

Горбунова Алена Михайловна

**КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ И НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.2.4. Медицина труда

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Герасименко Оксана Николаевна
Шпагин Илья Семенович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Малютин Наталья Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, профессор

Гафаров Валерий Васильевич

(Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория психологических и социальных проблем терапевтических заболеваний, заведующий кафедрой)

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ____:___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4298>).

Ученый секретарь диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Вибрационная болезнь (ВБ) в России занимает одну из лидирующих позиций в структуре профессиональной заболеваемости, связанной с воздействием производственных факторов физической природы (Шпагина Л. А. и др., 2022; Бухтияров И. В. и др., 2023; Роспотребнадзор, 2023).

Основная роль в развитии ВБ отводится локальной вибрации (Дьякович М. П. и др., 2019; Wei N. et al., 2021). Регулярное превышение предельно допустимого уровня виброускорения сопровождается развитием сложного комплекса нейрогуморальных и нейрорефлекторных нарушений, со временем формирующих серьезные изменения деятельности сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и большинства других систем организма человека, что способствует формированию коморбидных заболеваний (Малютина Н. Н. и др., 2021; Королева М. С. и др., 2022; Tekavec E. et al., 2021).

Схожесть клеточно-молекулярных механизмов и метаболических нарушений при сочетании ВБ и артериальной гипертензии (АГ), закономерно влечет за собой утяжеление каждого из заболеваний, образуя качественно новую форму, увеличивая число осложнений и снижая качество жизни пациентов (Бухтияров И. В. и др., 2019; Оганов Р. Г. и др., 2019; Малютина Н. Н. и др., 2021; Бойцов С. А. и др., 2021; Кобалава Ж. Д. и др., 2022; Kia K. et al, 2020). Поэтому сочетание ВБ и АГ остается одной из приоритетных проблем клинической и профессиональной медицины (Смирнова Е. Н. и др., 2020; Абдурахманов З. М., и др., 2021). Отмечена связь нутритивного статуса с клинико-функциональными, фенотипическими и лабораторными параметрами при ВБ в сочетании с АГ (Татарникова И. С. и др., 2019).

Важное значение в формировании коморбидного течения ВБ и АГ играют адипокины и цитокины (Дзугкоев С. Г. и др., 2020; Шкляев С. С. и др., 2021), оксидативный стресс (ОС) (Рахманова О. В., 2018; Демко И. В. и др., 2022; Shaito A. et al., 2022), эндотелиальная дисфункция (ЭД) в условиях дефицита адипонектина (АДИ) и усиленной выработки вазоконстрикторных факторов (Зайцева Н. В. и др., 2019; Абдурахманов З. М. и др., 2021), а также интерес представляют исследования полиморфизмов Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) и rs20417 гена COX2 (циклооксигеназа), роль которых в развитии АГ и некоторых форм профессиональных заболеваний отмечена во многих исследованиях (Чистова Н. П., 2022; Берёза И. А. и др., 2023; Decharatchakul N. et al., 2019). Эти же механизмы имеют важное значение в развитии АГ (Драпкина О. М., 2019; Полозова Э. И. и др., 2020).

Вместе с тем недостаточно изучены нутритивно-метаболические и молекулярно-генетические предикторы при формировании нутритивно-метаболических нарушений у пациентов ВБ в сочетании с АГ, что служит причиной их дальнейшего изучения. Определение дополнительных диагностических маркеров нутритивно-метаболических нарушений имеет важное значение в клинике медицины труда и внутренних болезней, позволит улучшить диагностику, повысить эффективность лечения, реабилитации и качество жизни пациентов.

Степень разработанности темы диссертации. Доказано, что регулярное превышение ПДУ эквивалентного корректированного виброускорения за рабочую смену сопровождается развитием ВБ и, в последствии, сложного комплекса патогенетических механизмов, обусловленных прямым повреждающим действием вибрации на эндотелий сосудов (Малютин Н. Н. и др., 2021), угнетением активности антиоксидантной системы (АОС) (Малютин Н. Н. и др., 2019), активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, формированием ЭД (Кукс А. Н. и др., 2019; И. Б. Базина и др., 2023), в дальнейшем развиваются расстройства микроциркуляции (Шадманов А. К. и др., 2021), и трансапиллярного обмена, тканевая гипоксия, дистрофические изменения (Бабанов С. А. и др., 2017; Данилов И. П. и др., 2022; Садикова Р. И. и др., 2023), в итоге обеспечивая возникновение коморбидных состояний (Васюк Е. Ю. и др., 2019; Сюрин С. А. и др., 2022; Abumrad N. A., 2021; Hooglugt A. et al, 2022). Установлено, что сочетание ВБ и АГ характеризуется выраженным утолщением комплекса интима-медиа, что выступает показателем ремоделирования сосудистой стенки (Бараева Р. А. и др., 2020).

Многие авторы установили связь нутритивно-метаболического статуса (Герасименко О. Н. и др., 2023), адипоцитокинового профиля (Бабанов С. А. и др., 2021; Ahn Y. et al, 2022), уровня 25 ОН витамина D (Колесников А. Н. и др., 2018; Мальцев С. В., 2020), ОС и ЭД (Дьякович М. П. и др., 2019; Ambrosino P., 2022), генетической изменчивости ферментов АОС организма (Колесникова Л. И. и др., 2013; Маммаев С. Н. и др., 2020) и влияния полиморфизма генов, в том числе Ala16Val (rs4880) гена MnSOD2 и rs20417 гена COX2, на формирование коморбидных состояний, в том числе ВБ в сочетании с АГ. Вместе с тем нутритивно-метаболические и молекулярно-генетические предикторы при формировании нутритивно-метаболических нарушений у пациентов ВБ в сочетании с АГ все еще изучены недостаточно.

