

*На правах рукописи*

БУДАШ ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

**СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ  
И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ ПЫЛЕВЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

14.01.25 - Пульмонология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Самара, 2017

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Потеряева Елена Леонидовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, заведующая кафедрой

**Спирин Владимир Федорович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заместитель директора по науке, развитию и инновационным технологиям

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита диссертации состоится 1 ноября 2017 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр.Карла Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время, несмотря на развитие научно-технического прогресса и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыделением, проблема пылевых заболеваний лёгких, обусловленных воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей остаётся актуальной не только для Российской Федерации, но и для большинства ведущих экономик мира, что связано со значительными финансовыми потерями, как со стороны пациента, так и работодателя и системы социального страхования [Laneу, A.S., 2010; Fireman E., 2014; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Потеряева Е.Л., 2016; Мартинсоне Ж.С., Калюжная Д.В., Мартиньсоне И.Ю., Ванадзиньш И.А., 2017]. Повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности, при этом наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шихтовщика, земледела, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газосварщика [Величковский Б.Т., 2013; Хоружая О.Г., Горблянский Ю.Ю., 2016; Бугаева М.С., 2017].

Пылевые заболевания легких имеют, как правило, хроническую форму, что обусловлено тем, что начальные стадии данных заболеваний протекают бессимптомно не только клинически, но и рентгенологически, так и тем, что используемые при проведении периодических медицинских осмотров функциональные и иммунологические тесты недостаточны для ранней диагностики хронического пылевого бронхита и пневмокониозов от воздействия различных видов промышленных фиброгенных аэрозолей [Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T., 2009; Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., 2013; Шпагина Л.А., Котова О.С., 2017].

Существующие немногочисленные отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению патогенетических механизмов развития пневмофиброза и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких и патогенетической роли в этом иммунных механизмов и цитокиновой регуляции отличаются крайней противоречивостью и не затрагивают глубинных механизмов иммунопатогенеза данных заболеваний [Leung, C.C., 2012; Ye, S.S., 2012; Серебряков П.В., 2014; Казицкая А.С., 2017]. Остаются недостаточно изученными особенности течения пылевых заболеваний легких на ранних стадиях патологического процесса, не выявлены функциональные и биологические маркеры - критерии индивидуального прогноза состояния пациента при данной патологии [Федина И.Н., 2017].

Таким образом, представляется актуальным проведение комплексного анализа клинических, функциональных и иммунологических показателей при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, как наиболее часто встречаемых формах пылевых заболеваний легких, для разработки системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения данных заболеваний, обоснования экономически выгодных экспертных, диагностических, лечебных и профилактических мероприятий

**Степень разработанности темы.** В течение длительного времени перед учеными пульмонологами и профпатологами стоит задача поиска универсальных и доступных для проведения скрининга функциональных и иммунологических маркеров - критериев развития и индивидуального прогноза развития пылевой патологии легких при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей. До настоящего времени в пульмонологии отсутствуют исследования, основанные на системном подходе и позволяющие правильно интерпретировать клинические, функциональные и иммунологические особенности при пылевых заболеваниях легких, увидеть сложные межсистемные патогенетические связи при формировании заболеваний легких, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей. Недостаточность сведений по указанной проблеме, отсутствие системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких не позволяют снизить

социально-экономический ущерб при данных заболеваниях, что и определяет актуальность, теоретическую и практическую значимость данного исследования.

**Цель исследования:** улучшение качества ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, а также их прогнозирование на основе комплексного анализа клинических, функциональных и иммунологических особенностей данных заболеваний.

**Задачи исследования:**

1. Изучить функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой системы у стажированных лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями, больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей
2. Описать особенности иммунного гомеостаза (гуморальные факторы иммунитета, элиминационные механизмы, цитокиновый профиль, факторы роста) при пылевых заболеваниях легких, выявить их соотношение с показателями системы внешнего дыхания
3. Обосновать на основании комплексного анализа проведенных исследований использование функциональных и иммунологических маркеров для ранней диагностики неблагоприятного воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей на организм работающих и прогнозирования пылевых заболеваний легких
4. Разработать математическую модель и программу ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких

**Научная новизна исследования.** В ходе исследования были существенно расширены представления об особенностях клинического течения, иммунопатогенезе и факторах, определяющих развитие и прогрессирование патологического процесса при пылевых заболеваниях легких. Уточнены особенности респираторных и гемодинамических нарушений при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Впервые получены новые научные данные, свидетельствующие о роли факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов и цитокиновой регуляции (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), факторов роста (FGF2, VEGF) в формировании и развитии хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, определены иммунологические маркеры, позволяющие улучшить диагностику и прогнозировать течение патологического процесса. Впервые в пульмонологии установлены функциональные и иммунологические критерии диагностики пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, определяющиеся на основе комплексного анализа показателей функции внешнего дыхания, структурно-функциональных особенностей миокарда и иммунного статуса. Впервые на основе проведенного анализа клинических, функциональных и иммунологических данных разработана математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, рекомендуемые для ранней диагностики данных заболеваний на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапе, позволяющие улучшить качество и индивидуализировать диагностический поиск при пылевых заболеваниях легких. Впервые разработана программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» №2016660691 от 20.09.2016).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основании проведенных исследований и их математического анализа с учетом не изученных ранее маркеров, определяющих прогрессирование пылевых заболеваний легких, создана теоретическая основа, открывающая широкие перспективы для разработки инновационных подходов к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию данных заболеваний. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию пылевых

заболеваний легких с использованием методов спирографического, эхокардиографического и иммунологического исследования, позволяют оптимизировать диагностический поиск и прогнозирование в пульмонологической и профпатологической практике. Доказанная высокая информативность функциональных и иммунологических тестов позволяет рекомендовать их использование в практике периодических медицинских осмотров рабочих на производствах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей. Разработанная и научно обоснованная программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких может быть использована при обследовании рабочих, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей на различных этапах медицинского обеспечения. Программа ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016660691 от 20.09.2016) может быть использована в практической работе врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, профпатологов с целью ранней диагностики, профилактики, прогнозирования и терапии пылевых заболеваний легких.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методология диссертационного исследования построена на изучении и анализе научных трудов отечественных и зарубежных ученых, посвященных вопросам ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, определены объекты и комплекс современных методов исследования: клинических, функциональных, иммунологических и статистических. В ходе выполнения исследования были изучены и научно обоснованы наиболее информативные клинические, функциональные и иммунологические (факторы гуморального иммунитета, элиминационные механизмы, цитокиновый профиль, факторы роста) маркеры, позволяющие улучшить качество ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, а также их прогнозирование. В основе проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012]. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере Intel® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft inc, USA), занимающего лидирующее положение среди средств статистической обработки медико-биологических данных. Обработка численных данных с использованием дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа, позволила объединить признаки в группы, идентичные понятию заболевания, выявить связи между признаками и с учетом этого построить математические модели выявленных заболеваний. Степень профессионального риска оценивалась посредством расчета относительного риска – RR (relative risk), его этиологической доли (EF). Степень профессионального риска оценивали как: малую – при значении  $1,0 < RR < 1,4$  и  $EF < 33\%$ ; среднюю – при  $1,5 < RR < 2,0$  и  $EF$  – от 33 до 50%; высокую – при  $RR > 2,0$  и  $EF > 50\%$  [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998; Измеров Н.Ф., Прокопенко Л.В., Симонова Н.И. с соавт., 2010].

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

1. Использование комплекса клинических, функциональных и иммунологических методик у стажированных рабочих, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями, способствует повышению качества ранней диагностики и позволяет выявить признаки пылевых заболеваний легких до появления клинических изменений и рентгенологически определяемого фиброза легких.
2. Показатели, характеризующие функцию внешнего дыхания и структурно-функциональное состояние миокарда при пылевых заболеваниях легких обладают высокой диагностической и прогностической значимостью и могут быть использованы

для оценки риска развития и прогрессирования хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

3. В иммунологических механизмах, определяющих развитие и индивидуальный прогноз при пылевых заболеваниях легких, важную роль играет сопряженность факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, провоспалительных (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ ) и регуляторных цитокинов (IL-4, IFN $\gamma$ ), факторов роста (FGF2, VEGF) с выраженным снижением функциональных показателей внешнего дыхания.

4. Иммунологическая характеристика пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определяется повышением в периферической крови концентрации IgG, IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , FGF2, VEGF и снижением уровней IgA, IgM, гемолитической активности комплемента и концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови.

