают производительность труда и увеличивают риск производственного травматизма (Бухтияров И. В., Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И. и др., 2017).

В настоящее время профилактика обострений признана одной из приоритетных задач лечения ХОБЛ (GOLD, 2020; Российское респираторное общество, 2020). Хроническая обструктивная болезнь легких – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить (GOLD, 2011–2020). Современные возможности терапии ХОБЛ: контроль симптомов, замедление прогрессирования ограничения воздушного потока и снижение риска обострений (Авдеев С. Н., 2015; Wedzicha J. A. et al., 2013). Наиболее надежным известным предиктором обострений ХОБЛ является история обострений в предыдущий год. Известно также, что загрязнение воздуха взаимосвязано с увеличением частоты и тяжести обострений ХОБЛ (Васильева О. С., Кравченко Н. Ю., 2015). 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 аэрозолей в развитии профессиональной ХОБЛ (Бухтияров И. В., Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И. и др., 2017; Сакольчик М. А., Горблянский Ю. Ю., Подмогильная К. В. и др., 2018; Шпагина Л. А., 2021; Brusse-Keizer M., Klatte M., Zuur-Telgen M. et al., 2016). 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 (Сакольчик М. А., Горблянский Ю. Ю., Подмогильная К. В. и др., 2018; Шаповал И. И., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. и др., 2019; Miravittles M., Barrecheguren M., Román-Rodríguez M., 2015). Описано изменение клинико-функциональных проявлений ХОБЛ в условиях контакта пропымышленной пылью (Woodruff P. G., Agustí A., Martínez F., 2015; Agustí A., Gea J., Faner R., 2016; Cazzola M. et al., 2017), особенности исходов заболеваний (Авдеев С. Н., 2019;

World Health Organization, 2019), установлен ряд диагностических и прогностических маркеров (Zhang J. A. et al., 2015; Akwe J., Fair N., 2016; Barnes P. J., 2016). 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 (Freeman C. M. et al., 2015; Polverino F. et al., 2016; Osei E. T. et al., 2016). Прогрессирование ХОБЛ от воздействия промышленных аэрозолей увеличиваются при нарастании дозы поллютанта и длительности контакта, при этом, тяжесть обострения заболевания определяется клинико-функциональными и клеточно-молекулярными особенностями болезни (Hoenderdos K., 2016; Queiroz C. F. et al., 2016; Коо Н. К. et al., 2016). Таким образом, необходимо продолжить научный поиск диагностических маркеров обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия промышленных аэрозолей.

**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 ХОБЛ от воздействия производственных пылей.
2. Исследовать клеточно-молекулярные и метаболические механизмы обострения ХОБЛ от воздействия производственных пылей.
3. Изучить межсистемные взаимосвязи клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, нутритивно-метаболических, клеточно-молекулярных показателей профессиональной ХОБЛ в условии обострения, 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 обострения 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 отличии от группы ХОБЛ табакокурения.

У пациентов с обострением профессиональной 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 соотношения; 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, PN3P, гиалуроновая кислота, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста  $\beta$  1.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные в исследовании данные о межсистемных взаимосвязях санитарно-гигиенических, клинических, функциональных, нутритивно-метаболических и клеточно-молекулярных показателях 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. Выделены и изучены взаимосвязи исследованных маркеров ХОБЛ в период обострения, в зависимости от характеристик промышленных пылей. Методологические принципы исследования согласуются с работами отечественных и зарубежных авторов в области изучения ассоциативных взаимоотношений между клиничко-функциональными и клеточно-молекулярными элементами профессиональной респираторной патологии в период обострения. Для решения задач исследования было проведено комплексное клиничко-гигиеническое исследование с применением клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

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

1. Обострения профессиональной ХОБЛ от 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  $DL_{CO}/Va$ , высокими значениями СДЛА и ЛСС, нарастанием содержания внеклеточной жидкости, при снижении показателей АКМ% и фазового угла.

2. Обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных пылей отличаются повышенными уровнями IL-6, MCP-1, TF, MIP-1  $\beta$ , FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуриновой 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 ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей являются оценка одышки по mMRC, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ; ОФВ1 / ФЖЕЛ,  $DL_{CO}\%$ ,  $DL_{CO}/Va\%$ , АКМ%, СДЛА, ЛСС, IVRT, индекс Tei, адипонектин, резистин, лептин-связывающий рецептор, IL-6, MCP-1, TF, эотаксин, P3NP, гиалуриновая кислота, FGF 2, TGF $\beta$ 1.