Таким образом, необходимо продолжить научный поиск диагностических маркеров нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ, уточнение которых позволит оптимизировать диагностику и оценку эффективности проводимого лечения, что является актуальным для клиники медицины труда и внутренних болезней.

Цель исследования. На основе изучения клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и молекулярно-генетических показателей разработать дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

Задачи исследования:

1. Изучить санитарно-гигиенические, клинические, функциональные и нутритивно-метаболические показатели при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Изучить молекулярные и генетические маркеры при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

3. Оценить межсистемные взаимосвязи клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и клеточно-молекулярных показателей и определить дополнительные маркеры нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

Научная новизна. Впервые на основе комплексного межсистемного корреляционного и регрессионного анализа клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, клеточно-молекулярных показателей оптимизирована диагностика нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

Комплексная клинико-нутритивная и молекулярно-генетическая оценка в группе пациентов с сочетанием ВБ и АГ выявила нутритивно-метаболические нарушения в виде снижения уровня активно-клеточной массы и фазового угла при нарастании индекса ОТ / ОБ, преобладания жировой массы, нормированной по росту, в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, снижения преальбумина и нарушения липидного обмена, повышения уровня резистина с обратной направленностью показателей адипонектина и лептин-связывающего рецептора, а также дефицита 25 ОН витамина D, повышения уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β и нейтрофильной эластазы, – увеличения уровней матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-9, уменьшения параметра медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы, усиления оксидативного стресса с одновременным снижением общего антиоксидантного статуса, а также определен полиморфный вариант TT локуса Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) в 29 % случаев, что статистически значимо превышает результаты групп контроля и сравнения.

Установлены достоверные прямые корреляционные связи стажа работы во вредных условиях труда у пациентов ВБ в сочетании с АГ с показателями вибрационной чувствительности справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, соотношением ОТ / ОБ, жировой массой, нормированной по росту, индексом атерогенности, резистином, молекулярными маркерами – MMP-1, MMP-9 и нейтрофильной эластазой, параметром индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), при сильных обратных корреляциях с активно-клеточной массой и фазовым углом, преальбумином, адипонектином, уровнем 25 ОН витамина D, молекулярными маркерами – супероксиддисмутазой (Cu/ZnSOD) и общим антиоксидантным статусом, а также степенью ночного снижения систолического артериального давления (САД) и степенью ночного снижения диастолического артериального давления (ДАД).

Определены достоверные прямые корреляционные связи снижения активно-клеточной массы у пациентов ВБ в сочетании с АГ с преальбумином, фазовым углом, адипонектином, молекулярными показателями – общим антиоксидантным статусом и Cu/ZnSOD, степенью ночного снижения САД и ДАД. При этом наблюдалась высокая обратная корреляция со стажем работы во вредных условиях труда, вибрационной чувствительностью справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, индексом ОТ / ОБ, ЖМНПР, индексом атерогенности (ИА), резистином, молекулярными маркерами – нейтрофильной эластазой, MMP-1 и MMP-9 и параметром

ИММЛЖ. В группе только АГ установлены достоверные прямые корреляционные связи снижения активно-клеточной массы с показателями биоимпедансометрии – СММ, со степенью ночного снижения САД, при обратной направленности с индексом ОТ / ОБ, параметрами биоимпедансометрии – ЖМНПР и водным спектром организма, а также с показателем доплер-ЭхоКГ – конечным систолическим размером левого желудочка (КСРЛЖ).

С помощью метода логистической регрессии проведена серия построений математических моделей, вследствие чего получено несколько моделей, которые демонстрируют соответствующий процент распознавания правильного варианта наличия ВБ, АГ и ВБ в сочетании с АГ.

Впервые разработаны дополнительные маркёры диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией – показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус. Дополнительными маркёрами диагностики нутритивно-метаболических нарушений при артериальной гипертензии определены индекс ОТ / ОБ, показатель жировой массы, нормированной по росту, водный спектр организма, лептин-связывающий рецептор и уровень 25 ОН витамина D.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты исследования клинико-функциональных, санитарно-гигиенических и молекулярно-генетических показателей позволяют оптимизировать диагностику нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

Установлены дополнительные диагностические критерии нутритивно-метаболических нарушений при ВБ в сочетании с АГ, такие как показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус.

Для пациентов с АГ к дополнительным диагностическим критериям нутритивно-метаболических нарушений следует относить индекс ОТ / ОБ, показатель ЖМНПР, лептин-связывающий рецептор, водный спектр организма и уровень 25 ОН витамина D.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования построена на комплексном методе и ориентирована на взаимосвязь производственных условий и клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярно-генетических параметров у больных ВБ в сочетании с АГ. Изучены и оценены клинико-функциональные, санитарно-гигиенические, нутритивно-метаболические и молекулярно-генетические параметры ВБ в сочетании с АГ в зависимости от этиологического фактора, в первую очередь профессионального. Методологические аспекты исследования находятся в соответствии с работами отечественных и зарубежных авторов в рамках исследования ассоциативных взаимосвязей между клинико-функциональными, нутритивно-метаболическими и молекулярно-генетическими

параметрами ВБ и АГ. Выполнение поставленных задач реализовалось при помощи комплексного клинико-гигиенического анализа посредством клинических, санитарно-гигиенических, антропометрических, функциональных, лабораторных, инструментальных методов, биоимпедансометрии и оценки фактического питания.