5. Созданные и патогенетически обоснованные математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, позволяют оптимизировать диагностический процесс и могут быть использованы для ранней диагностики, оценки риска развития, прогнозирования течения и профилактики на всех этапах медицинского обеспечения лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и обследования больных пылевыми заболеваниями легких.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации представлены и доложены на Девятой Всероссийской итоговой научной конференции «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты» (Самара, 2015), Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гигиены» (Санкт-Петербург, 2016), Десятом Всероссийском форуме «Здоровье нации – основа процветания России» (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологии и других социально-значимых болезней трудоспособного населения», прошедшей в рамках Первого международного молодежного форума «Профессия и здоровье» (Москва, 2016), Девятнадцатом Всероссийском съезде оториноларингологов (Казань, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гигиены и медицины труда в АПК и смежных отраслях промышленности», посвященной 85-летию образования ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Роспотребнадзора (Саратов, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях», посвященной 70-летию со дня рождения Главного профпатолога Министерства здравоохранения Ростовской области д.м.н. И.Н.Пиктушанской (Шахты, 2016), Одиннадцатом Национальном конгрессе терапевтов, посвященном 135-летию со дня рождения В.Ф.Зеленина, (Москва, 2016), Двадцать шестом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016).

Также материалы диссертационного исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность», посвященной 125-летию со дня основания ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора (Москва, 2016 – награждена дипломом за второе место в конкурсе работ молодых ученых), Пятой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения-2016» (Самара, 2016), Межрегиональном научном форуме «Конгресс терапевтов Средней Волги» (Самара, 2017), Третьей Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии» (Самара, 2017), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения- инновации и перспективы» (Новосибирск, 2017), Международном научном форуме «Современные

вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте» с участием специалистов России и ЕС, посвященной 100-летию Международной организации труда (Минск, республика Беларусь, 2017 - награждена дипломом за третье место в конкурсе работ молодых ученых).

Апробация диссертации проведена 1 марта 2017 года на совместном заседании кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии, общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии, семейной медицины ИПО, общей гигиены ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №8 от 1 марта 2017 г.).

**Личный вклад автора.** Автором сформулирована цель и определены задачи диссертационного исследования, проведен детальный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработана методология и тщательно проработаны этапы исследования. Все клинические, функциональные, иммунологические и статические методы исследования освоены и выполнялись лично автором. Сформулированы достоверно обоснованные выводы и практические рекомендации. Доля личного участия автора в выборе научно-методических подходов и формировании дизайна исследования составляет -100%, получении первичного материала-90%, в формировании исходных баз данных, статистической обработке, анализе и интерпретации и публикации результатов исследования - 100%.

**Соответствие заявленной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Диссертация соответствует шифру специальности 14.01.25-пульмонология. Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ранняя диагностика и профилактика воздействия вредных производственных факторов малой интенсивности на состояние здоровья работающих». Номер государственной регистрации темы 01201455798.

**Внедрение результатов исследования.** Положения теоретического и практического характера сформулированные в диссертационной работе, внедрены в учебный процесс и используются при проведении практических занятий у студентов лечебного, медико-профилактического и педиатрического факультетов и чтении лекций для врачей, проходящих обучение по программам дополнительного профессионального образования на циклах сертификационного обучения и тематического усовершенствования на кафедре профессиональных болезней клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ (акт внедрения от 05.10.2016г.) «Программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких» и алгоритмы, разработанные на основе проведенного исследования, применяются для ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний лёгких в практической работе отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» (акт внедрения от 21.10.2016г.), консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ СО «Сызранская центральная городская больница» (акт внедрения от 19.09.2016г.), ГБУЗ СО «Большеглушицкая Центральная районная больница» (акт внедрения от 21.11.2016г.), амбулатории ПАО «Новокуйбышевская нефтехимическая компания» (акт внедрения от 30.11.2016 г.), в работе отделения профилактических осмотров ООО «Самарский страховой медицинский центр» (акт внедрения от 17.02.2017г.).

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» (№ 2016618151; заявл. 20.07.2016; зарегистрирована 20.09.2016 №2016660691 в государственном реестре программ для ЭВМ (баз данных), разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения «Усовершенствование

устройства для получения бронхоальвеолярных смывов при пылевых заболеваниях легких (удостоверение №346, выдано БРИЗ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России от 30.01.2016 года), «Усовершенствование устройства для стандартизации условий изучения функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких» (удостоверение №347, выдано БРИЗ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России от 30.01.2016 года), «Оптимизация изучения качества жизни и психологического статуса при пылевых заболеваниях легких» (удостоверение №348, выдано БРИЗ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России от 30.01.2016 года).

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном количестве клинического материала, определяется использованием достаточного объема современных функциональных и иммунологических методов исследования, однородностью выборки участников, включенных в исследование, статистической обработке полученных данных с использованием методов дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа с применением методологических подходов, основанных на критериях доказательной медицины, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований. Комиссия по проверке первичной документации (председатель – д.м.н., профессор В.Ф.Пятин, члены комиссии: д.м.н., доцент О.В.Фатенков, д.м.н., профессор В.И.Купаев, к.м.н., доцент А.В.Германов) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично диссертантом.

**Публикации.** Основные результаты исследования и положения диссертационной работы изложены в 34 печатных работах, в том числе опубликовано 12 статей в ведущих рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов научных исследований. Подготовлены практическое руководство «Профессиональные болезни (законодательство, гигиеническая оценка условий труда, экспертиза связи заболевания с профессией» (Самара, «Издательство СНЦ РАН», 2015), руководство для врачей «Медицинские осмотры» (под редакцией профессора И.И.Березина, профессора С.А.Бабанова, Москва, издательская группа «Гэотар-медиа», 2016), руководство для врачей «Профессиональные болезни и вредные производственные факторы» (под редакцией профессора С.А.Бабанова, Самара, «Офорт», 2016).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 таблицами, 28 рисунками и включает в себя введение, обзор литературы, главу посвященную описанию материала и методов исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и обозначений. Список литературы содержит в себе 328 источников, из них 224 отечественных и 104 иностранных автора.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района».

Для решения поставленных цели и задач исследования на первом этапе была проанализирована заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» за 2011-2015 годы, а также проведен анкетный опрос пациентов с впервые установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких, у которых подозрение на профессиональное заболевание не было выявлено в ходе последнего периодического медицинского осмотра. Кроме того проведено обследование 304 человек со стажем работы более 10

лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше ПДК), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр в областном центре профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» с оценкой профессионального риска (RR), его этиологической фракции (EF) и отношения шансов (OR) развития профессиональных заболеваний органов дыхания согласно руководства Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно - методические основы, принципы и критерии оценки» и 120 человек группы сравнения.

На клиническом этапе работы проведено обследование 161 человека основных групп: 1 группа - 35 человек, имевшие длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными, у которых не было обнаружено клинических и рентгенологических признаков поражения легких (контактные), 2 группа - 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3 группа - 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 4 группа - 31 больной с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5 группу (контрольная группа) вошли 60 человек - доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», а также работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями (здоровые). Нозологическая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Нозологическая характеристика обследованных

Группа	Диагноз	n	Возраст						
			X	-95%	+95%	Min	Max	S	S
1 группа	Контактные	35	47,48	45,24	49,72	43	51	2,62	0,49
2 группа	Хронический пылевой бронхит	39	49,51	48,63	52,39	45	56	2,71	0,43
3 группа	Силикоз	56	52,43	50,54	54,32	47	60	3,33	0,45
4 группа	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	53,10	51,97	55,23	49	60	3,08	0,55
5 группа	Контрольная группа	60	49,62	48,82	51,41	44	55	3,08	0,40

Работа проведена с соблюдением этических стандартов гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования и защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года). Всеми обследованными была подписана и датирована унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

**Критерии включения в группы исследования:** установленный диагноз хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, возраст 41-60 лет, мужской пол, добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование. Для группы контактных критериями включения являлись воздействие на производстве промышленных фиброгенных аэрозолей (стаж более 10 лет, в концентрациях, превышающих ПДК), отсутствие клинических и рентгенологических проявлений пылевых заболеваний легких, возраст 41-60 лет, мужской пол, добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование.