**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), на 27-м национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда (Новосибирск, 2019), на 7-м Всероссийском съезде терапевтов (Новосибирск, 2020), на Всероссийском конгрессе «Профилактика социально значимых заболеваний» (Новосибирск, 2020), на 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Роль первичной медицинской профилактики в укреплении общественного здоровья» (2020), на Всероссийской научно-практической конференции по программам инноваций в области медицины труда (Новосибирск, 2021), на 12-й Российской научно-практической конференции «Авиценна-2021» (Новосибирск, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные подходы в лечении внутренних болезней – новые клинические рекомендации» (Новосибирск, 2022), на 7-м Всероссийском съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2022), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровая среда» (Уфа, 2022), на 8-м Всероссийском съезде терапевтов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2022), на 13-й Всероссийской научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых учёных «Авиценна-2022», на 6-м Съезде терапевтов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2018), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Первичная медико-санитарная помощь – проблемы, решения, достижения» (Якутск, 2022) и

Научно-практическом форуме «Карачинские чтения» (НСО, к. п. Озеро Карачи, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета 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» Новосибирского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлинического отделения, отделения профессиональной патологии Городской клинической больницы № 2 (г. Новосибирск), пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 1, используются в работе Новосибирского научно-исследовательского института гигиены.

**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, включённых 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 Новосибирском государственном медицинском университете на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации

(зав. кафедрой д-р мед наук, профессор Л. А. Шпагина), на базе отделения профессиональной патологии (зав. отделением канд. мед. наук Г. В. Кузнецова), пульмонологического отделения (зам. гл. врача д-р мед. наук С. А. Кармановская) ГБУЗ НСО ГКБ 2. Совместно проведены специальные исследования: твердофазный иммуноферментный анализ «сэндвич»-типа и ПЦР анализ в лаборатории на базе ГБУЗ НСО ГКБ 2.

### ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда.** Экспертиза связи заболевания с профессией больных, включенных в исследование, осуществлена на базе областного центра профессиональной патологии Городской клинической больницы № 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 (Таблица 1).

Таблица 1 – 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 производство самолетов / 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 производство самолетов / формовка полуформ (формовщик)	13,4 ± 2,7						

Обследуемые работали на предприятии машиностроения, в том числе: шихтовщик (n = 65), формовщик ручной формовки, место работы – литейный цех машиностроительного

предприятия (n = 55).. Основным неблагоприятным производственным фактором на производстве являлась неорганическая кварцсодержащая высоко- и умереннофиброгенная пыль, концентрация которой на всех исследованных участках превышала максимальные разовые, среднесменные ПДК и контрольную пылевую нагрузку в 2–9,6 раза (см. Таблицу 1).

На обследованных лиц действовали и другие неблагоприятные производственные факторы: физическое перенапряжение – для шихтовщиков, транспортерщиков, формовщиков; локальная вибрация – для формовщиков при трамбовке; шум – для шихтовщиков, транспортерщиков, формовщиков. При интегральной оценке условия труда относились к вредным 3 класса 3 степени у 69 (57,5 %) участников – шихтовщики, формовщики машинной и ручной формовки. Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей обследованных рабочих составлял (14 ± 1,7) года.

**Характеристика больных, критерии включения и исключения, методы исследования.** Клиническая база исследования – ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Выполнено одноцентровое одномоментное когортное открытое сравнительное клиническое исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Объект исследования – особенности течения ХОБЛ от воздействия промышленной пыли и табакокурения; предмет – клиничко-функциональные и клеточно-молекулярные особенности обострений ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей и курения табака и ХОБЛ вследствие табакокурения; взаимосвязи клиничко-функциональных, клеточно-молекулярных и нутритивно-метаболических особенностей ХОБЛ от воздействия пыли или табакокурения.

Исследуемые группы – 241 пациент с обострением ХОБЛ, госпитализированный в Городскую клиническую больницу № 2, в том числе в отделение профессиональной патологии 120 больных с ХОБЛ от воздействия пыли, в терапевтическое отделение – 121 курильщик табака с ХОБЛ, без профессиональных рисков здоровью. Группу контроля составили 119 условно здоровых лиц, без профессиональных рисков здоровью. Объем выборки был рассчитан при помощи номограммы Алтмана. Период наблюдения составил 12 (12; 12) месяцев.

Критериями включения во все группы были: наличие информированного согласия больного на участие в исследовании, мужской пол, возраст 25–65 лет включительно; в основные группы – диагноз ХОБЛ по критерию GOLD 2011–2020 (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) равно или меньше 70 %); в группу ХОБЛ от воздействия пыли – воздействие промышленных аэрозолей с превышением ПДК на рабочем месте, стаж на момент дебюта симптомов ХОБЛ не менее 10 лет; в группу ХОБЛ вследствие курения табака – курение табака (сигарет) более 5 лет, индекс пачка-лет более 10, отсутствие воздействия промышленных аэрозолей.