Положения, выносимые на защиту.

1. Вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нутритивно-метаболическими изменениями в виде снижения активно-клеточной массы, увеличения индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, преобладанием частоты ожирения, уменьшением фазового угла, снижением преальбумина, изменениями параметров липидного обмена, концентрации адипокинов, а также дефицитом 25 ОН витамина D.

2. При вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в сравнении с группами только вибрационной болезни и только артериальной гипертензии определяются наибольшие значения IL-1 β , MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазы, пентраксина 3, эндотелина 1, концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков; снижение общего антиоксидантного статуса и Cu/ZnSOD; выявляется высокая частота генотипа ТТ полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза).

3. При сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии определяются наиболее тесные клинико-функциональные, нутритивно-метаболические и молекулярные взаимосвязи, что позволяет разработать дополнительные маркеры диагностики нутритивно-метаболических нарушений: показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс 13 атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов выполненного исследования подтверждается достаточным объемом выборки (104 пациента с ВБ I степени; 101 больной с ВБ I степени в сочетании с АГ I-II степени; 107 работников того же предприятия с АГ I-II степени, не имеющих контакта с вибрацией; 119 условно здоровых лиц без риска профессиональных заболеваний), применением современных гигиенических, клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 22-м Европейском конгрессе внутренних болезней (ЕСІМ2024) (Турция, Стамбул, 2024); Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции «Социально-значимые заболевания: проблемы и решения» (Якутск, 2024); 18-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023); 30-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2023); Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2023); 26-й Междисциплинарной научно-практической конференции Московского городского научного общества терапевтов «Осенняя сессия МГНОТ: терапевтические итоги» (Москва,

2023); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые заболевания: проблемы и решения» (Якутск, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Иркутск, 2023); 99-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ и 4-м Съезде терапевтов республики Саха (Якутия) с международным участием (Якутск, 2023); 10-м Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической практики» (Якутск, 2023); Международном специализированном форуме «Здравоохранение Сибири 2023» (Новосибирск, 2023); 6-й Центрально-Азиатской международной научно-практической конференции по медицинскому образованию «Образование будущего: ветер перемен» (Республика Казахстан, г. Караганда, 2023); 16-й Международной научно-практической конференции им. Атчабарова Б. А. «Экология. Радиация. Здоровье» (Республика Казахстан, г. Семей, 2023); Научно-практической конференции с международным участием «Перспективы развития медицины труда и медицинской экологии» (Республика Казахстан, г. Караганда, 2023); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Артериальная гипертония: проблемы в Сибири» (Новосибирск, 2023); Региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Междисциплинарная неврология» (Новосибирск, 2023); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Трудовое долголетие» (Новосибирск, 2022, 2023, 2024); научно-практических конференциях «Актуальные вопросы физической и реабилитационной медицины в неврологии, травматологии и клинике внутренних болезней» (Новосибирск, 2023, 2024); Межрегиональных научно-практических конференциях по вопросам медицинской реабилитации в условиях санаторно-курортных факторов с международным участием (Новосибирская область, к. п. Озеро Карачи, 2021, 2022, 2024); 14-й Российской научно-практической конференции «Авиценна-2023» (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина/медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Научное исследование выполнялось в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», поликлинического и терапевтического отделений ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», областного центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной

терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета, факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук, доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории K1, 2 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 304 источниками, из которых 101 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 4 рисунков.

Личный вклад автора. Автор собрал, обработал и проанализировал все материалы исследования согласно основным главам диссертационной работы. Соискатель полностью участвовал в разработке (100 %), реализации исследования (90 %), обработке и оценке результатов (100 %). Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского лечебного факультета (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор О. Н. Герасименко), в условиях отделения профессиональной патологии на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Л. А. Шпагина).

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.

Санитарно-гигиенический анализ условий труда основных профессиональных групп проведен на основании общепринятых стандартов оценки условий труда.

Обследуемые работали на предприятии авиастроения, в том числе: слесарь-сборщик авиационных приборов (n=176), сборщик - клепальщик (n=29), место работы – агрегатно-сборочный цех, а также работа внутри отсеков и агрегатов.

Основным неблагоприятным производственным фактором на производстве является воздействие локальной вибрации, превышающей ПДУ эквивалентного скорректированного

виброускорения на 8-16 дБ при длительности экспозиции до 60 %.

Общее количество неблагоприятных факторов, которые влияют на работников, включает локальную вибрацию, производственный шум, неудобное и вынужденное положение тела, статическое напряжение мышц и неблагоприятный микроклимат.

При интегральной оценке условия труда относились к 3 классу 2 степени по гигиеническим критериям. Стаж работы в условиях воздействия локальной вибрации обследованных рабочих составлял в группе ВБ – $26,70 \pm 4,08$, в группе ВБ в сочетании с АГ – $(28,40 \pm 4,75)$ года.

Характеристика больных, критерии включения и исключения, методы исследования. Клиническая база исследования – областной центр профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Проведено одноцентровое открытое нерандомизированное одномоментное клиническое исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Объект исследования – ВБ в сочетании с АГ; предмет – характеристика клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярно-генетических нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

Исследуемые группы: 431 пациент, в том числе 104 пациента с подтвержденной ВБ I степени в результате воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза; 107 работников того же предприятия с диагностированной ГБ I–II ст., умеренного и высокого риска, не связанных с воздействием локальной вибрации; 101 пациент с ВБ I ст. вследствие воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза в сочетании с ГБ I–II ст., умеренного и высокого риска. В группу контроля вошли 119 условно здоровых мужчин, сотрудников того же предприятия, не контактирующих с локальной вибрацией и без сопутствующей ГБ.