**Критерии исключения:** возраст моложе 41 года и старше 60 лет, наличие нарушений функции печени и почек, выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая клинически важные обострения печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или

метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным исследованием, наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 месяца до начала исследования, хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков, наличие в анамнезе или в настоящее время аутоиммунных, онкогематологических, онкологических заболеваний, длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 месяцев до начала исследования, любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние, другие заболевания легких непрофессионального генеза, другие заболевания легких профессионального генеза, в том числе бронхиальная астма (прирост FEV1 на 12% или 200 мл и более от исходных величин при стандартной пробе с бронхолитиком, что характеризует обратимую обструкцию), любые перенесенные операции на легких и сердце, применение ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов.

Все случаи профессиональных заболеваний обсуждались на врачебно-экспертной комиссии отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Диагноз заболевания (форма патологии, клинические особенности) ставился в соответствии с Перечнем профессиональных заболеваний утвержденным Приказом №417н МЗ и СР РФ от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике пневмокозиозов» [под редакцией Н.Ф.Измерова, А.Ю.Бушманова, И.В.Бухтиярова, 2014], критериями предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» [под редакцией Н.Ф.Измерова, А.Г.Чучалина, 2015], современной классификацией на основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, клинико-функционального, иммунологического и рентгенологического обследования.

Стандартная рентгенография органов грудной полости проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре [Королюк И.П., Линденбратен Л.Д., 2012]. Бронхоскопическое исследование проводили при помощи бронхоскопа FB-3С «Olympus» (Япония) под местной анестезией (2% раствор лидокаина). [Штейнер М.Л., 2012]. Изучение функции легких проводили на компьютерном спирографе “Care Fusion” компании MicroLab UK (Великобритания) с определением скоростных показателей форсированного выдоха: FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF75%VC, MEF50%VC и MEF25%VC. Методом форсированных осцилляций определялось вязкостное дыхательное сопротивление (Rfo) [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]. Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ALOKA-1700 SSD по стандартной методике [Давыдкин И.Л., Щукин Ю.В., 2013].

Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F., 1965]. Гемолитическая активность комплемента и уровень миелопероксидазы определялись при помощи стандартных реакций. Определение уровней общего IgE, фибронектина, цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008].

Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий определялась при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена [Gardner M.J. et al., 1999; Боровиков В.П., Боровиков И.П., 2006]. Риск развития заболевания оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio, OR). OR>1 рассматривали как положительную ассоциацию «фактор риска»), OR<1 – как отрицательную ассоциацию («протективный фактор»), OR=1 считали отсутствием ассоциации. Профессиональный риск оценивался посредством расчета относительного риска – RR, его этиологической доли (EF) [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998].

### Результаты и их обсуждение

При проведении анализа заболеваемости профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» за 2011-2015 годы установлено, что профессиональные заболевания легких занимают одно из лидирующих мест в структуре профессиональной заболеваемости в Самарской области – 19,57% (74 случая из 378 установленных диагнозов) в 2011 году, 19,49% (69 случаев из 354 установленных диагнозов) в 2012 году, 16,80% (61 случай из 363 установленных диагнозов) в 2013 году, 19,46% (88 случаев из 452 установленных диагнозов) в 2014 году, 15,31% (53 случая из 364 установленных диагнозов) в 2015 году. При этом среди работников с впервые установленным диагнозом профессионального заболевания органов дыхания процент тех, у кого подозрение на профессиональное заболевание было выявлено в ходе проведения периодического медицинского осмотра недостаточно высок: 58,11% в 2011 году, 71,01% в 2012 году, 55,74% в 2013 году, 56,82% в 2014 году, 58,49% в 2015 году, что свидетельствуют о недостаточно высоком качестве периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и также подтверждается данными анкетного опроса пациентов.

Таблица 2- Отношение шансов (OR) и относительный риск развития (RR) развития заболеваний органов дыхания при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей

Показатели	ПФА, высокофиброгенные (n=130)	ПФА, умеренно фиброгенные (n=90)	ПФА, высокодисперсные сварочные аэрозоли (n=84)	ПФА, общая группа (n=304)
Отношение шансов (OR)	2,933	1,902	2,720	2,538
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,289	0,321	0,319	0,257
Нижняя граница 95% ДИ (CI) OR	1,664	1,014	1,457	1,534
Верхняя граница 95% ДИ (CI) OR	5,170	3,567	5,079	4,198
Относительный риск (RR)	2,115	1,611	2,024	1,941
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,209	0,238	0,225	0,196
Нижняя граница 95% ДИ (CI) RR	1,403	1,010	1,301	1,321
Верхняя граница 95% ДИ (CI) RR	3,188	2,569	3,148	2,851
Этиологическая фракция относительного риска (EF)	52,72%	37,93%	50,59%	48,48%

Проведено обследование 304 человека (мужчины) со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше ПДК), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр в областном центре профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Все обследованные имели условия труда класс 3 «вредный»-степень вредности с 1 по 3 (3.1-3.3) по пылевому фактору. Группу сравнения составили 120 человек, работники тех же предприятий а также доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», не имевшие в процессе работы контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями.

Согласно данным полученным при проведении углубленных периодических медицинских осмотров профессиональные заболевания органов дыхания выявлены среди 42,31% обследованных, работающих в контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что в 2,12 раза выше чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,115, EF=52,72%, 95% CI=1,403-3,188; отношение шансов OR=2,933, 95% CI=1,664-5,170). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 32,22% обследованных, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями умереннофиброгенного действия, что в 1,61 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=1,611, EF=37,93%, 95% CI=1,010-2,569; отношение шансов OR=1,902, 95% CI=1,014-3,567). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 40,47% обследованных,

работающих в контакте с высокодисперсными сварочными промышленными аэрозолями, что в 2,02 раза выше чем в группе сравнения (относительный риск  $RR=2,024$ ,  $EF=50,69\%$ ,  $95\% CI =1,301-3,148$ ; отношение шансов  $OR=2,720$ ,  $95\% CI=1,457-5,079$ ). Оценка профессиональных рисков развития играет важную роль в ранней диагностике, прогнозировании развития и выработке стратегий профилактики пылевых заболеваний легких, так как относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием, что определяет его как меру влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии заболевания.

При фибробронхоскопическом исследовании выявлены как субатрофические изменения слизистой оболочки бронхов (группа контактных -25,71%), так и явления очаговой атрофии слизистой оболочки бронхов (группа контактных - 8,57%, хронический пылевой бронхит - 12,82%, силикоз - 5,36%), явления диффузной атрофии (хронический пылевой бронхит- 87,18% силикоз - 96,64%, пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей -100%). По данным осмотра оториноларинголога отмечается высокая выявляемость хронического атрофического ринофаринголарингита в основных группах обследуемых, что с учетом данных фибробронхоскопического исследования свидетельствует о системности и нисходящем характере патологического процесса.

Проведенные нами исследования показали высокую информативность и диагностическую значимость метода компьютерной спирографии при пылевых заболеваниях легких. Так в группе контактных отмечается снижение  $FEV_1$  ( $p<0,01$ ),  $FEV_1/FVC$  ( $p<0,05$ ), скорости форсированного выдоха при остатке 75%, 50% и 25% форсированной жизненной емкости легких ( $p<0,05$ ), повышение  $R_{fo}$  ( $p<0,05$ ). При хроническом пылевом бронхите выявлено снижение  $FVC$  ( $p<0,05$ ),  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $PEF$ , скорости форсированного выдоха при остатке 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких ( $p<0,01$ ) повышение  $R_{fo}$  ( $p<0,01$ ). При силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей снижение скоростных показателей форсированного выдоха и повышение вязкостного дыхательного сопротивления еще более значимо ( $p<0,001$ ). При этом выявлены не только достоверные изменения изучаемых показателей по сравнению с группой контроля, но и выявлены достоверные межгрупповые различия показателей  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $MEF_{25\%VC}$  и  $R_{fo}$ , позволяющие рассматривать их изменения не только как первичные физиологические маркеры развития ранних стадий патологического процесса, но и как критерии его прогрессирования.

Результаты эхокардиографического исследования в группе контактных, показали достоверное увеличение показателей СДЛА ( $p<0,05$ ), УО ( $p<0,05$ ), ФУ ( $p<0,05$ ) левого желудочка. При хроническом пылевом бронхите определялось повышение СДЛА ( $p<0,001$ ), увеличение ТПСЖ ( $p<0,001$ ), УО ( $p<0,01$ ), МО ( $p<0,01$ ), ФВ ( $p<0,01$ ), ФУ ( $p<0,01$ ) левого желудочка, а также увеличение диаметра легочной артерии ( $p<0,01$ ), что свидетельствует о формировании синдрома гипердинамии миокарда и гиперкинетического варианта центральной гемодинамики в данных группах обследуемых. При ультразвуковой локации сердца при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определяется увеличение СДЛА, ТПСЖ, снижение УО, МО, ФВ, ФУ левого желудочка ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о снижении сократительной способности и формировании синдрома гиподинамии миокарда и гипокинетического варианта центральной гемодинамики миокарда при данных формах пылевых заболеваний легких.