Критериями невключения были: другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы; острые и обострения хронических воспалительных заболеваний; сахарный диабет; ожирение; изменение статуса курения в течение 8 недель до включения в исследование; противопоказания к диагностическим процедурам; отсутствие комплайенса и/или информированного согласия. Исходная характеристика больных представлена в таблице 2. В группу ХОБЛ от воздействия пыли и табакокурения было включено 120 мужчин, в группу ХОБЛ от курения вошли 121 мужчина, в контрольную – 119 условно здоровых мужчин.

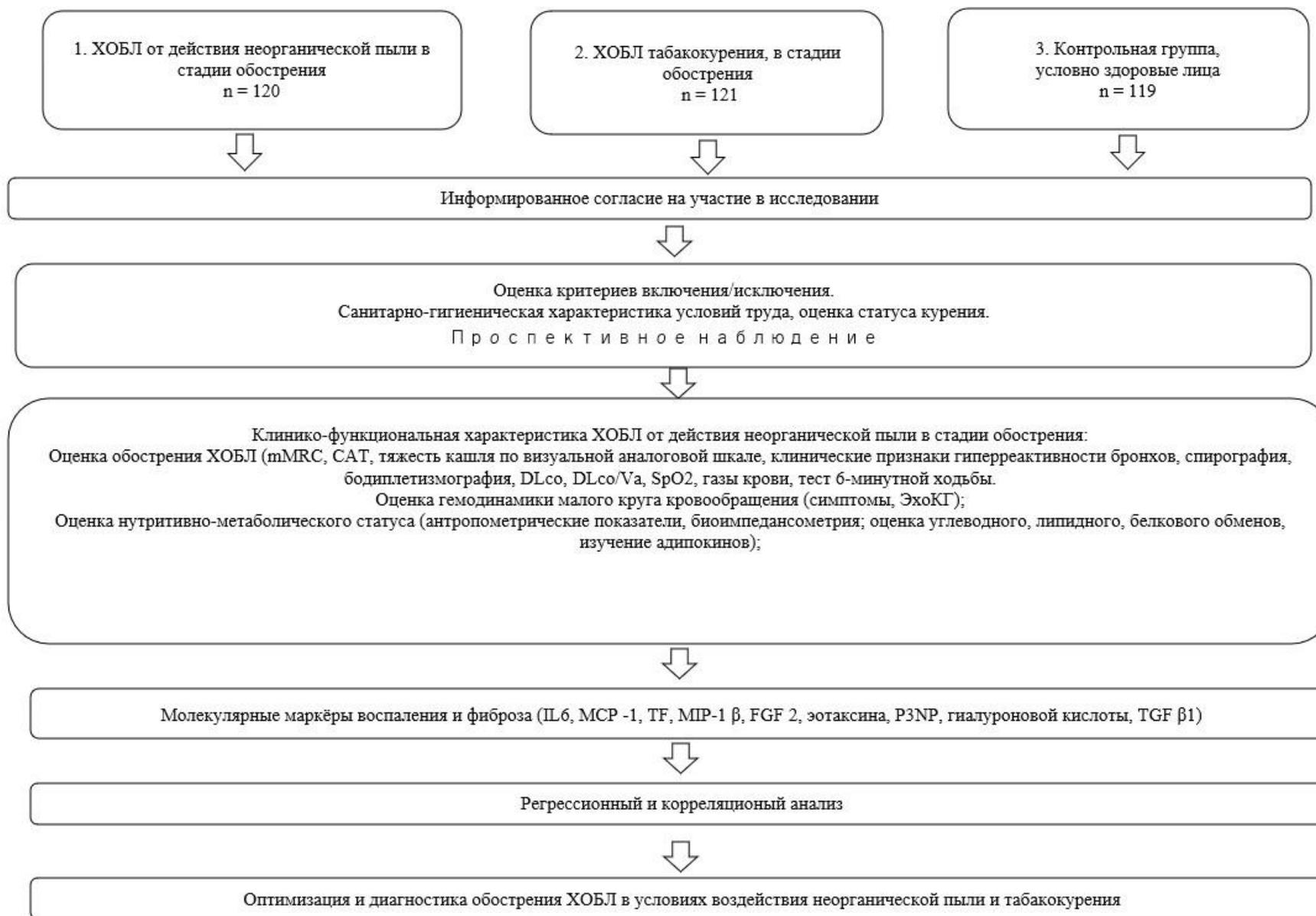


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 ДДАХЭ/ДДБА ИГКС	не применимо	2 (1,7) 118 (98,4) 47 (39,2)	4 (3,3) 117 (96,7) 38 (31,4)	— —0,3