Критериями включения во все группы были: наличие информированного согласия; мужской пол, возраст 25–68 лет включительно; способность понимать и выполнять требования протокола исследования; в основную группу и в группу сравнения – достоверный диагноз ВБ I ст. на момент первичной диагностики или спустя 5 лет после прекращения контакта с локальной вибрацией; в основную группу и в группу сравнения – ВБ I ст., ГБ I и II ст., умеренного и высокого риска; в основную группу и в группу сравнения: работа в условиях контакта с локальной вибрацией с превышением ПДУ эквивалентного скорректированного виброускорения за рабочую смену в 1,5–3,0 раза; в основную группу – ВБ в сочетании с ГБ I и II ст., умеренного и высокого риска; в группу контроля – условно здоровые лица без профвредностей.

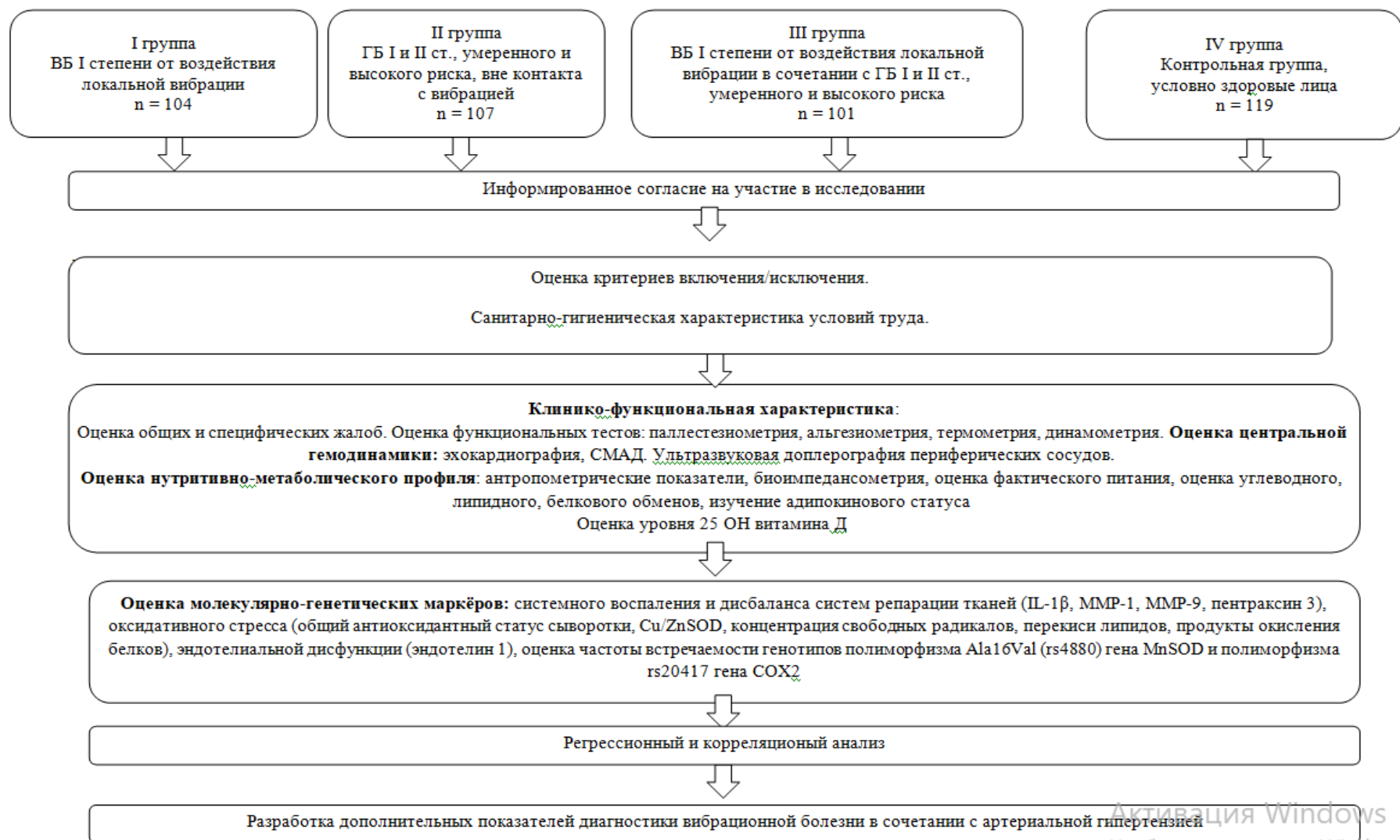


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями не включения были: отсутствие информированного согласия; острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии обострения; сахарный диабет 1 и 2 типа и другие типы сахарного диабета; нарушения мозгового кровообращения и их последствия; клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность более II ФК; хроническая болезнь почек СЗб и выше; нарушение ритма сердца по типу фибрилляции.