Выявлены четкие корреляционные связи между снижением основных показателей форсированного выдоха ( $FEV_1$ ,  $FEV_1\%VC$ ,  $MEF_{25\%VC}$ ), повышением  $R_{fo}$  и изменением основных кардиогемодинамических показателей, что подтверждает существующие зависимости дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений в развитии и прогрессировании патологического процесса при пылевых заболеваниях легких. Таким образом, определение показателей СДЛА, УО, МО, ФВ, ФУ позволяет с высокой достоверностью осуществлять индивидуальный мониторинг функционального

состояния сердечно-сосудистой системы в процессе контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями.

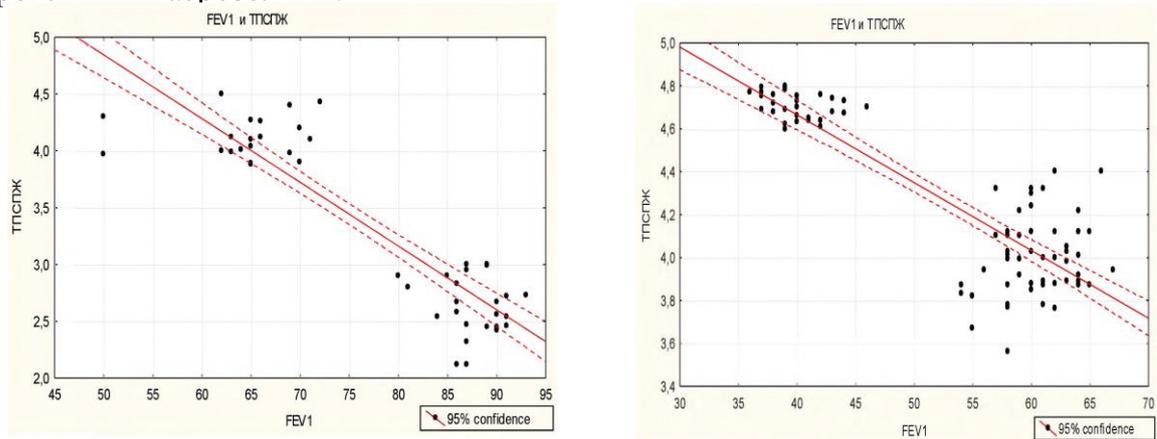


Рисунок 1. График корреляции FEV1 и ТПСЖ при хроническом пылевом бронхите и в общей группе больных силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Установлено, что содержание IgA (г/л) в сыворотке крови увеличено в группе контактных и при хроническом пылевом бронхите ( $p < 0,05$ ). Снижение же уровня IgA в сыворотке крови при пневмокониозе от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,05$ ) может быть объяснено как угнетением системы фагоцитоза, так и увеличением при данной форме заболевания количества антигенов с которыми IgA специфически связывается. Уровень IgM (г/л) увеличен в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно) и снижен при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,05$ ). Наблюдается увеличение уровня IgG (г/л) с различной достоверностью во основных группах обследуемых кроме группы контактных.

Обращает на себя внимание увеличение уровня IgE (МЕ/мл) в основных группах обследуемых. Так наиболее значимые изменения, до величин, характерных для аллергической сенсибилизации выявлены при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных ( $p < 0,001$ ), что, по нашему мнению, может быть обусловлено как воздействием аэрозолей металлов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей, так и большей распространенностью на производствах промышленных аэрозолей сложного состава, обладающих раздражающим и сенсибилизирующим действием. При формировании асептического гранулематозного типа воспаления при пылевых заболеваниях легких происходит перекрестное связывание поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоафинных IgE-рецепторах 1-го типа, что вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в респираторном тракте с помощью IgE-зависимого механизма. Синтез IL-1 $\alpha$  (пг/мл) увеличен как в группе контактных, больных хроническим пылевым бронхитом, так и при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,001$  для каждой группы). Так как IL-1 $\alpha$  является внутрисекреторным, то его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови можно расценивать как маркер повреждения клеток (в первую очередь эпителия слизистой бронхов). Также в нашем исследовании установлено достоверное увеличение концентрации IL-1 $\beta$  в группе контактных ( $p < 0,05$ ) и ее снижение при хроническом пылевом бронхите, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,001$ ), силикозе ( $p < 0,01$ ). Снижение активности IL-1 $\beta$  является критерием низкой активности (персистенции) воспалительного процесса в легких при данных заболеваниях. Наблюдается достоверное увеличение концентрации IL-8 (пг/мл) выполняющего роль индуктора острых воспалительных реакций и стимулирующего

адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов в сыворотке крови при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3- Средние значения иммунологических показателей при пылевых заболеваниях легких и в контрольной группе (дескриптивная статистика)

Показатели	Контактные (n=35)	Хронический пылевой бронхит (n=39)	Силикоз (n=56)	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (n=31)	Группа контроля (n=60)
	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S
IgA, г/л	2,19±0,14	2,54±0,21	1,72±0,19	1,58±0,34	1,83±0,12
IgM, г/л	1,49±0,11	1,58±0,09	1,22±0,27	1,16±0,18	1,32±0,15
IgG, г/л	15,17±1,16	16,56±1,78	18,08±1,28	20,74±1,98	14,78±1,17
IgE, МЕ/мл	108,98±13,99	182,82±21,41	154,22±12,45	258,16±11,62	71,11±15,72
Миелопероксидаза, %	54,09±2,17	67,23±2,56	68,36±3,76	58,69±2,15	47,81±2,96
Фибронектин, нг/мл	319,66±18,45	386,48±28,79	676,31±46,66	738,92±32,23	285,42±24,82
СН50 е.а.	48,86±1,29	46,82±2,87	35,24±1,98	32,11±2,35	50,08±2,11
IL-1α, пг/мл	7,45±1,42	11,14±2,33	14,46±1,56	18,62±1,88	000±000
IL-1β, пг/мл	35,44±1,27	12,27±1,72	9,72±1,42	6,29±1,06	28,98±1,96
IL-4, пг/мл	46,19±2,99	51,18±2,29	39,83±2,89	109,19±2,12	30,41±1,51
IL-8 пг/мл	21,66±1,18	61,68±4,21	62,84±3,84	82,26±6,44	15,62±1,12
IFNγ, пг/мл	272,14±12,86	180,02±5,67	147,22±6,89	427,78±16,42	192,75±11,09
TNFα, пг/мл	27,14±2,28	32,88±2,99	89,87±5,28	134,58±7,78	42,18±3,23
FGF2, пг/мл	2,18±0,14	12,48±1,24	18,14±2,17	3,98±0,36	1,42±0,14
VEGF, пг/мл	264,12±18,14	338,56±24,17	632,76±31,12	798,74±28,76	144,12±14,22

Увеличение сывороточной концентрации IFNγ в группе контактных и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,001$ ), определяется, по нашему мнению, степенью полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также переходом от реакций врожденного иммунитета к реакциям адаптивного иммунного ответа и преобладанию клеточно-опосредованного ответа. Кроме того, обладая мощным противовоспалительным действием, IFNγ способствует выработке организмом эффективных средств обратной регуляции его активности (прежде всего в виде образования противовоспалительных цитокинов, например IL-4), что также показано в нашем исследовании. В группах пациентов с хроническим пылевым бронхитом и силикозом уровень сывороточной концентрации IFNγ достоверно снижен ( $p < 0,05$ ), что, по нашему мнению, может говорить о низкой эффективности клеточных факторов иммунитета, способствующей хронизации воспалительного процесса в легочной паренхиме.

Снижение сывороточной концентрации TNFα (пг/мл) определяемое в группе контактных ( $p < 0,01$ ) и при хроническом пылевом бронхите ( $p < 0,05$ ), учитывая тот факт, что TNFα продуцируется моноцитами, макрофагами, может быть объяснено недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма. Высокие же величины TNFα при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,001$ ) свидетельствуют о высокой степени воспалительной реакции и позволяют с позиций цитотоксического эффекта TNFα рассматривать патологический процесс в данных группах как деструктивный.