Все больные получали лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), действующим руководствам GOLD и ESC. Исследование соответствовало этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенным в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Соблюдены этические нормы и правила, предусмотренные Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

Всем участникам выполнены оценка жалоб и анамнеза, физикальное исследование. Больным ХОБЛ оценивали тяжесть симптомов (COPD assessment test (CAT), Jones P. W. et al.,

2009), тяжесть кашля определяли по 10–сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), число обострений ХОБЛ (дефиниция GOLD 2018-2020), выполняли тест 6-минутной ходьбы (ATS, 2002), проводили спирографию, в том числе – с пробой бронхолитиком (сальбутамол, 400 мг) (стандарт ATS/ERS 2019, спирограф Белинтелмед, Республика Беларусь), бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) (ERS/ATS 2017, бодиплетизмограф Power Cube Body, Shiller, Германия, ФСЗ 2011/08859), напряжение парциального давления кислорода (PaO<sub>2</sub>), углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>), pH артериальной крови определяли с использованием Анализатора газов и электролитов крови автоматического ОПТИ (ОПТИ Medical Systems Inc., США, ФСЗ 2010/06429), нутритивный статус оценивали методом биоимпедансометрии от аппарата МЕДАСС ABC-01 (Россия), функцию и структуру сердца оценивали методом ЭхоКГ с цветовым и тканевым доплером (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР). 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).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения SPSS 24.0 и Statistica 9.0. Соответствие данных нормальному распределению оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы  $p = 0,05$ . Данные описательной статистики представлены для непрерывных переменных в зависимости от типа распределения в виде среднего и его стандартной ошибки ( $M \pm m$ ) или медианы и межквартильного интервала, для ординальных и номинальных переменных – в виде долей. Достоверность различий двух взаимосвязанных выборок (значение параметра до лечения и после лечения) оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона. По непрерывным переменным группы сравнивали методом Крускала – Уоллиса (с поправкой Бонферрони), по ординальным и номинальным при помощи критерия  $\chi^2$  и с помощью точного критерия Фишера.

Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии, факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией в течение года – методом пропорциональных рисков Кокса. Точками отсечения при переводе количественных переменных в качественные были 25-й или 75-й перцентиль или стандартное отклонение от среднего. Построение многофакторных моделей осуществляли последовательным исключением факторов. Методом множественного 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. 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинико-функциональные особенности обострения ХОБЛ от воздействия пыли.

Обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленной пыли в отличие от ХОБЛ, связанной с табакокурением, сопровождается высокой частотой жалоб на сухой кашель в течение суток (71,6 % больных против 30,6 % больных,  $p < 0,001$ ) с большей в 1,5 раза интенсивностью по ВАШ (5,8 балла  $\pm$  0,1 балла против 3,8 балла  $\pm$  0,2 балла,  $p < 0,001$ ), тяжелой одышкой по шкале mMRC (2,0 балла  $\pm$  0,4 балла против 1,5 балла  $\pm$  0,1 балла,  $p < 0,01$ ) и сниженной в 1,3 раза толерантностью к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы (290,1 м  $\pm$  2,0 м против 365,5 м  $\pm$  2,2 м,  $p < 0,001$ ).

Функция легких при обострении ХОБЛ от воздействия промышленной пыли отличается бóльшим, чем ХОБЛ от табакокурения, снижением ОФВ1 % в течение года (65,0 %  $\pm$  5,8 % против 58,0 %  $\pm$  5,8 %,  $p < 0,05$ ), определяя направленность к более высокой легочной гиперинфляции (ФОЕ – 179,0 %  $\pm$  11,2 % против 162,0 %  $\pm$  10,6 %; ООЛ – 171,5 %  $\pm$  2,0 % против 162,1 %  $\pm$  2,0 %; ООЛ/ОЕЛ – 57,1 %  $\pm$  8,15 % против 56,2 %  $\pm$  7,28 %,  $p < 0,01$ ) и более значимым ухудшением диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$  от должных значений 66,4 %  $\pm$  5,31 % против 74,8 %  $\pm$  4,25 %;  $DL_{CO}/V_a$  от должных значений 65,2 %  $\pm$  4,25 % против 73,4 %  $\pm$  3,51 %,  $p < 0,01$ ). Отличительной особенностью пациентов с профессиональной ХОБЛ на фоне контакта с производственной пылью является более частое, чем при ХОБЛ от курения, сочетание легочного фиброза и эмфиземы (91,1 % против 54,4 %,  $p < 0,01$ ), что в сочетании с функциональными изменений в легких определяет более высокую степень гипоксемии ( $PaO_2$  – 81,6 мм рт. ст.  $\pm$  1,8 мм рт. ст. против 89,1 мм рт. ст.  $\pm$  2,8 мм рт. ст. и  $SaO_2$  – 92,5 %  $\pm$  3,5 % против 94,3 %  $\pm$  2,4 %,  $p < 0,01$ ). При ультразвуковом исследовании сердца у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли выявляются большие, чем при ХОБЛ от курения, изменения гемодинамики малого круга (СДЛА – 41,0 мм рт. ст.  $\pm$  2,2 мм рт. ст. против 24,0 мм рт. ст.  $\pm$  1,4 мм рт. ст.; ЛСС – 418,3 дин/с/см<sup>-5</sup>  $\pm$  5,8 дин/с/см<sup>-5</sup> против 192,5 дин/с/см<sup>-5</sup>  $\pm$  7,4 дин/с/см<sup>-5</sup>,  $p < 0,001$ ) с развитием изменений структуры правого желудочка (диаметр выносящего тракта правого желудочка – 1,5 см  $\pm$  1,1 см против 0,8 см  $\pm$  1,1 см,  $p < 0,001$ ) и его диастолической дисфункции ( $E/A < 0,8$  – у 67 % больных против 33 % больных,  $p < 0,001$ ). У обследованных с ХОБЛ от воздействия пыли зафиксировано уменьшение содержания активно-клеточной массы до 28,2 кг  $\pm$  6,0 кг по сравнению с контрольными цифрами – 31,5 кг  $\pm$  6,8 кг ( $p = 0,048$ ) и среднего значения фазового угла до  $6,0^0 \pm 0,1^0$  и  $7,1^0 \pm 0,1^0$  соответственно ( $p = 0,048$ ), что косвенно указывало на ухудшение метаболических процессов на клеточном уровне (Westberg H., 2019).

**Маркеры обострения ХОБЛ от воздействия промышленных аэрозолей.** У пациентов с профессиональной ХОБЛ от воздействия производственной пыли уровни моноцитарного хемотоксического белка 1 (MCP 1) и макрофагального белка воспаления 1  $\beta$  (MIP-1  $\beta$ ) превышают нормативные значения в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), концентрация провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и тканевого фактора (TF) превышает аналогичные значения у пациентов с ХОБЛ от курения в 1,3 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание маркеров системного воспаления в плазме и сыворотке крови у пациентов с обострением 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)	
МIP-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>
TF, 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>
IL-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: <sup>1</sup> – различия достоверны относительно контрольной группы; <sup>2</sup> – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения.					

Однонаправленные сдвиги отмечаются при исследовании концентрации фиброгенных цитокинов и ростковых факторов (таблица 4): увеличение уровня эотаксина в 1,3 раза (p = 0,032), проколлагена 3 – в 1,8 раза (p < 0,001), гиалуроновой кислоты – в 1,3 раза (p = 0,028), фактора роста фибробластов 2 – в 2,0 раза (p < 0,001), трансформирующего фактора роста β 1 – в 1,3 раза (p < 0,001).

Таблица 4 – Содержание маркеров фиброза в плазме и сыворотке крови у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли

Молекулярный маркер	Контрольная группа (n = 119)	ХОБЛ (n = 241)			P
		все пациенты	ХОБЛ от воздействия пыли (n = 120)	ХОБЛ 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 <sup>1,2</sup>
P3NP, мкг/мл	3,9 ± 0,1	5,59 ± 0,8	8,19 ± 1,4	4,68 ± 1,6	p < 0,001 <sup>1,2</sup>
Гиалуроновая кислота, нг/мл	27,70 ± 1,96	88,83 ± 2,7	132,57 ± 1,25	105,57 ± 3,1	p < 0,001 <sup>1,2</sup>
FGF2, пг/мл	1,14 ± 0,06	10,10 ± 0,7	19,51 ± 1,1	9,58 ± 0,5	p < 0,001 <sup>1,2</sup>
TGFβ1, пг/мл	434,2 ± 2,4	702,2 ± 3,6	938,4 ± 1,28	731,4 ± 3,9	p < 0,001 <sup>1,2</sup>
Примечания: <sup>1</sup> – различия достоверны относительно контрольной группы; <sup>2</sup> – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия пыли и ХОБЛ от табакокурения					

Обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленной пыли, в сравнении с ХОБЛ от курения, сопровождается большими метаболическими нарушениями в виде повышения – в сыворотке крови свободного лептина (6,4 нг/мл ± 2,9 нг/мл против 5,3 нг/мл ± 2,8 нг/мл, p = 0,032), резистина (9,8 нг/мл ± 1,4 нг/мл против 9,0 нг/мл ± 2,0 нг/мл, p = 0,043) и снижения – адипонектина (7,7 нг/мл ± 2,0 нг/мл против 12,0 нг/мл ± 1,8 нг/мл, p = 0,024), лептин-связывающего рецептора (14,5 нг/мл ± 5,1 нг/мл против 17,8 нг/мл ± 4,9 нг/мл, p = 0,036).

При обострении профессиональной ХОБЛ от воздействия неорганической пыли определены ассоциативные взаимоотношения со среднесменной концентрацией диоксида кремния с уровнями провоспалительных и профиброзных белков (MIP-1  $\beta$ , MCP 1, тканевого фактора (TF), активностью факторов фиброза-FGF 2, TGF $\beta$ 1, проколлагена 3 (таблица 5).

Таблица 5 – Взаимосвязи стажа работы и состава промышленного аэрозоля с уровнем молекулярных факторов у пациентов с обострением 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
	FGF2	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
	Гиалуроновая кислота	1,0	0,9–1,5	1,96	0,114
	FGF2	1,2	1,0–1,9	4,6	0,019
	TGF $\beta$ 1	1,1	0,9–2,3	2,2	0,096
Примечание. В модель включены параметры: стаж работы свыше 10 лет, концентрация промышленной пыли.					

Методом многофакторного логистического регрессионного анализа у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия производственного аэрозоля определены ассоциации между стажем работы в условиях воздействия пыли с тяжестью одышки по mMRC (B = 0,023), выраженностью кашля по ВАШ (B = 0,046), ОФВ1 (B = -1,02), скоростью 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<sub>CO</sub> (B = -0,37), РаО<sub>2</sub> (B = -0,44), дистанцией по результатам ТШХ (B = -3,93). Длительность производственного контакта с неорганической пылью является предиктором высоких 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).

**Оптимизация диагностики клиничко-функциональных и клиничко-лабораторных нарушений при обострении ХОБЛ от воздействия пыли.** Факторами, в наибольшей степени ассоциированными с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли,

являются сывороточные концентрации МІР-1 β, МСР 1, ІЛ-6, ТF, активность факторов фиброза-FGF 2, TGFβ1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты (таблица 6).

Таблица 6 – Вероятность обострения у пациентов в исследуемых группах в зависимости от молекулярных факторов

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	р
ХОБЛ воздействия пыли				
МІР-1 β	1,2	1,0–3,6	4,5	0,016
МСР-1	3,3	1,13–9,8	4,7	0,024
ТF	1,3	1,1–3,5	5,0	0,011
ІЛ-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
FGF2	3,8	1,2–12,1	4,9	0,028
TGFβ1	1,1	1,0–1,5	4,0	0,048
ХОБЛ в условиях табакокурения				
МІР-1 β	1,3	1,1–2,5	6,5	0,001
МСР-1	1,1	1,0–2,0	4,3	0,033
ТF	1,2	1,1–2,3	6,0	0,005
ІЛ-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
FGF2	1,0	0,9–1,5	2,1	0,107
TGFβ1	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.				

Для обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия неорганической пыли характерны высокая чувствительность и специфичность дополнительных диагностических маркеров (таблица 7): ООЛ/ОЕЛ, DL<sub>CO</sub>, DL<sub>CO</sub>/Va, высоких концентраций МСР 1, FGF 2, FGF 2 и МСР 1.

Таблица 7 – Ассоциация молекулярных маркеров воспаления и фиброза и основных клинико-функциональных параметров у пациентов с ХОБЛ от воздействия пыли в фазу обострения

Предиктор	B	Стандартная ошибка	beta	t	p	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> , поправленный на авторешаемость
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
ООЛ/ОЕЛ, %								
MCP 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, %								
MCP 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			
Примечания: B – коэффициент регрессии, R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением, R <sup>2</sup> – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением.								

Межсистемный корреляционный анализ с использованием множественной регрессии позволил разработать дополнительные критерии диагностики клиничко-функциональных и клиничко-лабораторных нарушений у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли (рисунок 2).

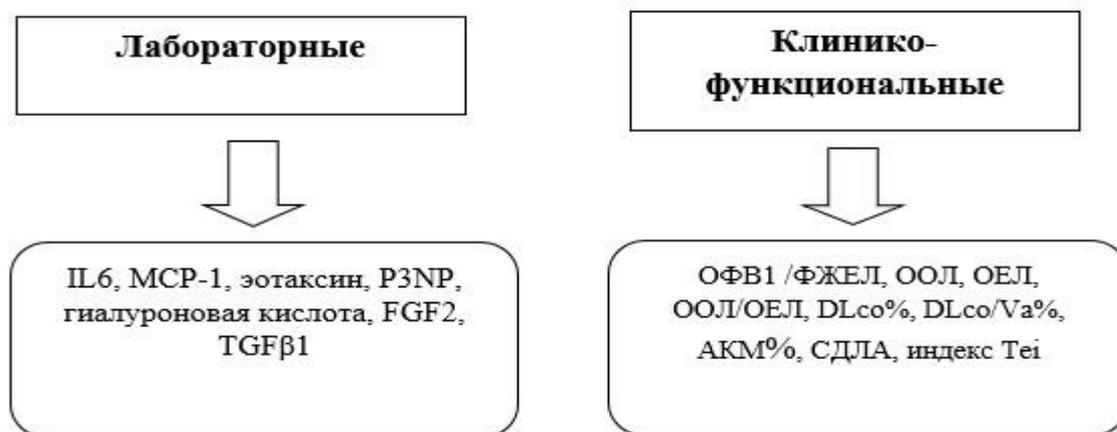


Рисунок 2 – Дополнительные критерии диагностики клиничко-функциональных и клиничко-лабораторных нарушений у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли

У пациентов с обострением профессиональной 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.

У пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли дополнительными критериями диагностики являются повышение параметров бодиплетизмографии (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) и снижение цифровых значений ОФВ1/ФЖЕЛ

Итак, полученные в одноцентровом одномоментном когортном открытом сравнительном клиническом исследовании данные показали, что обострения ХОБЛ от воздействия промышленной пыли имеют более тяжелое и прогностически неблагоприятное течение, чем при обострении ХОБЛ от табакокурения. Установлены особенности клиничко-функциональных и клеточно-молекулярных показателей, выявлены ассоциированные с концентрацией неорганической пыли и стажем работы в контакте с промышленным аэрозолем параметры бодиплетизмографии и маркеры воспаления и фиброза. Определены дополнительные критерии диагностики у больных ХОБЛ обострения ХОБЛ от воздействия промышленной пыли. Полученные данные определяют перспективы дальнейших исследований влияния условий труда на обострения ХОБЛ.

## ВЫВОДЫ

1. Клиничко-функциональными особенностями обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия неорганической пыли, в отличие от обострения ХОБЛ 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 мм рт. ст.  $\pm$  1,8 мм рт. ст.), – что позволяет рассматривать данный фенотип как более тяжелую форму заболевания.

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

3. Обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленной пыли сопровождается большими, чем при ХОБЛ от табакокурения, метаболическими нарушениями в виде повышения в сыворотке крови свободного лептина (6,4 нг/мл  $\pm$  2,9 нг/мл против 5,3 нг/мл  $\pm$  2,8 нг/мл,  $p = 0,032$ ), резистина (9,8 нг/мл  $\pm$  1,4 нг/мл против 9,0 нг/мл  $\pm$  2,0 нг/мл,  $p = 0,041$ ) и снижения – адипонектина (7,7 нг/мл  $\pm$  2,0 нг/мл против 12,0 нг/мл  $\pm$  1,8 нг/мл,  $p = 0,018$ ), лептин-связывающего рецептора (14,5 нг/мл  $\pm$  5,1 нг/мл против 17,8 нг/мл  $\pm$  4,9 нг/мл,  $p = 0,026$ ), сдвигами в композитном составе тела в виде уменьшения фазового угла ( $6,0^0 \pm 0,1^0$  против  $6,2^0 \pm 0,1^0$ ,  $p = 0,047$ ) и активно-клеточной массы (28,2 кг  $\pm$  6,0 кг против 30,5 кг  $\pm$  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 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 ( $B = 0,10$ ), зотаксина ( $B = 0,59$ ) в сыворотке или плазме в период обострения.

5. Независимыми диагностическими признаками обострения профессиональной ХОБЛ в результате воздействия неорганической пыли являются: 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 ( $B = 0,047$ ,  $p = 0,001$ ). К дополнительным критериям диагностики обострения профессиональной ХОБЛ 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 ХОБЛ от воздействия пыли, являются ООЛ/ОЕЛ, сывороточные концентрации MIP-1  $\beta$ , MCP 1, IL-6, TF, активность факторов фиброза-FGF 2, TGF $\beta$ 1, P3NP, зотаксина, гиалуроновой кислоты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения особенностей обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли рекомендуются дополнительные исследования ООЛ/ОЕЛ, РаО<sub>2</sub>, АКМ%, МIP-1 β, МСР 1, ИЛ-6, TF, FGF 2, TGFβ1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

2. Рекомендуется учитывать, что дополнительными критериями неблагоприятного прогноза обострения профессиональной ХОБЛ 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 МIP-1 β, МСР 1, ИЛ-6, TF, активностью факторов фиброза-FGF 2, TGFβ1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

4. Для своевременной диагностики обострения профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия кремневой пыли рекомендуется дополнительно использовать критерии: производственный стаж работы в контакте с диоксидом кремния, DLCO, сывороточные концентрации FGF 2, эотаксина, гиалуроновой кислоты, TGFβ1, P3NP.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких в сочетании с сердечной недостаточностью / Л. А. Шпагина, Н. В. Камнева, И. С. Шпагин [и др., в том числе Д. А. Герасименко] // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2020. – Т. 75, № 5.– С. 541–551.

2. Оптимизация диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Шпагина, Н. В. Камнева, Л. М. Куделя [и др., в том числе Д. А. Герасименко] // **Кардиология.** – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 44–52.

3. Модели рисков обострений хронической обструктивной болезни лёгких профессионального генеза как элемент профилактики в системе профессиональной ориентации // Наука о человеке гуманитарные исследования / О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, Д. А. Герасименко [и др.] // **Наука о человеке: гуманитарные исследования.** –2021. – Том 15, № 2. – С. 138–144.

4. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы: Особенности воспаления и фенотип / М. А. Зенкова, А. И. Сапрыкин, Е.Б., Логашенко [и др., в том числе Д. А. Герасименко] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2021. – Т. 61, № 8 – С. 488– 496.

5. Диагностические маркеры обострения ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака / И. С. Шпагин, Д. А. Герасименко, И. И. Новикова [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 169–176.

6. Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин [и др., в том числе Д. А. Герасименко] // **Пульмонология.** – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 189–198.

7. **Патент 2619861** С1 Российская Федерация, (51) МПК G01N33/53 (2006.01). Способ диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях действия пыли : 2016116675 : заявл. 27.04.2016 : опубл. 18.05.2017 / Шпагина Л. А., Котова О. С., Герасименко О. Н., Герасименко Д. А., Шпагин И. С.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. – 13 с. : ил.

8. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620025**  
 Российская Федерация. Обострения хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей или курения табака : № 20216223228: заявл. 21.12.2021 : опубл. 1001.2022 / Герасименко Д. А., Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Котова О. С., Максимов В. Н. ; правообладатель ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. – 0,95 Мб.

9. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия ненамеренных наночастиц / Е. В. Аникина, А. Р. Цыганкова, Л. А. Шпагина [и др., в том числе Д. А. Герасименко] // Материалы конференции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т.20 (S1). – С. 7.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКМ	активно-клеточная масса
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ДДАХЭ	длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА	длительно действующие бета2-агонисты
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
ОЕЛ	общая емкость легких
ООЛ	остаточный объем легких
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ1/ФЖЕЛ	отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких
ООЛ/ОЕЛ	остаточный объем легких к общей емкости легких
ПДК	предельно допустимая концентрация
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
ТШХ	тест шестиминутной ходьбы
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	функциональная остаточная ёмкость лёгких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЭхоКГ	ультразвуковое исследование сердца
b (beta)	коэффициенты регрессии
CAT	оценочный тест хронической обструктивной болезни (ChronicObstructivePulmonaryDiseasesassessment Test)
DLco	диффузионная способность или коэффициент переноса легкого для монооксида углерода (CO)
DLco/Va	отношение диффузионной способности лёгких к альвеолярному объёму
FGF 2	фактор роста фибробластов 2
P3NP	проколлаген 3
GBD	Global Burden of Disease
GOLD	глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
IL-6	интерлейкин-6
IVRT	время изоволюметрического расслабления левого желудочка
MIP-1 β	макрофагальный белок воспаления 1 бета
MCP-1	монокитарный хемотаксический фактор протеин 1 (monocyte chemoattractant protein)
mMRC	Вопросник Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council)
PaO <sub>2</sub>	парциальное давление кислорода
TF	тканевой фактор
TGFβ1	трансформирующий фактора роста бета 1