Все пациенты с ВБ были обследованы во время прохождения регулярного профилактического осмотра, диагноз верифицирован в условиях отделения профессиональной патологии на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Все участники дали согласие на участие в клиническом исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 139 от 25 ноября 2021 г.). Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Обследование проводилось с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

Всем участникам выполнены оценка жалоб, анамнеза и физикальное исследование. Анализ функциональных тестов основных анализаторов: паллестезиометрия, альгезиометрия (с применением альгезиметра), термометрия (с помощью электротермометра и проведением холодной пробы), динамометрия (с помощью динамометра); оценка системной гемодинамики с применением методов СМАД (с помощью портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия) и ЭхоКГ с цветовым и тканевым доплером (с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР); ультразвуковая доплерография периферических сосудов на аппарате LOGIC 400 (США) методом двумерного сканирования; нутритивный статус оценивали методом биоимпедансометрии от аппарата МЕДАСС ABC-01 (Россия); для оценки питания была использована компьютерная программа-опросник «Анализ состояния питания человека» от ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН). Исследование содержания молекулярных маркеров 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), для оценки адипокинов использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе (фотометре) Model 680 Microplate Reader, уровень 25 ОН витамина D оценивался с помощью твердофазного ИФА с использованием тест-системы «DRG ELISA, Техсистемс» (Россия).

Генетические полиморфизмы оценивали с применением реактивов: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилен бисакриламид (ICN, USA), PCA (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Также были использованы отечественные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl, которые имели категорию не ниже «ос. ч.».

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 23 и Microsoft Excel 2010. Объем выборки рассчитывался с помощью формулы определения выборки через ОШ.

Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению проверяли 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 соответствия нормальному распределению – для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определяли их доли. При несоответствии распределения критериям нормального применяли тесты Крускалла – Уоллиса и Манна – Уитни.

Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным определяли с помощью критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50, ожидаемое число каждого варианта значений не менее 5. Для номинативных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisherexact p), критерий сопряженности χ^2 Пирсона.

Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs). Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методом множественного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинко-функциональных и нутритивно-метаболических характеристик ВБ в сочетании с АГ и 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка функциональных показателей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. В группе с сочетанием ВБ и АГ установлено достоверное снижение в мышечной силы в 1,22 раза ($p < 0,05$), кожной температуры кистей в 1,51 раза ($p < 0,001$) при одновременном увеличении порогов болевой и ВЧ на частоте 250–500 Гц в 1,33 раза и в 1,27 раза соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Состояние системной гемодинамики и структурно-функциональные параметры сердца при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Проведенная оценка клинко-anamnestических данных группы АГ и сочетания ВБ и АГ демонстрирует, что это типичные пациенты I и II стадии артериальной гипертензии, с умеренным и высоким

сердечно-сосудистым риском.

В группах ВБ в сочетании с АГ и группой АГ продемонстрировано статистически значимое повышение САД и ДАД, среднего гемодинамического АД, в 1,30 раза превышающее показатели группы контроля ($p < 0,05$). У пациентов с сочетанием ВБ и АГ наблюдается статистически значимое повышение вариабельности дневного САД и ДАД, а также пульсового АД в 1,02–1,49 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$; $p < 0,001$), между группами ВБ в сочетании с АГ и АГ значимых различий не было. Анализ степени ночного снижения САД и ДАД в группе ВБ в сочетании с АГ выявил достоверные отличия от группы контроля в 1,59 раза ($p < 0,001$), а в группе АГ – в 1,49 раза ($p < 0,001$) соответственно. Скорость утреннего подъема САД и ДАД была более высокой в группах ВБ в сочетании с АГ и АГ, статистически значимо отличаясь от группы контроля ($p < 0,05$). При этом между собой данные групп ВБ в сочетании с АГ и АГ достоверно не отличались.

Нутритивные и метаболические параметры (оценка антропометрических показателей, фактического питания, биоимпедансометрия) больных при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Выявлены статистически значимые различия между группами в зависимости от величины показателя ИМТ: ожирение 1-й ст. установлено у 72,9 % больных АГ и 43,4 % – ВБ в сочетании с АГ; ожирение 2-й ст. – у 27,1 % в группе АГ и 39,6 % – в группе сочетания ВБ и АГ, причем в последней – у 15,8 % установлено ожирение 3-й ст., а в группе контроля все пациенты характеризовались избыточной массой тела, не достигающей степени ожирения. Определено, что группы АГ и ВБ в сочетании с АГ отличаются от контроля по весу в 1,24 и 1,25 раза, ИМТ – в 1,16 и 1,22, окружности талии – в 1,11 и 1,14, и индексу ОТ / ОБ – в 1,08 и 1,08 раза, при этом существенной разницы между группами по данным показателям не обнаружено. В группах ВБ в сочетании с АГ и только АГ отмечено снижение доли АКМ в сравнении с группой контроля в 1,44 ($p < 0,001$) и 1,22 раза соответственно ($p < 0,05$), водный спектр организма в группе АГ статистически значимо превышал значения групп сочетания ВБ и АГ и контроля в 1,14 и 1,19 раза соответственно ($p < 0,05$). Показатель фазового угла в группах ВБ в сочетании с АГ и АГ по сравнению с контрольной группой продемонстрировал достоверное снижение в 1,30 и 1,19 раза ($p < 0,05$).

Оценка фактического питания выявила неблагоприятный рацион питания во всех исследуемых группах, включая группу контроля. Определены увеличение в рационе жирового компонента при дефиците омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), повышенное потребление натрия, холестерина, углеводов и добавленного сахара, на фоне снижения содержания в пищевом рационе таких компонентов, как клетчатка, витамины и микроэлементы.

Оценка показателей белкового, углеводного и липидного обмена при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Анализ белкового обмена выявил, что в группе ВБ в сочетании с АГ выявлено достоверное снижение преальбумина, отличавшееся от показателей группы АГ и контрольной группы в 1,19 и 1,21 раза ($p < 0,05$).