При анализе уровня FGF2 (фактора роста фибробластов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в группе контактных ( $p < 0,05$ ), при хроническом пылевом бронхите, силикозе ( $p < 0,001$ ) и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ( $p < 0,01$ ). По нашему мнению, увеличение уровня FGF2 при пылевых заболеваниях легких, связано с тем, что пылевая частица, поглощенная макрофагами, разрушает их лизосомы, высвобождается, а затем вновь поглощается другими макрофагами, которые продуцируют факторы, способствующие пролиферации

фибробластов и формированию коллагена, являющегося морфологической основой пневмофиброза. При оценке уровня VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите ( $p < 0,01$ ) и силикозе ( $p < 0,001$ ). В группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень VEGF увеличен наиболее значительно (до  $798,74 \pm 28,7$  пг/мл) и имеет достоверные отличия как по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), так и с группой больных силикозом ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, повышение VEGF в основных группах обследуемых является проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии при пылевых заболеваниях легких. Кроме того, учитывая канцерогенные свойства, ряда компонентов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей и способность VEGF стимулировать рост сосудов при развитии злокачественных новообразований, его увеличение при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, следует рассматривать как неблагоприятный, факт, требующий дальнейшего наблюдения.

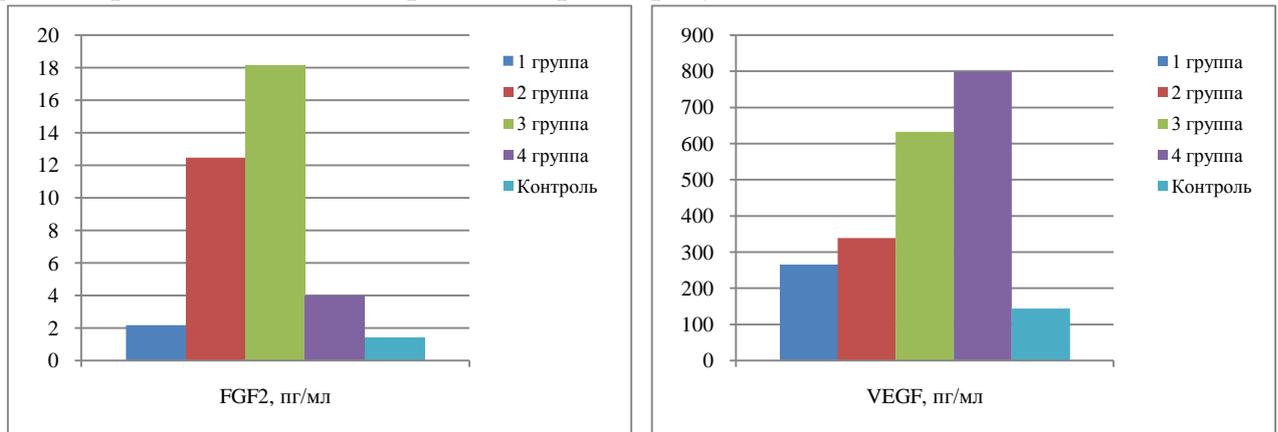


Рисунок 2. Уровни FGF2 и VEGF при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Обнаружены корреляционные зависимости различной силы между показателями иммунного гомеостаза и показателями функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких. Так наблюдаются обратные корреляции различной силы между повышением FGF2 и снижением основных показателей форсированного выдоха FEV1 ( $r = -0,518$ ), FEV1/VC ( $r = -0,614$ ), MEF25% VC ( $r = -0,417$ ) и прямая корреляция между повышением FGF2 и повышением Rfo ( $r = 0,380$ ). Также при хроническом пылевом бронхите наблюдаются обратные корреляции различной силы между повышением VEGF и снижением основных показателей форсированного выдоха FEV1 ( $r = -0,320$ ), FEV1/VC ( $r = -0,280$ ), MEF25% VC ( $r = -0,340$ ) и прямая корреляция между повышением VEGF и повышением Rfo ( $r = 0,217$ ). Кроме того наблюдаются обратные корреляции различной силы между повышением FGF2 и снижением основных показателей форсированного выдоха FEV1 ( $r = -0,628$ ), FEV1/VC ( $r = -0,680$ ), MEF25% VC ( $r = -0,526$ ) и прямая корреляция между повышением FGF2 и повышением Rfo ( $r = 0,540$ ) при силикозе. Также при силикозе наблюдаются обратные корреляции различной силы между повышением VEGF и снижением основных показателей форсированного выдоха FEV1 ( $r = -0,417$ ), FEV1/VC ( $r = -0,478$ ), MEF25% VC ( $r = -0,424$ ) и прямая корреляция между повышением VEGF и повышением Rfo ( $r = 0,422$ ). Также при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей наблюдаются обратные корреляции различной силы между повышением FGF2 и снижением основных показателей форсированного выдоха FEV1 ( $r = -0,796$ ), FEV1/VC ( $r = -0,790$ ), MEF25% VC ( $r = -0,729$ ) и прямая корреляция между повышением FGF2 и повышением Rfo ( $r = 0,692$ ). Наблюдаются обратные корреляции различной силы между повышением VEGF и снижением основных показателей форсированного выдоха FEV1 ( $r = -0,740$ ), FEV1/VC ( $r = -0,734$ ), MEF25% VC ( $r = -0,814$ ) и прямая корреляция между повышением VEGF и

повышением Rfo ( $r=0,832$ ) при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

С позиций системного подхода с целью выявления типов реагирования организма нами был впервые проведен кластерный анализ (методом k-средних) по выявлению различных типов клинико-функционального реагирования и иммунного гомеостаза при пылевых заболеваниях легких. Для оптимизации процедуры проведения кластерного анализа базовая матрица изучаемых показателей во всех группах обследуемых была стандартизирована: из каждой переменной вычиталось среднее арифметическое значение и полученная итоговая разница делилась на корень квадратный из дисперсии.

Таблица 4- Распределение больных пылевыми заболеваниями легких по кластерам

Группа	Кластер 1 n (%)	Кластер 2 n (%)	Кластер 3 n (%)	Всего n (%)
Контактные	35 (100)	0 (0)	0 (0)	35 (100)
Хронический пылевой бронхит	39 (100)	0 (0)	0 (0)	39 (100)
Силикоз	56 (100)	0 (0)	0 (0)	56 (100)
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	0 (0)	31 (100)	0 (0)	31 (100)
Контрольная группа	0 (0)	0 (0)	60 (100)	60 (100)
Всего	130	31	60	221

В результате проведения кластерного анализа сформировались три независимых кластера: 1-й кластер содержит все 100% пациентов контактной группы, все 100% больных с хроническим пылевым бронхитом и все 100% больных с силикозом, 2-й кластер – все 100% пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, 3-й кластер включает в себя все 100% лиц группы контроля. Таким образом, видно, что 1-й кластер состоит на 26,92% из пациентов контактной группы, на 30,0% из больных хроническим пылевым бронхитом, на 43,08% из больных силикозом, 2-й кластер на все 100% состоит из больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, 3-й кластер на все 100% состоит из лиц контрольной группы.

При этом наиболее значимые различия между выделенными кластерами наблюдаются на уровне факторов гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, IgE), элиминационных механизмов (фибрoneктин, миелопероксидаза, гемолитическая активность комплемента), цитокинового профиля (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), факторов роста (FGF2, VEGF), что позволяет считать их различия определяющими не только при возникновении заболевания, но и его прогнозе. Промышленные фиброгенные аэрозоли запускают единый тип иммунного ответа в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите и силикозе, что позволяет говорить о существовании единой «пылевой болезни легких» с выделением хронического пылевого бронхита и пневмокониоза (силикоза как его формы) как стадий единого патологического процесса, в отличие от иммунного ответа при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, особенности которого определяются более быстрым развитием и прогрессированием обструктивных нарушений, что, по всей видимости, связано с дополнительным токсическим, сенсibiliзирующим и повреждающим действием высокодисперсных сварочных аэрозолей на легочную паренхиму.

Учитывая обстоятельство, что современные классификации функционального и иммунного статуса трудно применимы в диагностике и прогнозировании типа течения пылевых заболеваний легких, мы впервые в пульмонологии и профпатологии получили дискриминантную модель описанных выше типов реагирования организма при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей.

При проведении дискриминантного анализа и разработке математической (прогностической) модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания.

Показатели для которых уровень значимости по критерию Фишера соответствовал  $p < 0,05$  были включены в математическую модель.