Группа сочетания ВБ и АГ продемонстрировала наибольший дисбаланс липидного

спектра: ХС ЛПНП в 1,14 раза был выше соответствующих значений группы АГ, группы контроля – в 1,38 раза ($p < 0,001$); ХС ЛПОНП – в 1,22 раза группы АГ ($p < 0,05$) и в 1,83 раза группы контроля ($p < 0,001$); триглицеридов – в 1,47 и 1,79 раза ($p < 0,001$) групп АГ и контроля соответственно; ИА – в 2,10 раза ($p < 0,001$) относительно показателей группы контроля и в 1,19 раза – группы АГ ($p < 0,05$). При этом показатели ХС ЛПВП оказались снижены в 1,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению со значениями группы контроля и в 1,2 раза – с группой АГ ($p < 0,001$).

Показатели адипокинового профиля и 25 ОН витамина D при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Анализ уровня адипокинов показал, что для группы ВБ в сочетании с АГ характерны низкие показатели лептин-связывающего рецептора – в 1,52 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) и в 1,17 раза по сравнению с группой АГ ($p < 0,05$), повышение резистина в 1,53 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) и в 1,19 раза – по сравнению с группой АГ ($p < 0,05$), и снижение содержания АДИ в 1,64 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и в отличие от группы АГ – в 1,26 раза ($p < 0,05$). Уровень 25 ОН витамина D в группе ВБ в сочетании с АГ достоверно снижен в 1,55 раза ($p < 0,001$), в группе АГ – в 1,28 раза в отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Маркеры системного воспаления при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. IL-1 β сыворотки оказался повышенным в группе ВБ в сочетании с АГ в 1,61 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), а в группе АГ практически не отличался от контрольной группы; пентраксин 3 продемонстрировал увеличение в группе ВБ в сочетании с АГ в 1,71 раза при незначительном росте в группе АГ – в 1,02 раза в сравнении с группой контроля. MMP-9 и MMP-1 сыворотки оказались наиболее высокими в группе сочетания ВБ и АГ – в 1,77 и 1,50 раза соответственно, в меньшей степени в группе АГ – в 1,42 и 1,30 раза соответственно по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Также группа ВБ в сочетании с АГ демонстрирует достоверное увеличение нейтрофильной эластазы в 1,6 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$), а в группе АГ уровень нейтрофильной эластазы существенно не отличался от группы контроля ($p < 0,001$).

Маркеры оксидативного стресса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. В группе ВБ в сочетании с АГ были определены снижение ОАС сыворотки в 1,25 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), содержание Cu/ZnSOD в плазме оказалось ниже группы контроля в 3,36 раза ($p < 0,001$), концентрация свободных радикалов в цельной крови продемонстрировала выраженное увеличение в 1,66 раза по сравнению с контрольными данными ($p < 0,001$), без существенных различий по данным показателям результатов в группах АГ и контроля. Концентрация в плазме перекисей липидов, продуктов окисления белков, оказались выше в группах ВБ в сочетании с АГ и АГ в 2,09 и 1,55 раза и в 2,49 и 1,51 раза соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Маркеры эндотелиального дисбаланса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Анализ концентрации эндотелиальных маркеров выявил следующие изменения: уровень эндотелина 1 оказался повышенным в группе ВБ в сочетании с

АГ в 1,67 раза, а в группе только АГ в 1,43 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Оценка полиморфизмов Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) и rs20417 гена COX2 при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Распределение частот генотипов rs4880 гена MnSOD2 в группе контроля отвечает равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,01$). В группе сочетания ВБ и АГ аллель СС, который чаще встречается у здоровых людей, присутствует только у 15,8 % обследованных, в то же время полиморфный вариант ТТ встречается в 29,7 % случаев, что превышает результаты групп ВБ, АГ и контрольной группы в 1,15, 1,59 и в 1,97 раза соответственно ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Распределение частот генотипов rs20417 гена COX2 в контрольной группе соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 3,15$). Анализ собственных исследований не установил существенных различий частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs20417 гена COX2 (циклооксигеназы) в группах исследования, в том числе в группе ВБ в сочетании с АГ.

Клинико-функциональные, санитарно-гигиенические, нутритивнометаболические и молекулярные ассоциации при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Группа ВБ в сочетании с АГ демонстрирует достоверную тесную прямую взаимосвязь стажа работы во вредных условиях труда с ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц ($r = 0,783$, $r = 0,817$, $r = 0,931$ и $r = 0,903$ при $p < 0,05$), ИММЛЖ ($r = 0,833$ при $p < 0,05$), индексом ОТ / ОБ ($r = 0,924$, при $p < 0,05$), ЖМНПР ($r = 0,786$, при $p < 0,05$) и ИА ($r = 0,763$, при $p < 0,05$), резистином ($r = 0,877$, при $p < 0,05$), молекулярными медиаторами – ММР-1, ММР-9 и нейтрофильной эластазой ($r = 0,883$, $r = 0,985$ и $r = 0,988$, при $p < 0,05$), при обратной направленности параметров СМАД – степени ночного снижения САД и степени ночного снижения ДАД ($r = -0,904$ и $r = -0,890$, при $p < 0,05$), АКМ и фазового угла ($r = -0,813$ и $r = -0,895$, при $p < 0,05$), преальбумина ($r = -0,878$, при $p < 0,05$), АДИ ($r = -0,938$ при $p < 0,05$), а также молекулярных маркеров – Cu/ZnSOD и ОАСуса ($r = -0,932$ и $r = -0,978$, при $p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало производственную обусловленность клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярных нарушений в группе сочетания ВБ и АГ.