Итогово в математическую модель определения типа течения заболевания при пылевых заболеваниях легких с учетом уровня значимости по критерию Фишера были включены 15 признаков. Самым весомым признаком стало значение показателя фактора некроза опухоли- $\alpha$  (критерий Фишера 78,776). Затем в порядке убывания роли влияния шли следующие информационные признаки: повышение FGF2, снижение интерферона- $\gamma$ , повышение уровня интерлейкина-8, повышение уровня интерлейкина-4, повышение VEGF, повышение общего IgE, повышение уровня фибронектина, стаж работы во вредных условиях труда, снижение объема форсированного выдоха в течении первой секунды, снижение модифицированного индекса Тиффно, снижение скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких, повышение вязкостного дыхательного сопротивления, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии.

Таблица 5 - Проверка модели по проценту совпадения диагноза

Диагноз	Процент совпадений	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип
		p=0,131	p=0,182	p=0,262	p=0,145	p=0,280
1 группа	91,43	32	3	0	0	0
2 группа	94,87	0	37	2	0	0
3 группа	100,00	0	0	56	0	0
4 группа	100,00	0	0	0	31	0
5 группа	100,00	0	0	0	0	60
Всего	97,74	32	40	58	31	60

Статистика Уилкса для показателей используемых в модели приближается к нулевому значению, при котором мощность дискриминации соответствует наивысшему значению – единице, а уровень значимости  $p$  свидетельствуют о хорошей дискриминации модели.

Дискриминантный анализ дал возможность вывести функции с помощью которых можно вычислить классификационные метки типов реагирования организма лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями и позволяющие соотнести новый случай к группе контактных (стажированных рабочих, имеющих отдельные клинически и экспертно не верифицированные признаки пылевых заболеваний легких) или вариантам течения пылевых заболеваний легких, или полностью исключить диагноз пылевых заболеваний легких. Обследуемый работник будет относиться к тому типу, для которого значение интегрального коэффициента реакции организма будет максимально.

Суммарный анализ дискриминантных функций при пылевых заболеваниях легких показал 100% совпадение диагнозов при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. В группе стажированных рабочих (группа контактных) тип реагирования подтвердился в 91,43% случаев (в 32 случаях из 35), 3 случая оказались в группе больных с хроническим пылевым бронхитом, диагноз хронический пылевой бронхит подтвердился в 94,87% случаев (в 37 случаях из 39), 2 случая оказались в группе больных с силикозом, что нашло свое подтверждение при дальнейшем обследовании больных.

Использование принципа системного подхода, основанного на учете и анализе показателей профессионального анамнеза, функциональных маркеров, отражающих состояние внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, иммунного гомеостаза позволило разработать программу ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, рекомендуемую для использования в работе врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов и профпатологов.

## **ПРОГРАММА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ**

Работники предприятий, имеющие длительный стаж работы (более 10 лет) в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями содержащими свободную двуокись кремния более 10% (высокофиброгенные промышленные аэрозоли), содержащими свободную двуокись кремния менее 10% (умереннофиброгенные промышленные аэрозоли), содержащими двуокись кремния, окислы марганца железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др. (высокодисперсный сварочный аэрозоль) в концентрациях, превышающих ПДК имеют повышенный риск развития пылевых заболеваний легких.

### **Для профилактики необходимо:**

1. Проводить широкое ознакомление врачей общей практики, терапевтов, врачей, работающих на промышленных предприятиях и участвующих в проведении предварительных и периодических медицинских осмотров согласно приказа №302н МЗ и СР РФ от 12.04.2011 года «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» с проблемой наиболее распространенных и социально-значимых пылевых заболеваний легких (хронический пылевой бронхит, силикоз, пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей), издание учебных пособий, методических рекомендаций, информационных писем, строгое соблюдение общих и дополнительных медицинских противопоказаний к допуску к работам в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями.

2. Ознакомление работников промышленных предприятий, контактирующих с высокими концентрациями промышленных фиброгенных аэрозолей с проблемой пылевых заболеваний легких и принципами профилактики данных заболеваний в виде издания памяток и чтения лекций, в том числе направленных на антитабаковую пропаганду, так как табакокурение потенцирует неблагоприятное воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей.

3. Кроме того, специализированным центрам профпатологии, профпатологическим службам промышленных предприятий, необходимо активно взаимодействовать с работодателями в создании и реализации на предприятиях, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей на организм работающих, комплексных программ по улучшению условий труда, профилактике пылевых заболеваний легких (мероприятия, направленные на совершенствование технологического процесса, использование современных средств индивидуальной защиты, регламентация времени работы в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей, медикаментозная профилактика и санаторно-курортное лечение).

### **Для ранней диагностики необходимо:**

1. Проведение ежегодных периодических медицинских осмотров работников предприятий, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей в строгом соответствии с приказом №302н МЗ и СР РФ от 12.04.2011 года (по оснащенности оборудованием и перечню специалистов).

2. Проведение ежегодных периодических медицинских осмотров работников промышленных предприятий, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей должно быть дополнено оценкой профессионального риска (RR-относительный риск, EF-этиологическая фракция) развития пылевых заболеваний легких с последующим формированием групп диспансерного наблюдения из лиц, имеющих высокий профессиональный риск, начальные признаки респираторного неблагополучия с дальнейшей клинической, рентгенологической, функциональной, иммунологической верификацией диагноза.

3. Проведение углубленных периодических медицинских осмотров работников предприятий, связанных с воздействием с промышленных фиброгенных аэрозолей

согласно приказа №302н МЗ и СР РФ от 12.04.2011 года должно осуществляться в специализированном региональном (республиканском, краевом, областном) центре профпатологии с обязательным участием врача пульмонолога, оториноларинголога, профпатолога и проведением расширенных функциональных и иммунологических исследований (при наличии низкого  $1,0 < RR < 1,4$  и  $EF < 33\%$  и среднего  $1,5 < RR < 2,0$  и  $EF$  – от 33 до 50% профессионального риска 1 раз в 5 лет).

4. При наличии у работников предприятий, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей высокого ( $RR > 2,0$  и  $EF > 50\%$ ) профессионального риска развития пылевых заболеваний легких, выявлении начальных признаков пылевых заболеваний легких, выработке 75% стажа необходимого для льготного пенсионирования, необходима постановка работника на диспансерный учет и проведение повторных исследований функции внешнего дыхания 1 раз в 6 месяцев, а также увеличение кратности проведения углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном региональном (республиканском, краевом, областном) центре профпатологии с обязательным участием врача пульмонолога, оториноларинголога, профпатолога и расширенных функциональных и иммунологических исследований до 1 раза в 2 года.

5. В программу расширенного обследования в специализированном региональном (республиканском, краевом, областном) центре профпатологии в целях ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких должно быть включено определение в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, элиминационных механизмов, уровней цитокинов и факторов роста (таблица 6).

Таблица 6- Иммунологические тесты, рекомендуемые для включения в программу углубленных периодических медицинских осмотров на производствах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и диагностики пылевых заболеваний легких

Тесты	Показатели
Гуморальные факторы иммунитета	IgA, г/л, IgM, г/л, IgG, г/л, IgE, МЕд/мл
Элиминационные механизмы	Миелопероксидаза, Фибронектин, нг/мл Гемолитическая активность комплемента
Цитокины	IL-1 $\alpha$ , пг/мл, IL-1 $\beta$ , пг/мл, IL-4, пг/мл IL-8, пг/мл, IFN $\gamma$ , пг/мл, TNF $\alpha$ , пг/мл
Факторы роста	FGF2, пг/мл, VEGF, пг/мл

Также в программу расширенного обследования для раннего прогнозирования нарушений сократительной способности миокарда при пылевых заболеваниях легких должно быть включено эхокардиографическое исследование.

6. После установления клинического диагноза и проведения экспертизы связи заболевания с профессией больные с хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, работающие во вредных условиях труда нуждаются в трудоустройстве вне контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями и направлении на Бюро медико-социальной экспертизы для определения степени утраты профессиональной трудоспособности и необходимых лечебных и реабилитационных мероприятий, а также диспансерном наблюдении у врача-терапевта, пульмонолога и профпатолога.

7. Прогрессирующее снижение таких показателей форсированного выдоха как объем форсированного выдоха в течение первой секунды, модифицированный индекс Тиффно, скорость форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких и повышение вязкостного дыхательного сопротивления, выявленное при повторном спирографическом исследовании у больных пылевыми заболеваниями легких, является показанием к началу лечения обструктивных нарушений.