Межсистемный регрессионный анализ клинико-функциональных, санитарно-гигиенических, нутритивно-метаболических и молекулярных показателей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Определены достоверные прямые корреляционные связи снижения АКМ у пациентов ВБ в сочетании с АГ с преальбумином, фазовым углом, АДИ, ОАС и Cu/ZnSOD, степенью ночного снижения САД и ДАД, при высокой обратной корреляции со стажем работы во вредных условиях труда, ВЧ справа и слева на частотах 250 и 500 Гц, индексом ОТ / ОБ, ЖМНПР, ИА, резистином, нейтрофильной эластазой, ММР-1 и ММР-9 и параметром ИММЛЖ. В группе только АГ установлены достоверные прямые корреляционные связи снижения АКМ со

скелетно-мышечной массой (СММ), со степенью ночного снижения САД, при обратной направленности с индексом ОТ / ОБ, параметрами биоимпедансометрии – ЖМНПР и водным спектром организма, а также с показателем доплер-ЭхоКГ – КСРЛЖ.

Можно сделать вывод, что снижение активно-клеточно-белковой массы оказывает негативное влияние как на клинико-функциональные показатели, так и на нутритивно-метаболические и молекулярные параметры групп исследования АГ и сочетания ВБ и АГ.

Дополнительные критерии диагностики нутритивнометаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}$$

Предложенные модели прогнозирования реализуются следующим образом: у пациента определяют значение указанных параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу. Если для р получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не произошло; в противном случае, предполагается, что событие произошло.

Способ прогнозирования вероятности наличия артериальной гипертензии на фоне вибрационной болезни. С помощью метода логистической регрессии построена модель выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия АГ на фоне ВБ (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ на фоне ВБ со стандартизацией по возрасту

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % доверительный интервал (ДИ)		р
		нижняя граница	верхняя граница	
Стаж работы во вредных условиях труда	1,310	1,108	1,550	0,002
Индекс атерогенности, у. е.	0,001	0,0001	0,019	< 0,0001
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	0,174	0,067	0,453	< 0,0001

На основании проведенного анализа была определена формула логистической регрессии,

определяющая вероятность наличия АГ на фоне ВБ, где $z(X) = 0,27 \times X_1 + (-6,78) \times X_2 + (-1,75) \times X_3 + 0,085 \times X_4 + 43,22$; X_1 – стаж работы во вредных условиях труда, года; X_2 – индекс атерогенности, у. е.; X_3 – лептин-связывающий рецептор, нг/мл; X_4 – возраст, год.

Способ прогнозирования вероятности наличия вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Построена модель выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия ВБ в сочетании АГ (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с шансом наличия ВБ в сочетании с АГ со стандартизацией по возрасту

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % доверительный интервал (ДИ)		р
		нижняя граница	верхняя граница	
Активно-клеточная масса, кг	0,074	0,022	0,244	< 0,0001

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия ВБ в сочетании с АГ, где $z(X) = (-2,60) \times X_1 + (-0,08) \times X_2 + 73,73$; X_1 – активно-клеточная масса, кг; X_2 – возраст, год.

Способ прогнозирования вероятности наличия артериальной гипертензии. С помощью метода логистической регрессии построена модель выделения значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия АГ (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием АГ со стандартизацией по возрасту

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95% доверительный интервал (ДИ)		р
		нижняя граница	верхняя граница	
Преальбумин, мг/дл	0,359	0,147	0,877	0,025
25 ОН витамин D, нг/мл	0,347	0,108	1,120	0,077
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	0,108	0,014	0,805	0,030
Активно-клеточная масса, кг	0,069	0,006	0,810	0,033

На основании проведенного анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия АГ, где $z(X) = (-1,02) \times X_1 + (-1,06) \times X_2 + (-2,23) \times X_3 + (-2,67) \times X_4 + (-0,57) \times X_5 + 189,28$; X_1 – преальбумин, мг/дл; X_2 – 25 ОН витамин D, нг/мл; X_3 – лептин-связывающий рецептор, нг/мл; X_4 – активно-клеточная масса, кг; X_5 – возраст, год.

ВЫВОДЫ

1. Вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нутритивно-метаболическими нарушениями, ассоциированными со стажем работы в условиях воздействия локальной вибрации, эквивалентным скорректированным уровнем виброскорости на рабочем месте, клинико-функциональными и молекулярно-генетическими изменениями.

2. Особенности нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией являются снижение уровня активно-клеточной массы, преобладание жировой массы, нормированной по росту в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, снижение преальбумина и нарушение липидного обмена, повышение уровня резистина с обратной направленностью адипонектина и дефицит витамина D, а при артериальной гипертензии – увеличение индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, преобладание жировой массы, нормированной по росту и увеличение водного спектра организма, снижение уровня лептин-связывающего рецептора и дефицит витамина D.

3. При вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией установлены изменения молекулярно-генетических параметров: повышение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β ; нейтрофильной эластазы; увеличение уровней матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-9; уменьшение параметра медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы; усиление оксидативного стресса с одновременным снижением общего антиоксидантного статуса; определена высокая частота встречаемости генотипа TT полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы), что статистически значительно превышает результаты групп контроля и сравнения.

4. По результатам межсистемного корреляционного и регрессионного анализа клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и молекулярных показателей, разработаны дополнительные маркёры диагностики нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией – показатель активно-клеточной массы, преальбумин, индекс атерогенности, адипонектин, матриксные металлопротеиназы – MMP-1 и MMP-9, нейтрофильная эластаза, Cu/ZnSOD, общий антиоксидантный статус, а при артериальной гипертензии – индекс отношения окружности талии к окружности бёдер, показатель жировой массы, нормированной по росту, и водный спектр организма, лептин-связывающий рецептор и уровень 25 ОН витамина D.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики нарушений нутритивного статуса пациентам с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется исследование: биоимпедансометрия с оценкой активно-клеточной массы и фазового угла, а у пациентов с артериальной гипертензией – расчет индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, оценка жировой массы, нормированной по росту, и водного спектра организма.

2. Для диагностики нарушений метаболического статуса при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется включать определение уровня преальбумина, индекса атерогенности и концентрации адипонектина, а при артериальной гипертензии – определение концентрации лептин-связывающего рецептора и уровень 25 ОН витамина D.

1. Для диагностики нутритивно-метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется определение молекулярных маркеров: MMP-1, MMP-9, нейтрофильной эластазы, Cu/ZnSOD, общего антиоксидантного статуса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией) / О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, **А. М. Горбунова** [и др.] // **Атеросклероз**. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 68–75.

2. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, И. И. Новикова [и др., в том числе **А. М. Горбунова**] // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 146–158.

3. Нутритивно-метаболические маркеры коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // **Сибирский медицинский вестник**. – 2023. – Т. 7, № 4. – С. 58–64.

4. Клинико-молекулярная и нутритивно-метаболическая характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2024. – Т. 64, № 5. – С. 280–292.

5. Клинические, нутритивно-антропометрические показатели и частота встречаемости полиморфного локуса ALA16VAL (rs4880) гена MNSOD при вибрационной болезни, коморбидной с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2024. – Т. 44, № 3 – С. 151–160.

6. Дополнительные диагностические маркеры коморбидного варианта вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // **Терапия**. – 2024. – Т. 77, № 5 – С. 68–78.

7. Маркеры нутритивно-метаболических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2024. – № 10 (230). – С. 104–114.

8. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621324** Российская Федерация. Клинико-молекулярная и нутритивно-метаболическая характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией № 2024620926 : заявл.

14.03.2024 : зарегистр. 27.03.2024 / **Горбунова А. М.**, Герасименко О. Н., Шпагин И. С., Максимов В. Н., Шпагина Л. А. ; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

9. Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические аспекты вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2023. – Т. 25, № 6. – С. 46–58.

10. Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические особенности коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / О. Н. Герасименко, **А. М. Горбунова**, И. С. Шпагин [и др.] // Медицина и экология. – 2023. – Т. 106, № 1. – С. 32–39.

11. Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические аспекты вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Научные труды 22-го Европейского конгресса внутренних болезней. – Милан, Италия, 2024. – Том 11. – С. 44.

12. Клинико-функциональные особенности вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / О. Н. Герасименко, **А. М. Горбунова**, И. С. Шпагин [и др.] // Научные труды ФГБУЗ Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства. – Новосибирск, 2021. – Том 9. – С. 250–264.

13. Клинико-функциональные и метаболические особенности вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин, **А. М. Горбунова** [и др.] // Сборник трудов X региональной научно-практической конференции: современные аспекты формирования здорового образа жизни. – Новосибирск, 2022. – С. 45–54.

14. Фенотип вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией: вопросы диагностики нутритивно-метаболических нарушений / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Научные труды VI Всероссийской конференции молодых терапевтов. – Казань, 2023. – С. 137–139.

15. Нутритивно-метаболические маркеры диагностики вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / О. Н. Герасименко, **А. М. Горбунова**, И. С. Шпагин [и др.] // Научные труды XVI Международной научно-практической конференции им. Атчабарова Б. А. «Экология. Радиация. Здоровье», посвященной 70-летию НАО «Медицинский университет Семей». – Республика Казахстан, г. Семей, 2023. – С. 67–68.

16. Фенотип вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией: новые мишени нутритивно-метаболических нарушений / **А. М. Горбунова**, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Материалы X съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития». – Иркутск, 2023. – С. 49–50.

17. Оценка клинико-функциональных и нутритивно-метаболических параметров при коморбидной патологии вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией /

А. М. Горбунова, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин [и др.] // Научные труды XI Евразийского конгресса кардиологов. – Москва, 2023. – С. 57–58.

18. Фенотип вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией: новые мишени клинико-молекулярных и нутритивно-метаболических нарушений / О. Н. Герасименко, **А. М. Горбунова**, И. С. Шпагин [и др.] // Научные труды научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья НАО «Медицинский университет Караганды». – Республика Казахстан, г. Караганда, 2023. – С. 49–50.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДИ	адипонектин
АКМ	активно-клеточная масса
АОС	антиоксидантная система
ВБ	вибрационная болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖМНПР	жировая масса тела, нормированная по росту
ИЛ-1 β	интерлейкин-1-бета
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДОЛЖ	конечный диастолический объем левого желудочка
КСРЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ОАС	общий антиоксидантный статус
ОТ / ОБ	индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СММ	скелетно-мышечная масса
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ХС ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ХС ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭхоКГ	эхокардиография
b (beta)	коэффициенты регрессии
COX	циклооксигеназа
Cu/ZnSOD	супероксиддисмутаза
ELISA	иммуноферментный анализ (enzim-linked immunosorbent assay)
MMP	матричные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases)
MnSOD	марганец-зависимая супероксиддисмутаза
p	различный уровень значимости
r	коэффициент корреляции