8. Учитывая значение в развитии и прогрессировании пылевых заболеваний лёгких иммуноопосредованных механизмов можно рекомендовать препараты, повышающие иммунологическую резистентность организма, вакцинацию от респираторных инфекций, а также муколитики и мукорегуляторы, длительнодействующие  $\beta$ 2-агонисты (ДДБА), длительнодействующие антихолинергические препараты (ДДАХЭ), при

наличии признаков нейтрофильного воспаления, частых обострений, коморбидности необходимо использовать ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа. При обострении и присоединении вторичной бактериальной инфекции показана антибактериальная терапия (макролиды).

9. Структурами, координирующими работу по диагностике и профилактике пылевых заболеваний легких должны стать специализированные региональные (республиканские, краевые, областные) центры профпатологии, пульмонологические центры, профильные кафедры медицинских ВУЗов.

Также была разработана Программа для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» (№ 2016618151; заявл. 20.07.2016; зарегистрирована 20.09.2016 №2016660691 в реестре программ для ЭВМ (баз данных), позволяющая в автоматизированном режиме оптимизировать диагностический поиск и раннюю диагностику при пылевых заболеваниях легких. Объем программы 79 кБ, язык: C# (си шарп), вид и версия операционной системы: net. framework 4, Windows XP и старше. Среда разработки: Visual Studio 2010, тип ЭВМ: IBM PC- совместим с персональным компьютером. Пользователь вводит данные клинические, функциональные, иммунологические данные пациента в форму ввода и получает на выходе предварительный диагноз и дальнейшие рекомендации по обследованию и лечению данного пациента.

Считаем необходимым внесение дополнений в приказ №302н МЗ и СР РФ от 12.04.2011 года изменений по кратности проведения углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном региональном центре профпатологии (рекомендуемая кратность 1 раз в 2 года) для категорий высокого риска ( $RR > 2,0$  и  $EF > 50\%$ ) по развитию пылевых заболеваний легких, а также расширение перечня рекомендуемых исследований (рекомендуется включить в перечень определение факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, цитокинов, факторов роста), а также эхокардиографическое исследование.

Также необходимо включение в новую редакцию «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» [под редакцией Н.Ф.Измерова, А.Ю.Бушманова, И.В.Бухтиярова, 2014] указания на необходимость использования в диагностике и прогнозировании течения силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей современных информативных иммунологических маркеров (факторы гуморального иммунитета, элиминационные механизмы, цитокиновый профиль, факторы роста). Также необходима разработка современных «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике хронического пылевого бронхита» или включения соответствующего раздела в новую редакцию «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» с указанием основных рекомендаций (с учетом установленных в нашем исследовании функциональных и иммунологических маркеров и разработанных подходов к диагностике) по диагностике, лечению и профилактике хронического пылевого бронхита.

## **ВЫВОДЫ**

1. При оценке функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких наиболее информативным и диагностически значимым является снижение таких показателей форсированного выдоха как: объем форсированного выдоха в течение первой секунды - FEV1, модифицированный индекс Тиффно - FEV1/FVC, скорость форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких - MEF25%VC, а также повышение вязкостного дыхательного сопротивления - Rfo, изменения которых позволяют диагностировать ранние доклинические нарушения бронхиальной проходимости и прогнозировать течение заболеваний.

2. Пылевые заболевания легких от воздействия различных видов промышленных фиброгенных аэрозолей уже в начальной стадии патологического процесса

сопровожаются развитием легочной гипертензии и морфофункциональными изменениями в правых отделах сердца с развитием их гипертрофии и дилатации.

3. Индивидуальный прогноз и течение пылевых заболеваний легких определяется степенью выраженности иммунологических нарушений. Реакция иммунной системы на воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей при хроническом пылевом бронхите характеризуется повышением уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE, активности миелопероксидазы, уровня фибронектина, IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-8, FGF2, VEGF, снижением активности комплемента, уровней IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ . Для иммунологического статуса при силикозе характерно повышение IgG, общего IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-8, TNF $\alpha$ , FGF2, VEGF, и снижение уровней IgA, гемолитической активности комплемента, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  в сыворотке крови.

4. При пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей иммунологические изменения характеризуются повышением уровней IgG, общего IgE, активности миелопероксидазы, концентрации фибронектина, IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , FGF2, VEGF, и снижением IgA, IgM, гемолитической активности комплемента, IL-1 $\beta$  в сыворотке крови.

5. Использование разработанных математической модели и программы ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких позволяет улучшить качество ранней диагностики и прогнозирование хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Предложена и апробирована оригинальная компьютерная программа ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких», зарегистрированная 20.09.2016 № 2016660691 в государственном реестре программ для ЭВМ (баз данных), которая может быть использована при проведении периодических медицинских осмотров стажированных лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями для улучшения качества ранней диагностики пылевых заболеваний легких, а также их последующем диспансерном наблюдении для прогнозирования течения данных заболеваний.

2. Динамическое определение скоростных показателей форсированного выдоха, а также оценка вязкостного дыхательного сопротивления у работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями позволяет улучшить диагностику обструктивных нарушений при пылевых заболеваниях легких, оцениваемых по показателям FEV1, FEV1/FVC, MEF25%VC и Rfo, а также прогнозировать течение данных заболеваний.

3. Работники предприятий, связанные с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и имеющие высокий профессиональный риск развития пылевых заболеваний легких (RR>2,0 и EF>50%), начальные признаки пылевых заболеваний легких, а также выработавшие 75% и более вредного стажа, необходимого для льготного пенсионирования, нуждаются в постановке на диспансерный учет и проведении повторных исследований функции внешнего дыхания 1 раз в 6 месяцев и углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном центре профпатологии с обязательным участием врача пульмонолога, оториноларинголога, профпатолога, а также проведением расширенных функциональных и иммунологических исследований 1 раз в 2 года.

4. При проведении углубленных периодических медицинских осмотров у стажированных работников пылевых производств и диспансерном наблюдении больных пылевыми заболеваниями легких для оценки их трудового прогноза необходимо обязательное включение в программу обследования эхокардиографического исследования с оценкой структурно-функционального миокарда.

5. В программу углубленных периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и диспансерное наблюдение больных пылевыми заболеваниями легких должно быть включено комплексное иммунологическое обследование с определением уровней IgA, IgM, IgG,

общего IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, гемолитической активности комплемента, концентраций IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , FGF2, VEGF, в сыворотке крови.

5. Полученная математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких могут быть использованы для оценки риска развития и прогнозирования хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении углубленных исследований, посвященных оценке состояния респираторной, сердечно-сосудистой системы, гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, уровней цитокинов и факторов роста в сыворотке крови при пылевых заболеваниях легких, анализ и сопоставление полученных клинических, функциональных и иммунологических данных для оптимизации диагностических мероприятий у пациентов с пылевыми заболеваниями лёгких, а так же определение результативности использования разработанных рекомендаций.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Бабанов, С.А. Современные представления о профессиональной хронической обструктивной болезни легких [Текст]/С.А. Бабанов, Д.С. Будаш//Проблемы клинической медицины.-№2-4.-2015. – с.84-94.

2. Бабанов, С.А. Оценка качества жизни при пылевых заболеваниях легких и профессиональной обструктивной болезни легких (по данным опросника SF-36) [Текст]/С.А. Бабанов, О.М.Аверина, Д.С. Будаш//Проблемы клинической медицины.-№2-4.-2015.-с.99-106.

3. Бабанов, С.А. Профессиональные болезни (законодательство, гигиеническая оценка условий труда, экспертиза связи заболевания с профессией. Практическое руководство. [Текст] / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш -Самара.- «издательство СНЦ РАН».-2015.-20с.

4. Бабанов, С.А. Изменения респираторной системы при пылевых заболеваниях легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будаш //Крымский терапевтический журнал.- 2016.- №1.-с.40-48.

5. Бабанов, С.А. Изучение цитокинового профиля и прогнозирование течения профессиональных заболеваний легких в крупном промышленном регионе [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будаш//Медицинская наука и образование Урала.-2016.-№1.- с.30-36.

6. Бабанов, С.А. Современные подходы к диагностике профессионального бронхита / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш [Текст]//Врач.-2016-№2.-с.14-16.

7. Будаш, Д.С. Системный подход к оценке степени тяжести прогнозированию течения пылевых заболеваний легких[Текст]/Д.С.Будаш//Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. - №1-2.- с. 61-67.

8. Бабанов, С.А. Оценка и прогнозирование респираторных нарушений при заболеваниях легких, связанных с воздействием фиброгенных аэрозолей [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будаш //Медицина неотложных состояний. Харьков, Украина. - 2016.-№2(73).-с.120-127.

9. Бабанов, С.А. Факторы гуморального иммунитета и фибронектин при заболеваниях легких от воздействия различных видов фиброгенной пыли [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будаш //Крымский терапевтический журнал.- 2016-№2.-с.46-53.

10. Бабанов, С.А. Оценка состояния внешнего дыхания и иммунного профиля при профессиональном бронхите [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // Материалы Второй Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гигиены». – Санкт-Петербург. -2016 – с. 14-16.

11. Бабанов, С.А. Оценка течения и исходов пылевых заболеваний легких при динамическом многолетнем наблюдении [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будаш //Материалы Десятого Всероссийского форума«Здоровье нации–основа процветания России».-М.-2016.-с.21-22.

12. Бабанов, С.А. Оценка состояния центральной гемодинамики и прогнозирование развития хронического легочного сердца при пылевых

- заболеваниях легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ//Медицинская наука и образование Урала.-2016.-№2.-с.6-12.
13. Бабанов, С.А. Оценка и прогнозирование состояния дыхательной системы при профессиональных заболеваниях легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ//Русский медицинский журнал.- 2016.-№3.-с.136-139.
14. Бабанов, С.А. Современные представления о пылевых заболеваниях легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ //Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.- 2016.-№2.- с.57-64.
15. Медицинские осмотры. Руководство для врачей/ И.И Березин, С.А.Бабанов, Г.А. Никифорова., Л.Ф. Талипова, Р.А.Бараева, Д.С. Будащ//Под редакцией профессора И.И.Березина, профессора С.А.Бабанова.-М.-«Гэотар-Медиа». – 2016. – 264с.
16. Будащ Д.С. Современные подходы к ранней диагностике пылевых заболеваний легких [Текст] / Д.С. Будащ // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологии и других социально-значимых болезней трудоспособного населения»/ Первый Международный Молодежный Форум «Профессия и здоровье».-М.-2016.-с.10-12.
17. Бабанов, С.А. Взаимосвязь патологии верхних дыхательных путей и бронхов при пылевых заболеваниях легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ // Материалы Девятнадцатого Съезда оториноларингологов России.- Казань.-2016.- с.15-16.
18. Будащ, Д.С. Факторы гуморального иммунитета при пылевых заболеваниях легких и их прогностическое значение [Текст]/Д.С. Будащ, С.А. Бабанов //Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию образования ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Роспотребнадзора. -Саратов. - с.72-79.
19. Бабанов, С.А. Изучение уровней иммуноглобулинов, фибронектина и миелопероксидазы при пылевых заболеваниях легких [Текст]/С.А. Бабанов, Д.С. Будащ//Санитарный врач. - 2016.-№7.- с.12-21.
20. Бабанов, С.А. Эхокардиографическое исследование в оценке и прогнозировании развития хронического легочного сердца при пылевых заболеваниях легких[Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ// Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях», посвященной 70-летию со дня рождения Главного профпатолога МЗ Ростовской области д.м.н. И.Н.Пиктушанской.- Шахты.-2016.-с.27-29.
21. Бабанов, С.А. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2016.-№3.-с.23-34.
22. Бабанов, С.А. Системная оценка состояния центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда при заболеваниях легких от воздействия фиброгенных аэрозолей[Текст]/ С.А.Бабанов, Д.С. Будащ//Медицинский академический журнал. – 2016. – Том 16. - №3. – с. 57-63.
23. Бабанов, С.А. Поражения сердечно-сосудистой системы в практике врача-профпатолога[Текст]/ С.А. Бабанов, Р.А. Бараева, Д.С.Будащ// Медицинский альманах. – 2016. – №4. - с. 106-108.
24. Бабанов, С.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей. [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С.Будащ//Медицинский совет.- №5. – 2016. – с.146-149.
25. Бабанов, С.А. Состояние сердца при пылевых заболеваниях легких по данным эхокардиографического исследования[Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С. Будащ // Врач.-2016.-№9.-с.21-24.
26. Бабанов С.А. Особенности течения пылевых заболеваний легких в постконтактном периоде по данным динамического наблюдения [Текст] С.А.Бабанов, Д.С.Будащ, П.А.Васюков//Материалы Одиннадцатого Национального конгресса терапевтов, посвященного 135-летию со дня рождения В.Ф.Зеленина -М.-2016.-с.12-13.
27. Будащ, Д.С. Фибронектин как универсальный опсонин при заболеваниях легких от воздействия фиброгенной пыли [Текст]/Д.С. Будащ, С.А. Бабанов //Материалы Двадцать шестого Национального конгресса по болезням органов.-М.-2016.-с.120.

28. Будащ, Д.С. Цитокиновый профиль и прогнозирование течения профессиональных заболеваний легких пыли [Текст] Д.С.Будащ//Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность», посвященной 125-летию со дня основания ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора.-М.-2016.-с.592-597.

29. Бабанов, С.А. Профессиональные болезни и вредные производственные факторы. Руководство для врачей/С.А.Бабанов, Н.В.Вакурова, П.А.Васюков, Д.С. Будащ, Н.В.Дудинцева, Р.А.Бараева//Под редакцией д.м.н. профессора С.А.Бабанова.-Самара.-«Офорт».-2016.-60с.

30. Бабанов, С.А. Профессиональная заболеваемость в Самарской области в 2011-2015 гг. (по данным Самарского областного центра профпатологии) [Текст]/С.А. Бабанов, Т.А.Азовскова, Г.Ф.Васюкова, П.А.Васюков, Н.В.Дудинцева, Д.С.Будащ //Санитарный врач.-2017.-№2.-с.51-59.

31. Будащ, Д.С. Факторы гуморального иммунитета при пылевых заболеваниях легких и их прогностическое значение [Текст]/Д.С.Будащ, С.А. Бабанов//Терапевт.-2017.-№3.-с.10-15.

32. Бабанов, С.А. Состояние иммунной системы и вопросы диагностики при пылевых заболеваниях легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С.Будащ/ Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения- инновации и перспективы».-Новосибирск.-2017.-с.7-14.

33. Бабанов, С.А. Состояние респираторной системы при пылевых заболеваниях органов дыхания [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С.Будащ/ Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.-с.42-46.

34. Бабанов, С.А. Иммунный профиль и значение его оценки в прогнозировании течения пылевых заболеваний легких [Текст]/ С.А. Бабанов, Д.С.Будащ/ Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.-с.61-65.

#### **Патенты и рационализаторские предложения**

1.Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких/Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ//Д.С.Будащ, С.А.Бабанов ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.-№ 2016618151; заявл.20.07.2016; зарегистрирована 20.09.2016 №2016660691 в реестре программ для ЭВМ (баз данных).2с.

2.Рационализаторское предложение: «Усовершенствование устройства для получения бронхоальвеолярных смывов при пылевых заболеваниях легких».- Удостоверение №346 выдано БРИЗ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России от 30.01.2016 г.[Бабанов С.А., Васюков П.А., Будащ Д.С., Нефедов А.Ю.].

3.Рационализаторское предложение «Усовершенствование устройства для стандартизации условий изучения функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких».-Удостоверение №347 выдано БРИЗ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России от 30.01.2016 г. [Бабанов С.А., Васюков П.А., Будащ Д.С., Нефедов А.Ю.].

4.Рационализаторское предложение «Оптимизация изучения качества жизни и психологического статуса при пылевых заболеваниях легких».- Удостоверение №348 выдано БРИЗ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России от 30.01.2016 г.[Бабанов С.А., Васюков П.А., Будащ Д.С., Нефедов А.Ю.].

#### **Список условных сокращений и обозначений:**

FEV1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

FEV1/FVC – модифицированный индекс Тиффно

MEF25% VC– скорость форсированного выдоха при остатке 25% форсированной ЖЕЛ

Rfo - вязкостное дыхательное сопротивление

IL-1 $\alpha$  – интерлейкин 1 альфа, пг/мл

IL-1 $\beta$  – интерлейкин 1 бета, пг/мл

IL-4 – интерлейкин 4, пг/мл

IL-8 – интерлейкин 8, пг/мл

IFN $\gamma$  - интерферон гамма, пг/мл

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа, пг/мл

FGF2 -фактора роста фибробластов, пг/мл

VEGF -фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл