

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

На правах рукописи

Будаш Дарья Сергеевна

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

14.01.25 - Пульмонология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Бабанов Сергей Анатольевич

Самара- 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Современные представления о пылевых заболеваниях легких и вопросы их ранней диагностики	15 44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика обследованных	44
2.1.1 Клиническая характеристика больных	49
2.2 Методы исследования	59
2.2.1 Изучение показателей заболеваемости профессиональными заболеваниями легких в Самарской области и анализ качества периодических медицинских осмотров по данным анкетного опроса	59
2.2.2 Рентгенологический метод исследования легких	59
2.2.3 Метод компьютерной спирографии	59
2.2.4 Метод фибробронхоскопии	60
2.2.5 Метод электрокардиографического исследования	60
2.2.6 Метод эхокардиографического исследования	61
2.2.7 Методы исследования гуморальных факторов иммунитета, элиминационных механизмов, цитокинового профиля, факторов роста	61
2.2.8 Методы статистической обработки результатов	63
ГЛАВА 3. Изучение заболеваемости профессиональными заболеваниями легких в Самарской области, данные анализа качества периодических медицинских осмотров по данным анкетного опроса и оценка профессионального риска	67 76
ГЛАВА 4. Системная оценка состояния функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких	76
ГЛАВА 5. Системная оценка центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда при пылевых заболеваниях легких	83
ГЛАВА 6. Системная оценка состояния иммунной системы при пылевых заболеваниях легких	96
ГЛАВА 7. Обсуждение результатов	123
ВЫВОДЫ	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	161
Список условных сокращений и обозначений	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время, несмотря на развитие научно-технического прогресса и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыведением, проблема пылевых заболеваний лёгких, обусловленных воздействием промышленных аэрозолей различной степени фиброгенности остаётся актуальной не только для Российской Федерации, но и для большинства ведущих экономик мира [Larsson, K., 2007; Laney, A.S., 2010; Fireman E., 2014; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Мартинсоне Ж.С., Калюжная Д.В., Мартиньсоне И.Ю., Ванадзиньш И.А., 2017].

Пылевыми заболеваниями легких болеют люди трудоспособного возраста, имеющие высокий уровень профессиональной рабочей квалификации, что приводит к значительным финансовым потерям, как со стороны пациента, так и работодателя и системы социального страхования [Bolton C.E., Ionescu A.A., Edwards P.H., 2005; Cullinan P., Reid P., 2013; Потеряева Е.Л., 2015, 2016].

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, земледеля, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газосварщика [Величковский Б.Т., 2013; Косарев В.В., Бабанов С.А., 2015; Хоружая О.Г., Горблянский Ю.Ю., 2016; Бугаева М.С., 2017].

Исследования ведущих пульмонологов и профпатологов показывают, что диагностируемые в условиях пульмонологических и профпатологических центров пылевые заболевания легких имеют, как правило, хроническую форму, что обусловлено как 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; Орлова Г.П., 2013, 2015; 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].

Применяемые методы оценки клинического, функционального и иммунного статуса при заболеваниях легких от воздействия различных видов промышленных фиброгенных аэрозолей не в полной мере отвечают возрастающим требованиям современной пульмонологической и профпатологической практики, не позволяют установить диагноз на ранних стадиях заболевания, а также прогнозировать течение и утяжеление заболевания, проводить мониторинг при длительном наблюдении за пациентом [Cassel S.L. et al., 2008; Dostert C. et al., 2008; Спирин В.Ф., Новикова Т.А., Варшамов Л.А., 2012]. Остаются недостаточно изученными особенности течения пылевых заболеваний легких на ранних стадиях патологического процесса [Рослая Н.А., 2015; Семенихин В.А., 2016].

Пылевые заболевания легких выявляются на поздних стадиях, которые, как правило, характеризуется не только прогрессированием иммунозависимого фиброза легких, но и наличием выраженных вентиляционных и гемодинамических нарушений, снижением качества жизни, рефрактерностью к проводимой бронхолитической и сосудистой терапии [Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Цидильковская Э.С., 2013; Власова Е.М. с соавт., 2017].

Не изучены особенности внешнего дыхания, структурно-функционального состояния миокарда, иммунологические критерии современного течения силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих наночастицы - аэрозоли металлов, 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 о 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 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ), 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 α , IL-1 β , IL-8, TNF α) и регуляторных цитокинов (IL-4, IFN γ), 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 α , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , FGF2, VEGF и снижением уровней IgA, IgM, гемолитической активности комплемента и концентрации

IL-1 β 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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 30.11.2016г.), 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные представления о пылевых заболеваниях легких и вопросы их ранней диагностики

В настоящее время значительный рост хронических заболеваний легких (в том числе и профессиональных заболеваний органов дыхания) поставил их на одно из ведущих мест среди актуальных проблем современной респираторной медицины, как одну из главных причин снижения качества жизни, трудоспособности и увеличения смертности работающего населения [Мазитова Н.Н., 2011, 2013; Фишман Б.Б., 2013; Измеров Н.Ф., 2014; Орлова Г.П., 2011, 2013, 2015; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015].

Первые сведения о негативном влиянии трудовой деятельности на респираторную систему рудокопов относятся к временам Древней Греции и Рима. Ещё Великий Гиппократ (460-377 до н.э.) в своём труде «Эпидемии» этот процесс писал: «рудокоп ... задыхается, бледен». Древнеримский писатель Гай Плиний Секунд (22-79 н.э.) в рукописи «Естественная история» (77 н.э.) останавливался на болезнях рудокопов подходах к их профилактике и лечению. В качестве средств индивидуальной защиты в шахтах он рекомендовал применять прозрачный рыбий пузырь для защиты лица от нездорового подземного воздуха и большого количества пыли. К этому вопросу обращался и другой римский медик Гален (129-200 н.э.), который писал о пагубном действии пыли на работников во время их деятельности [Шиган Е.Е., 2017].

Большой вклад в изучение заболеваний дыхательной системы внёс Авиценна (980-1037 н.э.), который в своём труде «Канон врачебной науки», состоящий из пяти книг, он подробно описал многие болезни лёгких. Особенно автор уделил внимание астме, как болезни, вызываемой многими причинами, основная из которых пыль. Немецким учёным-металлургом, выпускником медицинского факультета Лейпцигского университета Георгом Агриколой (1490-1555), также серьёзно изучалась проблема профессиональной бронхолёгочной патологии. В «De re Metalica» (1556) им было описано на ухудшающееся здоровье у горняков в результате вдыхания

пыли. Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенхайм (1493-1541), более известный под именем Парацельс, дал более подробное описание этих заболеваний у горняков в своем труде «О чахотке и других болезнях горняков» (1567). Им впервые в истории была подробно описана природа и причины возникновения силикозов, хотя термин «силикоз» им не использовался.

В 1700 году был опубликован труд итальянского учёного Бернардино Рамаццини (1633-1714) «О болезнях ремесленников». В главах «О болезнях шахтёров, добывающих металлы», «О болезнях гончаров» и «О болезнях рабочих каменоломен» и нескольких других он прослеживает связь воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей, как фактора производственной среды, на возникновение профессиональных заболеваний органов дыхания. «У этих ремесленников поражаются лёгкие и мозг, но всё же в большей степени лёгкие; ведь они вместе с воздухом вдыхают пары минералов и первые ощущают вредные последствия этого [Раммаццини Бернардино, 1961].

Выдающийся русский ученый М.В.Ломоносов (1711-1765) в своём труде «Первые основания металлургии, или рудных дел» писал о болезнях дыхательных путей у рудокопов, возникающих в связи с вдыханием рудничной пыли [Ломоносов М.В., 1763].

Российский врач, доктор медицины А.Н. Никитин (1793-1858) в своей книге «Болезни рабочих с указанием предохранительных мер» (1847), подробно описал возникновение и течение профессиональных заболеваний дыхательной системы. Им были систематизированы условия труда 120 профессий, в том числе в более чем 40 из них по данным А.Н.Никитина условия труда провоцировали развитие болезней органов дыхания [Никитин А.Н., 1851-1852].

Более 150 лет назад в середине XIX века появился ряд терминов, используемые в настоящее время в профессиональной пульмонологии. Так термин «пневмокониоз» (от греч. *pneumon* – легкое, *conia* – пыль) предложил Ф.А.Ценкер (1866), обозначив им все многочисленные, известные в то время пылевые фиброзы легких. Термин «силикоз» впервые был предложен А.

Висконти (1870), итальянским анатомом и применяется до настоящего времени для обозначения фиброза легких интерстициального и узелкового характера от вдыхания пыли кремнезема – свободной двуокиси кремния (SiO₂). В июне 1906 года в итальянском Милане прошёл Первый международный конгресс «Профессиональные болезни», на котором одной из первых и важнейших тем для обсуждения была профессиональная бронхолёгочная патология. В 1930 году в Йоханнесбурге (Южная Африка) состоялась первая международная конференция по силикозу, на которой была принята первая его классификация, что послужило основанием для признания силикоза как нозологической формы.

При этом, еще до 50-х годов XX ведущими учеными терапевтами, профпатологами и гигиенистами, как единственно возможная форма пневмокониоза признавался силикоз, что определяло необходимость нозологической дефиниции заболеваний легких от воздействия других видов фиброгенных аэрозолей, кроме промышленных фиброгенных аэрозолей, содержащих свободную двуокись кремния. Высказывалось мнение, что бронхолегочная патология, приписываемая «мифическим» пневмокониозам от воздействия других видов пыли, представляет из себя бронхопневмонию: «...если нечему сопутствовать, то есть нет кварцевой пыли, эти явления являются единственными, и сопутствующая им клиническая картина приобретает характер самостоятельной нозологической формы, хронической бронхопневмонии» [Вигдорчик Н.А., 1948].

При этом, несмотря на, открытие в различных регионах страны противосиликозных диспансеров (Магадан, Ростовская область), научные исследования по данной проблематике носили единичный характер [Зислин Д.М., 1961; Молоканов К.П., 1968].

В 1958 году отечественными учёными К.П. Молокановым, П.П. Движковым, Н.А. Сенкевич, М.В. Евгеновой была разработана первая отечественная классификация пневмокониозов (утверждена в 1971 году). При этом обращает на себя внимание, что в первую отечественную классификацию пневмокониозов 1958 года хронический пылевой бронхит уже был включен как одна из форм пневмокониоза.

Включение хронического пылевого бронхита в отечественную классификацию пневмокониозов в более поздний период было гигиенически обосновано в работах Б.Т.Величковского и Б.А.Кацнельсона [Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А., 1964; Величковский Б.Т., 1980]. Указанные работы Б.Т.Величковского и Б.А.Кацнельсона во многом способствовали внесению хронического пылевого бронхита в СССР в 1970 году в список профессиональных заболеваний, как самостоятельного заболевания. В 1972 году вышла в свет первая монография М.В. Евгеновой, В.И.Зерцаловой, И.С.Ивановой, посвященная данной болезни [Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С., 1972].

Промышленные аэрозоли минеральной и органической природы являются факторами с доказанной пульмогенностью и фиброгенностью, вызывая развитие различных нозологических форм пылевых заболеваний легких, имеющих как быстро-прогрессирующее, так и отсроченное позднее течение [Fujimoto K., Yasuo M., Urushibata K. et al., 2005; Hoogendoorn M., Rutten-van Molken M.P.M. H., Hoogenveen R.T., et al., 2005; Calverley P.M.A., Koulouris N.G. 2005; Walters J.A., Hansen E., Mudge P., 2005; Walker P.P., Mitchell P. et al., 2006; Larsson K., 2007; Behr J., Demedts M., Buhl R., et al., 2009; Laney A.S., Attfield M.D., 2010; Leung C.C., Yu I.T., Chen W., 2012; Kharitonov S.A., Barnes P.J., 2001; Popper H.H., 2013].

Несомненно, что изучение распространенности пылевых заболеваний легких в различных производствах и профессиональных группах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей, их диагностика на раннем этапе и прогнозирование течения являются одной из важнейших и задач современной клиники внутренних болезней, респираторной медицины и профессиональной патологии [Жестков А.В., Косов А.И., Игнатова Н.К. с соавт., 2008; Капишников П.А., 2010; Черняк А.В, 2013; Одинцова О.В., Семенихин В.А., Ли Г.А., 2015; Griffiths T.L. et al., 2000].

При этом следует обратить внимание на то, что за последние 30 лет описаны две новые формы пневмокониоза: пневмокониоз от воздействия известняково-доломитовой пыли описан В.В.Косаревым в Куйбышевской области по итогам обследования работников карьеров по добыче нерудных

строительных материалов [Косарев В.В. Этиопатогенетические и клинические аспекты заболеваний легких, вызываемых известняково-доломитовой пылью: автореф. дис. . докт. мед. наук.-Куйбышев,1990.-32 с.] и муллитоза Б.Б.Фишманом в Новгородской области при обследовании рабочих на производстве высокоглиноземистых муллитовых огнеупорных изделий [Фишман Б.Б. Пылевой фактор и состояние здоровья рабочих, занятых производством высокоглиноземистых муллитовых огнеупорных изделий: автореф. дис. ... докт. мед. наук.–Спб.,1998.-61с.]

По данным [Калинина О.Л., Абраматец Е.А., 2012] в Иркутской области и городе Ангарске высока распространенность профессиональных заболеваний легких у работников при электролизном производстве алюминия. По данным медосмотра, среди 600 работников электролизного цеха практически здоровыми были признаны 80 (13,3%) человек. Число выявляемых различных заболеваний у одного работника колебалось от 1 до 12. Количество здоровых среди 300 рабочих иных подразделений завода составило 41 (13,67%) человек. Среди всех хронических заболеваний патология органов дыхания занимала шестое ранговое место: 8,8 % - электролизный цех, 11,3 % вспомогательный. При этом в структуре 45,6% составил хронический бронхит, 34,8% - хронический ринит, 8,6% - ларингофаринготрахеит, 4,4%- пневмосклероз, 3,3 % - бронхиальная астма.

Доказан повышенный риск развития профессионального бронхита у рабочих занятых на подземной добыче апатит-нефелиновой руды в Мурманской области, при этом нозологическая структура выявленной патологии у рабочих подземного рудника свидетельствует о преимущественно бронхитогенности, а не кониозогенности действия апатит - нефелиновой пыли [Сюрин С.А., с соавт., 2014]. В тоже время, известны данные о гиподиагностике пылевых заболеваний легких, основанные на морфологическом анализе резектов легких (215 случаев рака легкого), с выявлением признаков интерстициальных процессов в легочной ткани у лиц, работавших в условиях повышенной запыленности и прооперированных по поводу рака легкого [Мещерякова Е.Ю., 2015].

Считается, что низкие уровни содержания кварца в ингалируемой

углепородной пыли у шахтеров угольщиков обуславливают развитие антракоза, более высокие уровни (10% и более) - смешанной формы патологии - антракосиликоза [Движков П.П., 1964; Гринберг Л.М. с соавт., 2004; Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996].

Кроме того, важное значение, в риске развития пылевых заболеваний легких имеет стаж работы в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей и их концентрация в воздухе рабочей зоны [Постникова Л.В. с соавт, 2015]. Так при использовании метода построения таблиц жизни установлено, что наибольшее число случаев проявления профессиональной патологии органов дыхания от воздействия пыли кремния приходится на период 20-25 летнего стажа в условиях воздействия упомянутого фактора (80 случаев постановки диагноза – 35, 9%) [Будкарь Л.Н. с соавт., 2013]. При этом, значительное снижение рудничной запыленности, улучшение условий труда шахтеров приводит к более медленному прогрессированию антракоза и антракосиликоза в виде негрубого кониотического пневмосклероза, без заметного увеличения или с полным отсутствием узелков в паренхиме легких при наличии нарастающей патологии бронхов [Бугаева М.С., 2017].

Эти данные согласуются с данными [Малашенко А.В., 2010; Коневских Л.А., Шмолкина О.Г., 2013], полученными при обследовании рабочих урановых шахт и плавильщиков ОАО «СУАЛ-Кремний-Урал». Установлено, что на всех этапах горных работ у работников подвергавшихся воздействию не только пылевого, но и радиационного фактора преобладала легкая и медленно текущая диффузно-склеротическая форма силикоза – 94 случая (73,4%). Однако в условиях с наиболее высокой рудничной запыленностью горно -подготовительного периода работ у 22 шахтеров была выявлена более тяжелая узелковая форма силикоза (17,2%). В менее запыленных условиях начального этапа эксплуатационных работ у 12 шахтеров была выявлена смешанная форма болезни (9,4%). В наиболее благоприятных условиях современного этапа работ, как правило, выявлялась диффузно-склеротическая форма силикоза [Малашенко А.В., 2010].

Кроме того, по данным полученным в Екатеринбурге и Свердловской области установлено, что тяжелый физический труд и наличие неблагоприятных микроклиматических условий создают дополнительную нагрузку на дыхательную и сердечно-сосудистую систему работающих и усугубляют неблагоприятное воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей [Коневских Л.А., Шмони́на О.Г., 2013]. Сходные данные получены также получены и другими авторами в Новгородской и Кемеровской областях [Величковский Б.Т., Фишман Б.Б., 1999; Величковский Б.Т., 2003; Луценко Л.А., Егорова Л.Л., Гвоздева Л.Л., 2012; Бондарев О.Н. с соавт., 2012; Разумов В.В., Бондарев О.И., 2013].

Морфопатологические, а также лучевые исследования показали, что наиболее часто встречаемыми формами являются интерстициальная и интерстициально-гранулематозная (узелковая) [Движков П.П., 1965; Милишникова В.В., Манаенкова А.М., Никитина Л.С. с соавт., 1995; Лоцилов Ю.А., 2007, 2008; Морозова О.А., с соавт., 2010, 2011].

При этом, несмотря на наблюдаемую стереотипность тканевых реакций на воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей, развитие той или иной формы фиброза легких (интерстициальной или интерстициально-гранулематозной) зависит, прежде всего, от характера и степени фиброгенности действующих промышленных аэрозолей. Фиброгенные промышленные аэрозоли высокофиброгенного действия с содержанием диоксида кремния более 10% вызывают, как правило, формирование макрофагальных гранулем (рентгенологически определяемых узелков) без их эпителиоидноклеточной трансформации [Фишман Б.Б., 2000; Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., 2001], действие промышленных аэрозолей токсико-аллергического действия, металлов-аллергенов (бериллий, никель, кобальт, вольфрам и пр.) вызывает формирование эпителиоидноклеточных гранулем [Ковалева А.С., Бурмистрова Т.Б., 2015], воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей слабофиброгенного действия проявляется развитием интерстициальной формы фиброза, локализующейся, как правило, в периваскулярных и межлочечковых пространствах [Лоцилов Ю.А., 2008; Власов В.Г., Лаптев В.Я., Потеряева Е.Л. с соавт., 2012].

Некоторые авторы [Абросимов В.Н., 2012] указывают, что пневмосклероз в зависимости от распространенности (очаговый, диффузный) приводит к модификации клинической картины классической хронической обструктивной болезни легких, что, по мнению автора, связано с тем, что рестриктивные процессы в легких, связанные с пневмосклеротическими изменениями, оказывает влияние на перцепцию одышки. Автор считает, что возможно, это еще один фенотип хронической обструктивной болезни легких, который можно представить как «синие с одышкой» [Абросимов В.Н. с соавт., 2012]. Данное мнение, применительно к пылевым заболеваниям легких, укладывается в концепцию развития единого патологического процесса при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей – «пылевой болезни легких», вбирающей в себя как хронический пылевой бронхит, так и, пневмокониоз и силикоз как его разновидность [Косарев В.В., 1989].

Того же мнения придерживается О.И. Бондарев, А.В.Малашенко, [Малашенко А.В., 2006; Бондарев О.И., 2015] которые считают, что хронический пылевой бронхит, диффузный и узелковый кониотический пневмосклероз, эмфизема легких, в условиях ингаляционного поступления кварцсодержащих фиброгенных аэрозолей патогенетически тесно связаны между собой и патоморфологически представляют неразрывные звенья в развитии единого кониотического процесса бронхолегочной системы - пневмокониоза. По их мнению, в данных условиях, разделение хронического пылевого бронхита и силикоза на самостоятельные и независимые друг от друга формы пылевых заболеваний легких является весьма условным, так как авторами не было выявлено случаев силикоза без патоморфологических признаков хронического пылевого бронхита.

Указывается, что современные формы пневмокониоза, связанные с воздействием не только классических промышленных фиброгенных аэрозолей, но и факторов аллергизирующего и цитотоксического действия, характеризуются прогрессирующим течением, выраженными клиническими, функциональными изменениями и рентгенологическими изменениями в легких [Плюхин А.Е. с соавт., 2013; Yucesoy B.,2007; Jiang R.K. et al.,2013,

2014]. Авторами указывается, что современный узелковый силикоз характеризуется прогрессирующим в течение 10 лет (у 71%), ранним осложнением эмфиземой легких (у 95,6%), дыхательной недостаточностью (71,0%) и бронхитическим синдромом (31,1%) [Плюхин А.Е. с соавт., 2013].

Воздействие промышленной пыли может усугубляться не только другими неблагоприятными факторами производственного характера, но и зависеть от образа жизни работающих, табакокурения. Так проведенный анализ причин смерти и выживаемости 248 больных силикозом за 14 летний период, в гендерном аспекте, позволил установить, что, несмотря на, более тяжелые условия труда женщин, работающих с высокими концентрациями фиброгенной пыли, их продолжительность жизни оказалось более высокой [Морозова О.А., 2012]. При этом, высказано мнение, что одним из значимых факторов прогноза развития и прогрессирования заболевания является курение, поскольку оно имело широкое распространение среди мужчин изученной когорты и практически отсутствовало среди женщин [Морозова О.А., 2012]. Установлено, что большинство обследуемых мужчин с профессиональными заболеваниями легких имеют длительный стаж табакокурения – более 30 пачка/лет, причем, только 20% респондентов бросили вредную привычку после установления профессионального диагноза [Бачинский О.М. с соавт., 2013].

Доказано, что сочетание табакокурения и пылевого воздействия утяжеляет клинико-функциональные проявления хронического пылевого бронхита. Курящие пациенты имеют более значимую бронхиальную обструкцию (прямая зависимость между индексами, $r=0,30$) и более низкие спирометрические показатели основных дыхательных объемов (FEV1 и FVC) [Бачинский О.Н., Бабкина В.И., 2014].

В то же время по данным [Рослая Н.А. Пешкова О.А., Астахова С.Г., 2013], полученным при анализе состояния респираторной системы у рабочих занятых производством бокситов, указывается, что снижение FVC и FEV1 происходило как правило параллельно и было связано со стажем работы ($r=-0,317$, $p<0,05$) и не зависело от интенсивности курения ($r=-0,110$, $p<0,05$).

При анализе состояния кардиореспираторной системы у

контактирующих с высокофиброгенной кварцевой пылью гранитчиков, установлено, что наибольшие кардио-гемодинамические нарушения были выявлены у некурящих гранитчиков, работающих в условиях запыленности [Полканова Е.К., Лашина Е.Л., Колесникова В.А. с соавт., 2012].

Перспективными методами ранней диагностики пылевых заболеваний легких в настоящее время представляются (наряду с общеклиническим обследованием) методы фибробронхоскопии, лучевые и функциональные методики (компьютерная спирография, эхокардиографическое исследование), иммунологическое тестирование [Бабанов С.А., Будащ Д.С., 2016; Albuquerque A.L.P., Nery L.E., Villaca D.S. et al., 2006; Ye S.S., Ge, X.M., Zou W.M., 2012].

При этом можно согласиться с мнением [Падерин В.Ф., 2008] о том, что для повышения точности диагностики разнообразных изолированных и/или сочетанных бронхиальных и/или бронхолегочных осложнений у больных с подозрением на силикоз необходимо на раннем этапе обследования (в том числе и в амбулаторных условиях) проводить фибробронхоскопию, которая существенно (более чем на 50%) повышает качество ранней диагностики, позволяет выявить «знаковые» эндосимптомы. Так по данным цитологического исследования показано, что в цитограммах шахтеров-угольщиков и рабочих по добыче железистых кварцитов, без выявленных клинических и функциональных признаков пылевой патологии легких, преобладающими являлись процессы десквамации покровного эпителия. У данной категории работающих, преобладающими являлись дегенеративно измененные клетки мерцательного эпителия, а также, наблюдались процессы его трансформации в многослойный плоский [Федина И.Н., Гришин О.Н., 2014]. При этом наиболее частыми бактериальными возбудителями при вторичном инфицировании у больных с хронической пылевой болезнью легких являются *s.pneumoniae* и *s.aureus*. [Журавская Н.А., Руценко Н.А., Окунь Д.Б., 2012], наличие которых приводит к увеличению воспалительных изменений в бронхиальной слизи при длительном течении патологического процесса.

По данным экспериментальных исследований [Бугаева М.С., 2017]

показано, что развитие в бронхолегочной системе макрофагального воспаления и незначительных дистрофических нарушений всех компонентов стенки бронхов, респираторной части и плевры, на фоне компенсаторно-приспособительных изменений, отмечается уже на 1-3-й неделях воздействия угольно-породной пыли, формирование же более выраженных патологических нарушений в виде диффузного разрастания соединительной ткани вне зон отложения пыли и прогрессирования дегенеративных изменений - на 6-й неделе эксперимента, развитие выраженного пневмосклероза с распространением на воздухопроводящие и гемодинамические структуры, атрофии и субатрофии слизистой оболочки бронхов - на 9-12-й неделях.

Согласно Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов [под редакцией Н.Ф.Измерова, А.Ю.Бушманова, И.В.Бухтиярова, утверждены президиумом Ассоциации врачей и специалистов по медицине труда 26 июня 2014 года] и рентгенологической классификации пневмокониозов важную роль в диагностике пылевых заболеваний легких играли и играют лучевые методы исследования, основанные на цифровых принципах получения и обработки медицинской информации [Линденбратен Л.Д., 2007; Шилов В.В., Улановская Е.В., Орницан Э.Ю., 2015].

В настоящее время компьютерная томография высокого разрешения позволяет не только выявить признаки формирующегося пневмофиброза (пневмосклероза), но и выявить мелкие полостные образования (кисты, буллы), дополнительные очаговые тени в легких и средостении, а также оценить состояние внутригрудных лимфатических узлов у стажированных рабочих при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей и больных пылевыми заболеваниями легких [Зубовский Г.А., Черногорцев А.В., Назаров А.А., 2004; Басанец А.В., 2007; Мазитова Н.Н., 2012; Уланова Н.В., 2010; Власов В.Г., 2013; Kusaka Y., Hering K.C., Parker J.E., 2005].

Считается, что компьютерную томографию легких как метод лучевой диагностики, дополнительный к стандартному рентгенологическому исследованию необходимо использовать: при сомнительных (с подозрением

на силикоз) данных рентгенологического исследования, а так же для оценки динамики патологического процесса, при наличии патологических изменений функции легких на фоне невыраженных рентгенологических изменений легких, при обширных плевральных изменениях, когда трудно дифференцировать плевральные и паренхиматозные патологические изменения [Махмудова Ш.К., Ташмухамедова М.К., Агамазова Г.С., 2012].

По данным [Васюков П.А., с соавт., 2016] рентгенография органов грудной клетки показала высокую чувствительность при выявлении профессиональной хронической обструктивной болезни легких и составила 96%, в то же время, специфичность при данном заболевании составила всего 55,2%. Специфичность рентгенографии была максимальной при хроническом пылевом бронхите (94,7%). Наибольшая площадь под ROC-кривой при оценке данных рентгенографии выявлена при профессиональной хронической обструктивной болезни легких ($0,75 \pm 0,04$). По мнению автора, результаты компьютерной томографии органов грудной клетки наиболее приближены к заключительному диагнозу. Наибольшее преимущество компьютерной томографии перед клиническими методами исследования и рентгенографией органов грудной клетки при изучении пылевой патологии у обследуемых пациентов отмечено при выявлении хронического пылевого бронхита и профессиональной хронической обструктивной болезни легких – чувствительность составила 100% и 94,9%, специфичность – 92,8% и 100%, AU_{ROC} $0,99 \pm 0,01$ и $0,95 \pm 0,02$ (соответственно) [Васюков П.А., с соавт., 2016].

Проведенный анализ результатов компьютерной томографии высокого разрешения легких у работников тепловых электростанций, подвергающихся воздействию каменноугольной пыли и золы и включенных, исходя из длительного стажа пылевой экспозиции, в группу риска возникновения пневмокониоза, также позволил подтвердить высокую диагностическую значимость методов лучевой методики в диагностике пылевых заболеваний легких [Рослая Н.А., Ульянова Н.В., 2010].

По мнению многих авторов, метод компьютерной томографии легких дает существенную дополнительную информацию при обследовании пациентов с силикозом, позволяя установить стадию болезни, так как при

проведении компьютерной томографии можно обнаружить увеличение числа и размеров узелков, соединение узелков и развитие конгломератных масс [Осадчий А.С., 2009; Гаврилов А.В., Кармазановский Г.Г., Косова И.А., 2007; Кармазановский Г.Г., Лейченко А.И., 2007; Щетинин В.В. с соавт., 2008; Потеряева Е.Л., Дергилев А.П., Власов В.Г., с соавт., 2013].

Проведенное спирографическое обследование пациентов с силикозом на металлургическом комбинате показало, что обструктивные нарушения отмечены у 37,0% лиц женского пола и 29,6% лиц мужского пола, рестриктивные нарушения, носящие изолированный характер у 2,5% больных силикозом женского пола и у 2,0% мужского пола. Смешанные вентиляционные нарушения диагностированы у 13,6% лиц женского пола больных силикозом и 12,8% лиц мужского пола больных силикозом [Морозова О.А., 2013]. У работников открытых разработок бурого угля, наиболее значимая роль в развитии вентиляционных нарушений при пневмокониозе и хроническом пылевом бронхите от воздействия пыли бурого угля принадлежит обструктивным изменениям, рестриктивные изменения имеют меньшую выраженность [Савинова Т.А., 2002].

Другие исследователи ведущим, и наиболее ранним звеном в механизмах нарушений внешнего дыхания при пневмокониозе считают бронхиальную обструкцию [Семенова К.А., 2008; Cohen R.A., Patel A., Green F.H., 2008; Bolton C.E., Ionescu A.A., Edwards P.H., 2005; Cullinan P., Reid P., 2013; Fireman E., 2014]. Так, по данным многих авторов, нарушения бронхиальной проходимости при силикозе от воздействия высокофиброгенной кварцевой пыли и при известняково-доломитовом пневмокониозе от воздействия малофиброгенной пыли известняка достаточно выражены и при функциональном исследовании проявляются увеличением вязкостного дыхательного сопротивления и снижением скоростных показателей форсированного выдоха [Сивакова Е.В., 2006; Косов А.И., 2008; Rushton E., 2007]. По мнению П.А.Капишникова о высоком риске прогрессирования хронического пылевого бронхита свидетельствуют изменения таких показателей спирографического исследования как: $FVC < 80\%$, $MEF_{75}\% VC < 60\%$, $MEF_{25}\% VC < 60\%$, наличие патологического

типа кривой «поток-объем» форсированного выдоха, прирост показателя FET при бодиплетизмографии более 12%; а также значения Raw%<180%, Gaw%>50% при бодиплетизмографии [Капишников П.А., 2010].

Указывается на снижение объема форсированного выдоха в течении первой секунды, модифицированного индекса Тиффно (индекса Гинслера), других показателей форсированного выдоха у работающих в электролитическом производстве меди, зависящее от длительности стажа работы с вредными факторами [Гусельников С.Р., Гоголева О.И., Липатов Г.Я., 2012].

При динамическом (полувековом) анализе структуры, динамики и клинических проявлений при профессиональных заболеваниях легких в Московской области отмечено, что у пациентов с пневмокониозом, прекративших контакт с пылью, в 15% случаев наблюдалась положительная динамика показателей – увеличение жизненной емкости легких, снижение остаточного объема легких и аэродинамического сопротивления, у 50% динамики показателей выявлено не было, у 29% нарушения прогрессировали. Снижение жизненной емкости легких во всей группе пациентов с пневмокониозами за год составляло 0,8% от должного значения. Также отмечено, что более выраженное снижение – до 1,9% наблюдалось у пациентов при наличии коморбидности - сочетании пневмокониоза с гипертонической болезнью [Любченко П.Н., с соавт., 2014].

По нашему мнению, выбор современных критериев диагностики вентиляционных нарушений при пылевых заболеваниях легких должен быть несомненно интегрирован с программой GOLD (2016) по хронической обструктивной болезни легких [Бабанов С.А., Будащ Д.С., 2016]. Наше мнение согласуется с мнением ведущих ученых-профпатологов, специалистов по профессиональной пульмонологии, которые отстаивают приоритетное значение определения функциональных показателей и их оценки при профессиональных обструктивных заболеваниях легких [Мазитова Н.Н. с соавт., 2011; Артемова Л.В., с соавт., 2013].

Следует признать, что проблема системного подхода к ранней диагностике пылевых заболеваний легких и прогнозированию их течения

является не только пульмонологической, профпатологической, но, и во многом, кардиопульмонологической проблемой [Акрамова Э.Г с соавт., 2013; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T., 2009].

Уже в работах 70-х годов [Sanders W.L., 1970] отмечается развитие ишемических изменений в сердечной мышце, развитие ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности у стажированных рабочих при воздействии высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей, содержащей свободную двуокись кварца. Отмечается разрастание межуточной соединительной ткани, развитие мелкоочагового и периваскулярного склероза и фибропластических изменений в сердечной ткани при длительном воздействии промышленной пыли [Движков П.П., 1964; Weiner J. et al., 2007].

Формирующиеся респираторные нарушения при силикозе и других формах пылевых заболеваний легких ведут к развитию и прогрессированию нарушений газообмена в альвеолах, следствием которых является развитие альвеолярной гипоксии и гипоксемии, которые по механизму Эйлера – Лильестранда приводят к функциональному спазму сосудов малого круга кровообращения, а затем и к легочной гипертензии [Данилин А.В., 1990; Марков Х.М., 2012; Косарев В.В., Бабанов С.А., 2015].

Несомненно, что степень сужения сосудов легочного круга кровообращения, а также и сама легочная гипертензия связаны не только с функциональными механизмами, но и с формированием склеротических изменений в стенках альвеол, а также со склерозом стенок артериол и капилляров, что обуславливается прогрессирующим пневмофиброзом при пылевых заболеваниях легких [Меерсон Ф.З., с соавт., 1966; Нисковская О.А., 2009; Любченко П.Н., Массарыгин В.В., Дмитрук Л.И., 2011; Денисова Е.А. с соавт., 2012; Заболотникова О.Д., Наугольных С.Г., 2013].

Доказано, что уровень систолического давления в легочной артерии имеет максимальные корреляции с рестриктивными изменениями легких, возрастом пациентов и интегральным интервалом «год начала работы в условиях повышенной запыленности - год обследования» [Щацких Н.А., 2004]. Показано, что ранними признаками синдрома легочной гипертензии

при профессиональных заболеваниях легких являются снижение максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения правого желудочка, уменьшение показателя соотношения максимальных скоростей диастолического потока, увеличение продолжительности замедления в раннюю диастолу [Мерзликин Л.А., Западинская Е.Э., 2013].

При исследовании кардиореспираторной системы у гранитчиков в начальных стадиях развития пылевых заболеваний легких преобладающим является гиперкинетический вариант центральной гемодинамики, при прогрессировании патологического процесса на первое место выходит гипокинетический тип центральной гемодинамики [Лашина Е.Л., 1998].

При развитии легких форм хронического бронхита от воздействия муллитовой пыли отмечается статистически значимое по сравнению с контролем увеличение сердечного индекса, ударного индекса, в 59,62% имела место положительная инотропная реакция сердца, характеризующаяся гиперкинетическим типом кровообращения. Увеличение минутного объема кровообращения является, по мнению автора, первой компенсаторной реакцией кардиоваскулярной системы на воздействие пылевого фактора, вызывающего нарушение тканевого метаболизма и микроциркуляции. При выраженных стадиях бронхита и стаже более 10 лет в условиях воздействия муллитовой пыли (14,42%) чаще отмечается гиподинамический тип кровообращения с уменьшением минутного объема и снижением сердечного и ударного индекса, сократительной способности миокарда [Фишман Б.Б., 2013].

По данным полученным при обследовании работников Криворожского угольного бассейна [Рубцов Р.В., 2014] показано, что в постконтактный период у рабочих горнорудной промышленности с хроническими обструктивными заболеваниями легких профессиональной этиологии происходит увеличение линейных и объемных показателей левого желудочка, правого желудочка, правого предсердия. При этом одновременно снижается ударный объем, достигавший своих минимальных значений в группе рабочих с постконтактным периодом более 10 лет, отражая максимальное ухудшение сократительной способности миокарда.

Увеличение времени после прекращения работы во вредных условиях, наряду с ухудшением сократительной способности миокарда, ведет к значительному увеличению ОПСС и УПСС, показатели которых достигают максимальных значений в группе рабочих с постконтактным периодом более 10 лет [Рубцов Р.В., 2014].

Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1 типу выявлено у 43% больных силикозом, псевдонормальная диастолическая дисфункция левого желудочка - 2 тип, отмечена у небольшого числа пациентов (7,3%). Скоростные потоки правого желудочка характеризовались преимущественным снижением пика максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и относительным увеличением пика максимальной скорости предсердного диастолического наполнения (А): диастолическая дисфункция первого типа зарегистрирована у 46,1% пациентов ($p < 0,05$), 2 тип диастолической дисфункции левого желудочка встречается в 5,4% случаев. Бивентрикулярная диастолическая дисфункция по первому типу зафиксированна в 21,1% случаев. Значимое повышение систолического давления в легочной артерии было выявлено у 40% обследованных [Нисковская О.А., Игнатова Г.Л., 2009].

Показано, что общее легочное сопротивление увеличивается уже на доклинической (то есть по сути дела дорентгенологической стадии пневмокониоза), а также доказано, что его определение имеет самостоятельное диагностическое значение [Карханин Н.П. с соавт., 1981; Денисова Е.А., Рушкевич О.П., Серебряков П.В., 2012].

Как правило, в начальный период развития пневмокониоза функция внешнего дыхания страдает незначительно [Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., 2013; Барт Б.Я. с соавт., 2014; Шпагина Л.А., с соавт., 2015]. При этом предикторами развития легочно-сердечной недостаточности являются обнаруживаемые признаки диастолической дисфункции правого желудочка (62,7%), умеренной легочной гипертензии (68,7%) и дилатации правого предсердия (56,2%) [Нисковская О.А., 2009].

Соотношение Е/А правого желудочка у шахтеров с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической

болезнью и артериальной гипертензией достоверно уменьшается после антиортогостатической пробы, что указывает на развитие диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации [Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю. с соавт., 2016].

В подтверждение этих данных отмечена высокая доля больных хроническим пылевым бронхитом (62,9%) и пневмокониозом (62,5%), страдающих артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца (34,3% и 29,2% соответственно) [Вавилова В.А., 2005]. Развитие артериальной гипертензии предшествовало на 4-7 лет установлению профессионального пылевого бронхита (в 20,5%) и пневмокониоза (в 26,7%). После установления профессионального диагноза артериальная гипертензия диагностирована у 56,8% больных хроническим пылевым бронхитом и у 46,7% больных пневмокониозом при дальнейшем динамическом наблюдении.

Отмечен высокий риск заболеваемости артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, дислипидемиями у горнорабочих, подверженных влиянию фиброгенной пыли, шума и вибрации [Гондарева Л.Н., Кулкыбаев Г.А., Тебенева К.С., 1998; Шешукова С.Д., 2003; Липатова Л.В., 2013]. Также при обследовании 5500 горнорабочих отмечено, что частота артериальной гипертензии составляет в среднем 16,9%, мягкая гипертензия - 34,2% и она имеет тенденцию к прогрессирующему увеличению с нарастанием стажа пылевой экспозиции [Черкесов В.В., 1998].

Проведенная в Красноярском краевом центре профпатологии О.И.Захаринской, Ю.А.Терещенко, И.В.Демко сравнительная оценка встречаемости артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца при хроническом пылевом бронхите и хроническом токсико-пылевом бронхите показала, что при хроническом пылевом бронхите встречаемость как артериальной гипертензии ($88,1 \pm 5,8\%$), так и ишемической болезни сердца ($35,7 \pm 7,45\%$) значимо ($p < 0,001$ и $p < 0,05$) превышали аналогичные показатели при хроническом токсико-пылевом бронхите ($58,5 \pm 4,3$ и $17,7 \pm 3,3\%$ соответственно) [Захаринская О.И., Терещенко Ю.А., Демко И.В., 2015]. Также высказывается мнение, что у больных хроническим пылевым

бронхитом воздействие сопутствующих во многих профессиях пылевому фактору производственного шума и вибрации также является одним из факторов риска формирования сердечно-сосудистой патологии у лиц пылевых профессий [Костюк И.Ф. с соавт., 2012].

Состояние общего кровообращения у горнорабочих характеризуется признаками вегето-сосудистой дистонии, что проявляется в повышении артериального давления, в усилении тонического напряжения сосудов и склонностью у большинства лиц к тахикардии, что, по мнению авторов, способствует увеличению давления на желудочки сердца и создает риск для развития гипертензии и морфофункциональных изменений правых и левых отделов сердца [Шушкова Т.С. с соавт., 2013]. Многие авторы относят ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию к факторам способствующим развитию и прогрессированию хронического легочного сердца у шахтеров, подвергающихся пылевой нагрузке, увеличивающими степень гипертрофии и нарушающими диастолическую функцию правого желудочка [Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Панев Н.И., 2014].

Прогрессирующая дыхательная и легочно-сердечная недостаточность ведет к снижению толерантности к физической нагрузке, снижению адаптационных возможностей кардиореспираторной системы при пылевой патологии легких (по данным теста с 6-минутной ходьбой), снижению качества жизни [Панина С.С., Санина Н.А., 2011; Нененко О.И., Серебряков П.В., Рахимзянов А.Р., 2015].

Особое значение исследованиям качества жизни придается в пульмонологии, и прежде всего в профессиональной пульмонологии при развитии профессиональных заболеваний легких пылевой и токсико-химической этиологии, протекающих с бронхообструктивным синдромом [Ахмедова О.С., 2009; Чугунов В.В., Васякина Л.О., 2013; Абраматец Е.А., Казакова П.В., Дьякович М.П., 2013]. Как правило, данные заболевания сопровождаются значительным снижением показателей качества жизни, низкими показателями физической активности и эмоционального состояния [Ладария Е.Г., 2011; Храмцова В.В., 2014].

Развитие профессиональных заболеваний легких приводит в

повышенному уровню алекситимии [Аверина О.М., Бабанов С.А., 2015]. Авторами отмечен высокий уровень враждебности и агрессивности в группе с начальными формами хронического пылевого бронхита - уровень враждебности составил $9,00 \pm 0,65$; агрессивности - $14,52 \pm 0,78$. Также авторы отмечают, что самый высокий уровень враждебности и агрессивности был отмечен в группе пациентов с интерстициальной формой пневмокониоза. Установлено преобладание деструктивных психологических защит (проекция и отрицания) над конструктивными (рационализация) во всех группах обследуемых [Аверина О.М., Бабанов С.А., 2015].

При анализе шкал вопросника SF-36 [Ладария Е.Г., Гринцова А.А., Соболева Н.П., 2010] выявлены достоверные изменения по шкалам физической активности (физическое функционирование) - в 89% и социальной активности (социальное функционирование) - в 78%. Больные указывали на отсутствие возможности выполнять работу в течение длительного времени, наличие физических ограничений в выполнении некоторых видов работ, выполнении меньших объемов из-за своего физического состояния. Состояние здоровья, физическое и эмоциональное, мешало проводить время с друзьями, в коллективе достаточно сильно или большую часть времени. Результаты данных научных исследований указывают на то, что до начала лечения у больных ХОЗЛ наблюдалось значительное снижение качества жизни по шкалам, характеризующим сферу физического, психического здоровья. Основные симптомы ХОЗЛ (кашель, одышка, приступы удушья, снижение толерантности к физической нагрузке) снижают качество жизни пациентов по следующим физическим и психологическим критериям, а также показателям общественной жизни (личные взаимоотношения, сексуальная активность), уровню самостоятельности (будничная активность, работоспособность). По данным авторов для ХОЗЛ пылевой этиологии третьей стадии характерно значимое снижение абсолютного числа показателей качества жизни ($p < 0,05$), что можно объяснить тяжелым течением заболевания. Прогрессирование болезни неуклонно приводит к снижению качества жизни, прежде всего ухудшаются показатели физической активности и эмоциональное состояние пациентов,

вызывая ограничение их функционирования, снижая оценку «общего здоровья» и «жизнеспособности».

Указывается [Храмцова В.В., 2013] на снижение показателей качества жизни у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии (по данным опросника SF-36). По данным автора, наблюдалась интрапсихическая адаптация больных хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии, осуществляющаяся преимущественно за счет протективных механизмов психологической защиты («отрицания», «вытеснения» и «реактивного образования»), затрудняющих осознание внутриличностных проблем.

При изучении качества жизни работников электролизного производства алюминия с профессиональной бронхолегочной патологией в Иркутской области и городе Ангарске [Абраматец Е.А., Казакова П.В., Дьякович М.П., 2013], отмечено, что снижение качества жизни пациентов определяется, прежде всего, степенью тяжести заболевания и не всегда коррелирует с субъективной оценкой статуса здоровья пациентом.

В настоящее время в профессиональной пульмонологии и медицине труда иммунологические методы являются основой ранней доклинической (донозологической) диагностики заболеваний органов дыхания [Васильева О.С., Гущина Е.Е., Кравченко Н.Ю., 2013; Christensen P.J., Armstrong L.R., Fak J.J. et al. 1995; O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K., 1997; Burmester G.-R., Pezzuto F., 2003; Celli B., Halbert R., Isonaka S., Schau B., 2003].

Прогрессирование пылевых заболеваний легких, во многом связано с иммунопатологическими механизмами, факторами гуморального иммунитета и цитокиновой регуляцией [Бугаева М.С., 2017]. При этом среди медиаторов воспаления цитокиновая регуляция занимает одну из важнейших позиций как контролирующая многие значимые процессы иммунного реагирования и воспалительной реактивности [Александрова Ю.Н., 2007; Гусев Е.Ю. с соавт., 2012, 2013]. В условиях длительного воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей как в клинике, так и в экспериментальных условиях, отмечается повышение в сыворотке крови уровней IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8,

IL-4, IL-10, TNF α , IFN γ , а также фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста, тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, макрофагальных воспалительных протеинов [Боева С.С., 2010; Михайлова Н.Н. с соавт., 2013; Schins R.P.F, Borm P.J., 1995, 1999; Driscoll K.E., 2000; Vallyathan V. et al., 2000; Arcangely G. et al., 2001; Martinon F. et al., 2002; Morimoto Y., Tanaka J., 2002; Kelly M. et al., 2003; Cassel S.L. et al., 2008; Dostert C. et al., 2008].

Продукция данных воспалительных медиаторов обеспечивается, прежде всего, активированными моноцитами, тканевыми макрофагами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками [Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2012; Шпагина Л.А., Воевода М.И., Бобров С.В. с соавт., 2013; Repine J.E., Bast A., Lankhorst I., 1997; Schins R.P.F., Borm P.J., 1999; Rodriguez-Roisin R., MacNee W., 1998; Caramori G., Lim S., Ito K. et al., 2001; Morimoto Y., Tanaka J., 2002; Chen, Jin W., Hardegen N. et al., 2003; Vallyathan V. et al., 2000; Gulumian M. et al., 2006; Pierrakos C., Vincent J.L., 2010]. TGF- β провоцирует рост фибробластов, способствует продукции экстраклеточного матрикса, коллагена, фибронектина [Kuempel E.D. et al., 2003]. IGF-1 способствует переходу к митозу, EGF, TGF- α , обеспечивают пролиферацию интерстициальных клеток, играя важное значение в реэпителизации [Schins R.P.F., Borm P.J., 1995].

Интересные экспериментальные данные получены [Казицкая А.С., 2016, 2017] при проведении сравнительной оценки влияния угольно-породной пыли и фторида натрия на иммунный статус организма. По данным автора, повышение концентрации TNF- α на первой неделе эксперимента имело умеренную обратную корреляционную связь со снижением уровня противовоспалительного интерлейкина-10, являющегося важнейшим регулятором цитокинов и во многом определяющим направленность изменений иммунной реакции. Концентрация остальных цитокинов находилась в пределах контрольных значений. Третья неделя эксперимента характеризовалась угнетением синтеза интерлейкина-1 β в 2,5 раза на фоне увеличения концентрации интерлейкина-10, являющегося самым мощным ингибитором данного цитокина [Казицкая А.С., 2016, 2017]

Доказано, что активация системы комплемента обеспечивает стимуляцию фагоцитов, циркулирующих в крови, индукцию их адгезии к эндотелиоцитам в зоне альтерации, повышение проницаемости сосудистой стенки микроциркуляторного русла для белков плазмы крови и форменных элементов и др. [Шаврин А.П., 2007; Щеглова М.Ю., Макарова Г.А., Колосов В.П., 2007; Сологуб Т.В. с соавт., 2008].

Проведены исследования по оценке [Гринцева А.А., Ладария Е.Г., 2012] уровней IgA, IgM, IgG при профессиональной ХОЗЛ. Исходный уровень IgA в основной группе пациентов с ХОЗЛ II стадии был повышен до $2,91 \pm 0,37$ г/л, у пациентов с ХОЗЛ III стадии – до $3,76 \pm 0,5$ г/л, в группе сравнения также отмечено увеличение его концентрации у пациентов с ХОЗЛ II стадии до $3,52 \pm 1,38$ г/л, у пациентов с ХОЗЛ III стадии $2,89 \pm 0,53$ г/л, что свидетельствует о длительном хроническом течении и персистенции заболевания. При этом сывороточный уровень IgG и IgM у всех пациентов находился в пределах нормальных значений. Также авторы считают, что гиперпродукция IL-8 сопровождается тяжелым ХОЗЛ, а низкие показатели базального стимулирования уровней интерлейкина-8 приводят к постоянному вялотекущему инфекционному процессу.

При анализе гуморального звена иммунитета у больных пневмокониозом в постконтактном периоде [Смирнова Е.Л. с соавт., 2011] показано снижение основных классов иммуноглобулинов у обследованных больных, что по мнению авторов, противоречит закономерности повышения с возрастом IgA и IgG у здоровых людей и свидетельствует о выраженных изменениях основных регуляторных клеток иммунной системы. Так в группе «неустойчивых» IgA составил $2,14 \pm 0,28$ г/л, в группе «устойчивых» $2,70 \pm 0,27$ г/л, в группе контроля $3,47 \pm 0,38$ г/л ($p < 0,05$.) IgG в группе «неустойчивых» составил $11,4 \pm 0,78$ г/л, в группе «устойчивых» $11,71 \pm 0,17$ г/л (различия между группами недостоверны) в группе контроля $13,07 \pm 0,8$ г/л ($p < 0,05$). IgM в группе «неустойчивых» составил $1,34 \pm 0,18$ г/л, в группе «устойчивых» $1,41 \pm 0,15$ г/л, в группе контроля $1,59 \pm 0,8$ г/л ($p < 0,05$). В динамике наблюдений за больными при увеличении длительности послеконтактного периода тенденция к снижению основных классов

иммуноглобулинов сохранились, но различия между группами были недостоверны. Достоверные различия были получены в группах больных пневмокониозом в сочетании с хроническим бронхитом

Наличие патологических изменений клеточного звена иммунитета при воздействии профессиональных и экологических ксенобиотиков и, прежде всего, пульмоногенных аэрозолей и заболеваниях легких различной природы подтверждено в ряде исследований [Бектасов М.В., Капцов В.А., Шепяев А.А., 2013; Rahman I., MacNee W., 1998; Pauwels R.A. et al., 2001; Aoshiba K., Yokohori N., Nagai A., 2003; Shapiro S.D., Ingeito E.P., 2005; Mouded M., Egea E.E., Brown M.J. et al., 2009]. При анализе полученных данных в группах больных профессиональной бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом наблюдалось снижение относительного количества CD3+лимфоцитов (36,5% - обструктивный бронхит, 25,5% - профессиональная бронхиальная астма); снижение относительного количества CD4+лимфоцитов (30,1%- обструктивный бронхит, 17,6% - профессиональная бронхиальная астма), увеличение относительного количества CD16+ лимфоцитов (65% - обструктивный бронхит, 49%- профессиональная бронхиальная астма), увеличение относительного количества маркеров CD25+, несущих рецепторы к IL-2 (42,9% - обструктивный бронхит, 64,3% - профессиональная бронхиальная астма) [Бектасова М.В., Капцов В.А., Шепяев А.А., 2013].

При профессиональной хронической обструктивной болезни легких пылевой этиологии отмечается снижение CD3+лимфоцитов, CD4+лимфоцитов, соотношения CD4+/CD8+лимфоцитов и относительным повышением CD8+лимфоцитов, активацией TNF α и ИЛ1 β [Костюк И.Ф. с соавт., 2013]. Осложнение туберкулезной инфекцией при силикозе ассоциировано с повышением уровней общего IgE и IgG, а также сывороточной концентрации фибронектина, снижением уровня муцинового антигена 3EG5 [Бородулина Е.А, 2002; Семенова К.А., 2008].

Проведенный анализ механизмов формирования бронхиальной обструкции (и прежде всего, тех ее вариантов, которые носят необратимый характер), приводит многих исследователей к пониманию того, что

механизмы необратимой обструкции во многом обусловлены наличием процессов взаимного ингибирования и индуцирования провоспалительных и регуляторных цитокинов [Алексеева О.Г., 1987; Шаврин А.П., 2007; Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н., 2007; Liu J., Munoz N.M., et al., 2004; Martin J. Tobin., 2004; Takizawa R., Pawankar R. et al., 2005; Meliton A.Y., Munoz N.M., Lambertino A. et al., 2006; Ohtsuka Y., Wang X-T., et al., 2006].

Так, такие значимые цитокины как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1, в процессе высвобождения из активированных макрофагов и эпителиальных клеток активируют в бронхах гены, отвечающие за воспалительный ответ, приводя тем самым к увеличению степени интенсивности и выраженности воспаления [De Boer W. I., 2002; Xirochaki N. et al., 2002; Wang Z. et al., 2003; Постникова Л.Б., Алексеева О.П., Кубышева Н.И., 2004]. Известен цитотоксический эффект TNF α (фактора некроза опухоли α), приводящего к выраженной деструкции клеток и тканей [Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Цидильковская Э.С., 2013; Pantsulaia I.A. et al., 2002; Culpitt S. V., Rogers D.F., Fenwick P. S. et al., 2003; Profita M., Chiappara G., Mirabella F. et al., 2003; Brajer B., Batura-Gabryel H., Nowicka A., 2008].

Показано повышение на ранних стадиях силикоза активности MMP-2, MMP-9 и MMP-13, а также их ингибиторов (TIMPs – tissue inhibitor of metalloproteinases) [Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э., 2006]. При профессиональных заболеваниях легких выявлено достоверное повышение уровней нейтрофильной эластазы и TIMP-1, снижение уровня pro-MMP-1, что свидетельствует о дисбалансе в системе «протеолиз-антипротеолиз» на уровне металлопротеиназ и их ингибитора [Фомина В.С., Кузьмина Л.П., 2010]

В настоящее время в Перечень профессиональных заболеваний, регулируемый приказом №417н МЗ и СР РФ РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» входят такие нозологические дефиниции, как профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональный бронхит. При этом подразумевается, что характер течения профессионального бронхита носит

необструктивный характер. Показано, что факторами, определяющими прогрессирование профессионального бронхита со стороны иммунной системы, являются угнетение фагоцитоза, снижение уровня CD3+лимфоцитов, повышение иммунорегуляторного индекса CD4+\CD8+, наличие дисбаланса TNF- α , IFN- γ , IL-4 [Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. с соавт., 2001; Капустина В.П., Костюк Н.Ф., Калмыков А.А., 2013; Dimanello С.А., 1996].

Кроме того установлено, что наиболее важными и прогностическими значимыми факторами, определяющими развитие и прогрессирование заболевания для работающих с химическим фактором, является сывороточная концентрация IL-1 β ($p < 0,001$), а также содержание эндотелина-1 в сыворотке крови ($p < 0,05$). Для лиц же «пылевых профессий», работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями наиболее значимым прогностическим фактором явились курение, содержание IL-1 β и оксида азота в сыворотке крови ($p < 0,05$) [Шпагина Л.А., с соавт., 2012].

Считается, что регуляторные цитокины, в частности IL-4, принимают активное участие в ограничении воспалительного иммунного ответа, оказывают ингибирующее действие на секрецию цитокинов, обладающих провоспалительным действием, регулируя тем самым степень тяжести поражения органов и тканей [Sanders M.H., Newman A.B., Haggerty C.L. et al., 2003; Valvi D., Mannino D.M., Müellerova H., et al., 2012; Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., 2014].

Так по данным, полученным в Федеральном научном центре гигиены имени Ф.Ф.Эрисмана, указывается на формирование выраженных иммунопатологических нарушений не только при развитии пылевых заболеваний легких - хронического пылевого бронхита, пневмокониозов, но и у лиц, длительное время контактирующих с промышленными фиброгенными аэрозолями [Лепко Е.Е. соавт., 2011]. Так по данным авторов у работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных формируются нарушения клеточного звена иммунитета с увеличением активности Т-хелперов на фоне дефицита Т-супрессоров. При этом более

выраженные изменения клеточного звена иммунитета наблюдаются у пациентов с хроническим пылевым бронхитом CD4+ - 57,95±16,49%, CD8+ - 9,6 ±5,44%, в группе без нозологической верификации профессиональной пылевой патологии легких - CD4+ - 62,5±6,54%, CD8+ - 12,25±2,38% [Лепко Е.Е. соавт., 2011].

При обследовании больных с профессиональным бронхитом и пневмокониозом установлено, что независимо от той или иной нозологической формы пылевой патологии легких, концентрация IL-8 достоверно превышает уровень контрольной группы (1030±72,6 и 424,4 ±87,8 пкг/мл соответственно, $p < 0,01$), что обеспечивает максимальное скопление нейтрофилов в месте контакта промышленных аэрозолей со слизистой дыхательных путей. При этом стимуляция избыточной продукции данного цитокина у работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей провоцирует инфильтрацию тканей нейтрофилами и дополнительному повреждению тканей ферментами [Рослая Н.А., Бушуева Т.В., Дулина Т.Р., 2008].

Как в условиях нормального функционирования, так и в ответ на разнообразные негативные воздействия, прежде всего, воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей и экологических ксенобиотиков, цитокины выступают как регуляторы, регулируя не только выживаемость клеток, их стимуляцию или подавление роста, а также их дифференциацию, функциональную активность, а также процессы апоптоза и тем самым обеспечивают согласование функционирования иммунной и нейроэндокринной систем, выступая посредниками не только взаимодействия между клетками, но и между системами организма [Мордвинов В.А., Фурман Д.П., 2009; Хусаинова А.Н., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А с соавт., 2011; Asadullah K., Sterry W., Volk H.D., 2003; Ross R., 1999; Stark J., Chan C., George A.J., 2007].

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что хронический пылевой бронхит, силикоз и пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей относятся к группе наиболее социально-значимых профессиональных заболеваний, являясь

серьезным бременем для отечественного здравоохранения и системы социального страхования. Согласно данным академика РАН Н.Ф.Измерова и академика РАН Б.Т.Величковского важную роль в ранней диагностике и прогнозировании течения пылевых заболеваний легких играют методы современной клинической иммунологии и исследования респираторной системы.

В тоже время, из представленных научных данных можно сделать вывод о преобладании среди исследований, посвященных изучению заболеваний легких от воздействия промышленных фиброгенным аэрозолей, работ по изучению классической формы пылевых заболеваний легких силикоза, а также вариантов его течения, таких как антракосиликоз, сидеросиликоз, характерных работников металлургической и горнорудной промышленности.

Однако указанные работы, как правило, посвящены изучению здоровья горнорабочих и металлургов Кузнецкого промышленного бассейна (Кемеровская область, Российская Федерация), Донецкого угольного бассейна (Донецкая область, Луганская область, Украина; Ростовская область, Российская Федерация), для которых характерно воздействие не только промышленных фиброгенных аэрозолей, но и других неблагоприятных факторов трудового процесса, таких как шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, функциональное перенапряжение опорно-двигательного аппарата, обуславливающих специфику профессиональной заболеваемости у данной категории работающих.

Имеются немногочисленные современные работы, посвященные изучению хронического пылевого бронхита, который занимает важное место в структуре профессиональных заболеваний органов дыхания, из-за снижения доли силикоза, связанного со снижением как числа работающих в условиях воздействия силикозогенной пыли, так и снижением интенсивности воздействия (концентраций и времени работы, при этом второй критерий обуславливается, прежде всего, экономической нестабильностью и перетоком кадров в другие отрасли промышленности).

В литературе отсутствуют современные работы, посвященные

вопросам изучения длительного воздействия на организм работающих высокодисперсных сварочных аэрозолей, не изучены клинические, фибробронхоскопические, функциональные и иммунологические особенности пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих аэрозоли металлов, обладающих помимо классического фиброзирующего еще и токсико-аллергическим, сенсibiliзирующим и раздражающим действием.

Важным моментом является изучение сравнительных иммунопатогенетических и функциональных особенностей формирования и развития хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Однако, как показывает анализ указанных работ, во многом отмечается их противоречивость, что позволяет говорить о недостаточности современных знаний о системе внешнего дыхания, структурно-функциональном состоянии микарда, иммунном гомеостазе, приоритетных методиках и информативных маркерах, позволяющих диагностировать и прогнозировать течение пылевых заболеваний легких.

Полученные результаты позволят изучить, уточнить и детализировать иммунологические механизмы, лежащие в основе прогрессирования патологического процесса при пылевых заболеваниях легких, а также оптимизировать диагностику и ведение пациентов, имеющих длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, разработать математическую модель и научно-обоснованную программу ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких. Все вышеизложенные проблемы и послужили основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика обследованных

Исследование проведено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, профессор Г.П.Котельников, заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.А.Бабанов) и отделения профпатологии областного центра профпатологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» (главный врач- к.м.н., доцент И.А.Бараев, заведующая отделением – к.м.н. Г.Ф.Васюкова).

На первом этапе был проведен статистический анализ установленных диагнозов пылевых заболеваний легких в отделении 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 (обратившихся самостоятельно в лечебные учреждения по данному поводу).

Кроме того проанализированы данные результатов углубленных периодических медицинских осмотров, проводившихся в областном центре профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» у работников промышленных предприятий, имевших в качестве основной профессиональной вредности контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями (высокофиброгенными промышленными аэрозолями, умереннофиброгенными промышленными аэрозолями, сварочными аэрозолями) в концентрациях свыше ПДК 10 лет и более (всего 304 человека) с оценкой профессионального риска (RR), его этиологической фракции (EF) и отношения шансов (OR) развития болезней органов дыхания у работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных

аэрозолей согласно руководства Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно - методические основы, принципы и критерии оценки».

На клиническом этапе работы проведено комплексное клиническое, рентгенологическое, фибробронхоскопическое, спирографическое, эхокардиографическое и иммунологическое обследование 161 пациента основных групп и 60 лиц контрольной группы. Всего были обследованы пациенты 5 групп: 1 группа - 35 человек, имевших 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 и работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями (здоровые). Нозологическая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

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). Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего ими была подписана и датирована унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия согласно Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.2011 года (в редакции от 29.12.2015 года) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изменениями и

дополнениями вступившими в силу с 01.01.2016 года). Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 1 - Нозологическая характеристика обследованных

Группа	Диагноз	Количество	Возраст						
			X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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



Рисунок 1. Нозологическая характеристика обследованных

В группы больных с хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей вошли работники ОАО «Сокское карьероуправление», ОАО «Балашейские пески» (ранее Балашейский ГОК), с.Балашейка, Сызранского района Самарской области), ОАО «Аркиник-Самарский металлургический завод», ОАО «Кузнецов», ОАО «ЦСКБ-Прогресс», ОАО «Волгоцеммаш», ОАО «Газпромтрансгаз Самара», ОАО «Самаранефтегаз» (профессии -

бурильщик, дробильщик, машинист экскаватора, машинист бульдозера, обрубщик, полировщик, шихтовщик, земледел, формовщик, сушильщик, газоэлектросварщик).

Таблица 2 - Дескриптивная статистика стажа работы у представителей исследуемых групп

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
Контактные	15,93	14,82	17,04	11	18	1,58	0,27
Хронический пылевой бронхит	19,26	18,54	19,97	15	25	2,20	0,35
Силикоз	21,68	21,07	22,29	18	26	2,28	0,30
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	23,94	23,25	24,62	20	28	1,88	0,34

Критерии включения в группы исследования: установленный диагноз хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, возраст от 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 от 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 β -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 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», «Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» (под редакцией Н.Ф.Измерова, А.Ю.Бушманова, И.В.Бухтиярова) утвержденных президиумом Ассоциации врачей и специалистов по медицине труда 26 июня 2014 года, критериев предлагаемых Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» (под редакцией академика РАН Н.Ф.Измерова, академика РАН А.Г.Чучалина, под эгидой ассоциации медицинских обществ по качеству, 2015), современной классификацией на основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, (согласно руководства Р2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г.), клинико-функционального, иммунологического и рентгенологического обследования [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015].

2.1.1 Клиническая характеристика обследованных

У всех больных тщательно проводился сбор анамнеза (наличие жалоб на кашель, выделение мокроты, наличие одышки разной степени выраженности, усиливающейся при физической нагрузке, боль в грудной клетке), проводилось физикальное обследование.

При анализе клинической симптоматики при пылевых заболеваниях легких обращает на себя внимание минимальное количество жалоб в группе контактных и определенная скудность и неспецифичность клинических проявлений хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Таблица 3 - Выявляемость клинических признаков при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Клинический признак	Контактные		Хронический пылевой бронхит		Силикоз		Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Количество обследованных	35		39		56		31	
Одышка в покое	-	-	-	-	-	-	4	12,9
Одышка, возникающая только при физической нагрузке	-	-	29	74,36	53	94,65	27	87,1
Сухой кашель	14	40,00	2	5,13	37	66,07	15	48,39
Кашель с мокротой	-	-	37	94,87	19	33,93	16	51,61
Боль в грудной клетке	3	8,57	34	87,18	29	51,79	20	64,52
Перкуссия, коробочный звук	-	-	27	69,23	40	71,43	26	83,87
Аускультация, ослабленное дыхание	-	-	16	41,03	21	37,5	14	45,16
Аускультация, жестковатое дыхание	4	11,43	23	58,97	35	62,5	17	54,84
Свистящие хрипы при форсированном выдохе	-	-	21	53,85	30	53,57	27	87,1

Так в группе контактных 40,00% обследованных беспокоил сухой кашель, при хроническом пылевом бронхите сухой кашель выявлялся редко - у 5,13% больных, с мокротой - у 94,87% больных, при силикозе сухой кашель беспокоил 66,07% больных, с мокротой - 33,93% больных, при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

сухой кашель выявлен у 48,39% больных, с мокротой - у 51,61%. В основных группах обследованных и в группе контактных, и при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей выявлялась боль в грудной клетке, связанная с актом дыхания (в 8,57%, в 87,18% , в 51,79%, в 64,52% соответственно). Одышка в покое определялась только в 12,9% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Одышка, возникающая только при физической нагрузке, была выявлена в 74,36% при хроническом пылевом бронхите, в 94,65% при силикозе и в 87,10% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

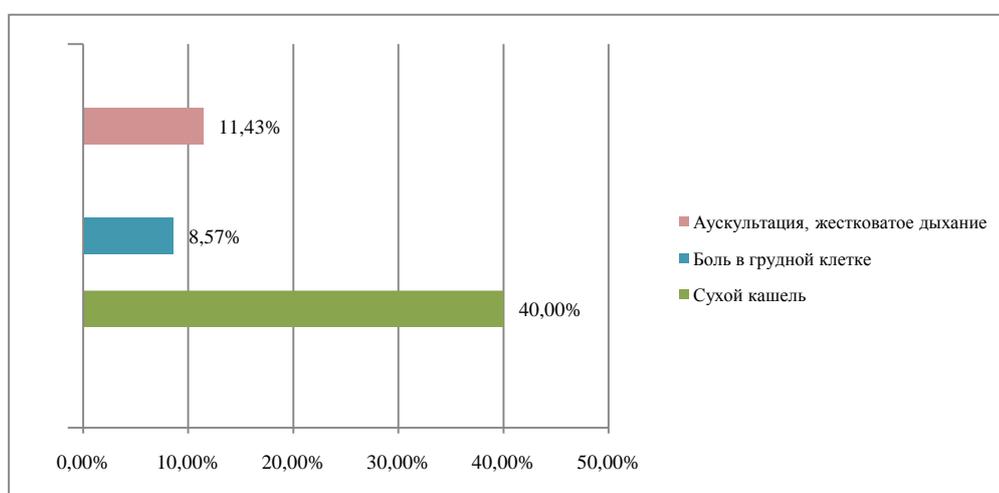


Рисунок 2. Выявляемость клинических признаков в группе контактных

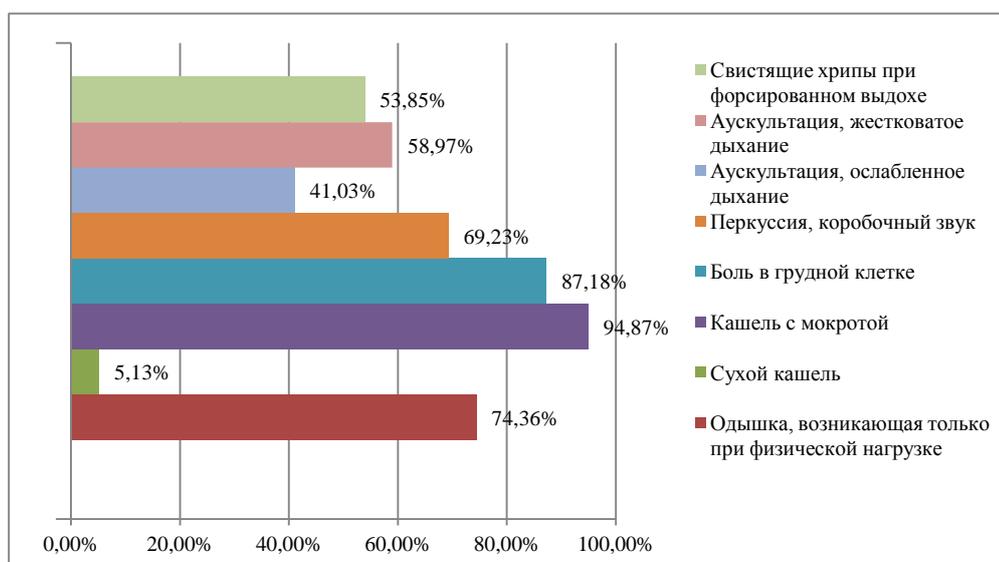


Рисунок 3. Выявляемость клинических признаков в группе больных с хроническим пылевым бронхитом

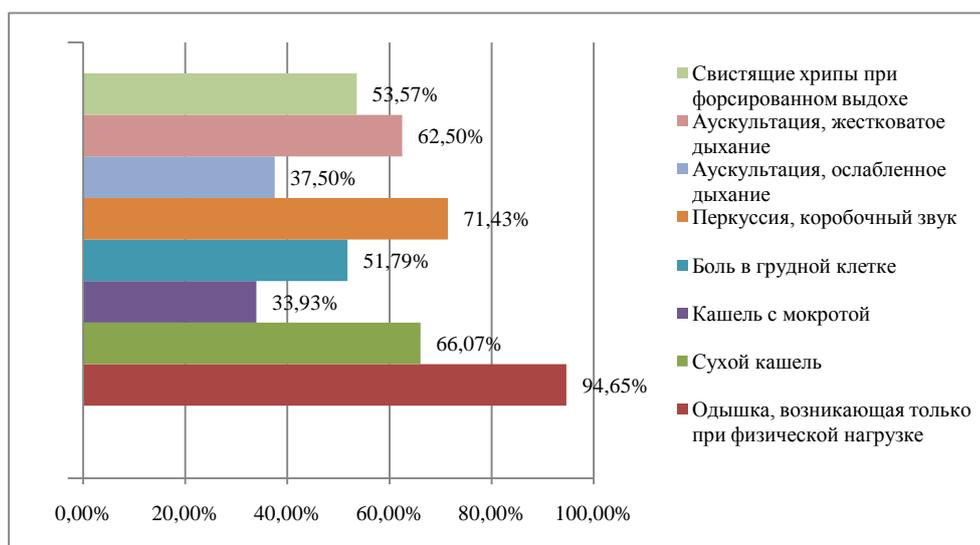


Рисунок 4. Выявляемость клинических признаков в группе больных с силикозом

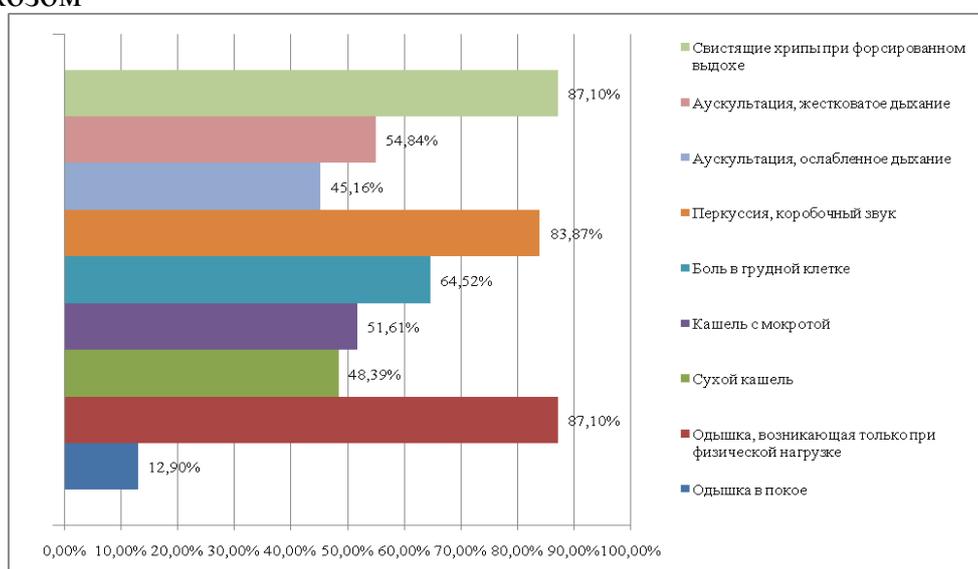


Рисунок 5. Выявляемость клинических признаков в группе больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

При перкуссии коробочный звук определялся в 69,23% при хроническом пылевом бронхите, в 71,43% при силикозе, в 83,87% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Ослабленное дыхание при аускультации выслушивалось в 41,03% при хроническом пылевом бронхите, в 37,5% при силикозе, в 45,16% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Жестковатое дыхание выслушивалось в 11,43% в группе контактных, в 58,97% при хроническом пылевом бронхите, свистящие хрипы в 53,85% при хроническом пылевом бронхите, 53,57% при силикозе, в 87,1% при

пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Таблица 4- Частота встречаемости хронического атрофического ринофаринголарингита при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Группы обследованных	Количество обследованных	Хронический атрофический ринофаринголарингит	
		Абс	%
Контактные	35	8	22,86
Хронический пылевой бронхит	39	21	53,85
Силикоз	56	31	55,35
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	23	74,19

Анализ и сопоставление данных, полученных при осмотре пациентов основных групп врачом оториноларингологом, показал высокую встречаемость в группе контактных, а также при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей хронического атрофического ринофаринголарингита - в 22,86% в группе контактных, в 53,85% при хроническом пылевом бронхите, в 55,35% при силикозе, в 74,19% в группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

По нашему мнению, достаточно высокая встречаемость в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и прежде всего в максимальном проценте при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (в генезе которого ведущее место занимают промышленные аэрозоли обладающие наряду с фиброгенным эффектом выраженным токсическим действием) атрофической патологии верхних дыхательных путей свидетельствует, прежде всего, о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер патологии.

При проведении фибробронхоскопического исследования в группе контактных субатрофические изменения были выявлены только в группе контактных – в 25,71%. Явления очаговой атрофии слизистой бронхов были выявлены в 8,57% в группе контактных, в 12,82% при хроническом пылевом бронхите, в 5,36% при силикозе. Явления диффузной атрофии слизистой бронхов были выявлены в 87,18% при хроническом пылевом бронхите, в

96,64% при силикозе, в 100,0% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов были выявлены при хроническом пылевом бронхите – в 28,21%, при силикозе в 14,29%, при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей в 22,58%.

Таблица 5- Фибробронхоскопическая характеристика хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Группы обследованных	Количество обследованных	Субатрофические изменения		Очаговая атрофия		Диффузная атрофия		Воспалительные изменения	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Контактные	35	9	25,71	3	8,57	-	-	-	-
Хронический пылевой бронхит	39	-	-	5	12,82	34	87,18	11	28,21
Силикоз	56	-	-	3	5,36	53	94,64	8	14,29
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	-	-	-	-	31	100	7	22,58

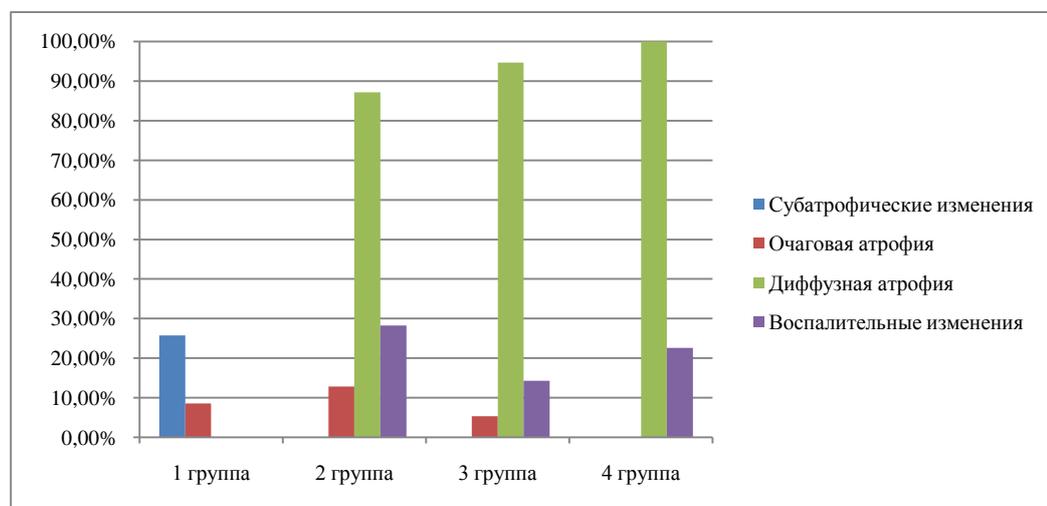


Рисунок 6. Фибробронхоскопическая характеристика хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Выявлено, что распространенность табакокурения среди основных групп обследованных группы контактных, больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей достаточно не высока и не достигает средне-популяционного уровня. Количество курящих выявлено в группе контактных

– 16 человек (45,71%). Среди больных с хроническим пылевым бронхитом курят 16 человек (41,02%). Среди больных силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей число курящих еще меньше – 33, 93% при силикозе, 22,58% - при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Таблица 6 - Распространенность табакокурения при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Группы обследованных	Количество обследованных	Никогда не курили		Курят в настоящее время		Курили ранее	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Контактные	35	15	42,86	16	45,71	4	11,43
Хронический пылевой бронхит	39	17	43,59	16	41,02	6	15,38
Силикоз	56	25	44,64	19	33,93	12	21,43
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	13	41,94	7	22,58	11	35,48

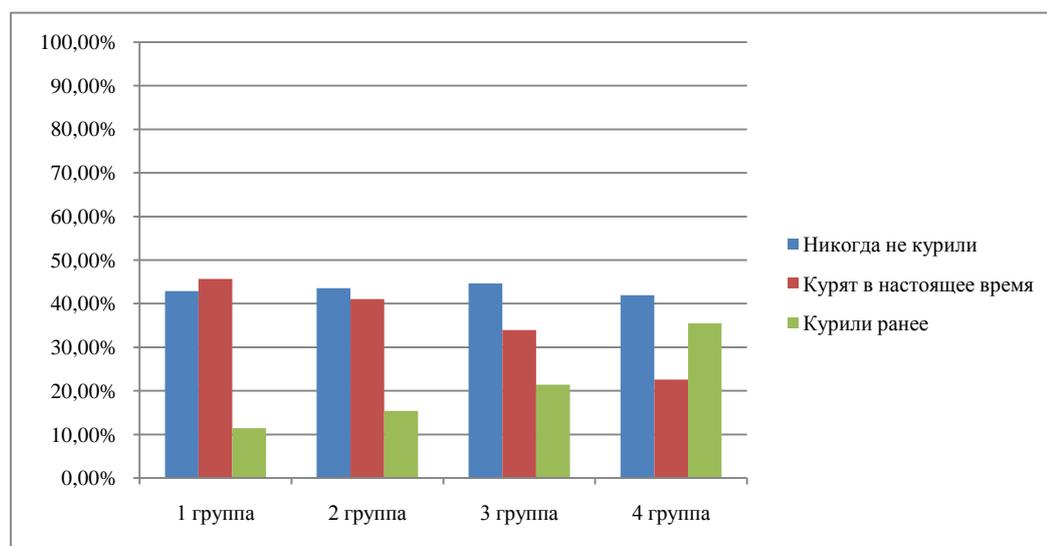


Рисунок 7. Распространенность табакокурения при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

При этом число никогда некуривших колеблется от 42,86% в группе контактных и 43,59% при хроническом пылевом бронхите до 44,64% при силикозе, и 41,94% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Также обращает на себя внимание достаточно высокий процент количества пациентов куривших ранее в группе контактных, при

хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. При этом количество куривших ранее составляя достаточно невысокий процент – 11,43% - в группе контактных, 15,38% - при хроническом пылевом бронхите увеличивается до 21,43% при силикозе и до 35,48% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что развитие и прогрессирование пылевых заболеваний легких в силу утяжеления вентиляционных нарушений, степени выраженности дыхательной и легочно-сердечной недостаточности «заставляют пациента», приводят к физической невозможности продолжения табакокурения и увеличивают количество пациентов бросивших курить (увеличению числа куривших ранее).

Таблица 7 - Выявляемость дыхательной недостаточности при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Группы обследованных	Количество обследованных	Дыхательная недостаточность первой степени		Дыхательная недостаточность второй степени		Дыхательная недостаточность третьей степени	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Контактные	35	-	-	-	-	-	-
Хронический пылевой бронхит	39	16	41,03	22	56,41	1	2,56
Силикоз	56	20	35,71	36	64,29	-	-
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	6	19,35	23	74,19	2	6,45

При оценке выраженности дыхательной недостаточности по А.Г.Дембо установлено, что первая степень дыхательной недостаточности выявлена у 16 человек при хроническом пылевом бронхите (41,03%), у 20 (35,71%) при силикозе, у 6 человек (19,35%) при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Вторая степень дыхательной недостаточности была выявлена у 22 человек (56,41%) при хроническом пылевом бронхите, у 36 человек (64,29%) при силикозе, у 23 человек (74,19%) при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Третья степень дыхательной

недостаточности была выявлена только при хроническом пылевом бронхите (1 человек - 2,56%) и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (2 человека – 6,45%). Эмфизематозные изменения были выявлены у 27 человек (69,23%) при хроническом пылевом бронхите, у 40 пациентов при силикозе (71,43%), у 26 пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (83,87%). При силикозе в 100% выявлен интерстициальный пневмосклероз, при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей у 74,19% обследованных выявлен узелковый пневмосклероз, у 25,81%-интерстициальный пневмосклероз.

При анализе электрокардиографических изменений в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей установлено, что электрическая ось сердца типа S1-S2-S3 встречалась в достаточно малом числе случаев- в 5,13% при хроническом пылевом бронхите, в 3,57% при силикозе, в 19,35% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Горизонтальное положение электрической оси сердца выявлено в 25,71% в группе контактных, в 23,08% при хроническом пылевом бронхите, в 25,0% при силикозе, в 22,58% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Электрическая ось сердца была отклонена влево в 11,43% в группе контактных, в 15,38% при хроническом пылевом бронхите, в 17,68% при силикозе, в 29,03% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Нормальное положение электрической оси сердца определяется в 62,86% в группе контактных, 56,41% при хроническом пылевом бронхите, 53,57% при силикозе, в 29,03% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Замедление хода возбуждения по предсердиям отмечено при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей данные изменения отмечаются в 48,72%, 41,07% и 67,74% соответственно. Изменение формы и величины

зубца Р отмечено при хроническом пылевом бронхите- 33,33%, у больных силикозом - 33,93%, у больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей- в 51,61%. Изменения формы и величины зубца Т обнаружены при хроническом пылевом бронхите (58,97%), силикозе (26,79%), при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (51,61%).

Таблица 8 - Электрокардиографические изменения в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Сопутствующее заболевание	Контактные		Хронический пылевой бронхит		Силикоз		Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Количество обследованных	35		39		56		31	
Эл.ось типа S1-S2-S3	-	-	2	5,13	2	3,57	6	19,35
Горизонтальное положение эл.оси сердца	9	25,71	9	23,08	14	25	7	22,58
Эл.ось сердца отклонена влево	4	11,43	6	15,38	10	17,86	9	29,03
Нормальное положение эл.оси сердца	22	62,86	22	56,41	30	53,57	9	29,03
Изменение формы и величины зубца Р	-	-	13	33,33	19	33,93	16	51,61
Замедление хода возбуждения по предсердиям	-	-	19	48,72	23	41,07	21	67,74
Изменение формы и величины зубца Т	-	-	23	58,97	15	26,79	16	51,61
Синусовая брадикардия	2	5,71	12	30,77	12	21,43	8	25,81
Нарушение AV-проводимости	-	-	-	-	-	-	2	6,45
Неполная блокада левой ножки пучка Гиса	-	-	1	2,56	-	-	2	6,45
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	-	-	5	12,82	6	10,71	6	19,35

Атривентрикулярная проводимость ($PQ > 0,20$) оказалась нарушена только у 2 больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (6,45%). Синусовая брадикардия отмечалась в 5,71% в группе контактных, в 30,77% при хроническом пылевом бронхите, в 21,43% при силикозе, в 25,81% при пневмокониозе от воздействия

высокодисперсных сварочных аэрозолей. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса была выявлена всего у 3 больных (у 1 - 2,56% при хроническом пылевом бронхите, и у 2 - 6,45% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса выявлена в виде неполной блокады в 12,82% при хроническом пылевом бронхите, в 10,71% при силикозе и в 19,35% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Важным является и оценка встречаемости сопутствующей патологии при пылевых заболеваниях легких [Верткин А.Л., Ховасова Н.О., 2013; Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., 2014; Agusti. A., 2007].

Таблица 9 - Встречаемость сопутствующих заболеваний при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Сопутствующее заболевание	Контактные		Хронический пылевой бронхит		Силикоз		Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Количество обследованных	35		39		56		31	
Артериальная гипертензия	5	14,29	8	20,51	12	21,42	17	54,84
Ишемическая болезнь сердца	4	11,43	6	15,38	14	25	11	35,48
Варикозная болезнь нижних конечностей	-	-	2	5,13	5	8,92	3	9,68
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	-	-	3	7,69	6	10,71	5	16,13
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	-	-	2	5,13	7	12,5	5	16,13
Хронический гепатит	-	-	1	2,56	3	5,36	2	6,45
Патология почек	-	-	1	2,56	1	1,78	-	-
Болезни кожи	-	-	2	5,13	1	1,78	2	6,45
Патология опорно-двигательного аппарата	-	-	1	2,56	-	-	3	9,68

Так при анализе встречаемости сопутствующих заболеваний (см. табл.9) в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей установлено, что встречаемость сопутствующих заболеваний не отличается от средне-популяционного уровня и не зависит от формы и степени выраженности патологии.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1 Изучение показателей заболеваемости профессиональными заболеваниями легких в Самарской области и анализ качества периодических медицинских осмотров по данным анкетного опроса

Были проанализированы 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 был 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 (обратившихся самостоятельно в лечебные учреждения по данному поводу) по специально разработанной стандартизированной анкете [Ядов В.А., 2007; Осипов Г.В., 2009]. При разработке и формулировке вопросов анкеты мы использовали как открытые вопросы, подразумевающие свободу в выборе содержания ответа; его формулировки, отражающей неповторимость индивидуального языка, сознания и круга ассоциаций и закрытые вопросы, в которых опрашиваемому предлагались варианты ответа и он должен выбрать один из них [Ядов В.А., 2007].

2.2.2 Рентгенологический метод исследования легких

Рентгенография органов грудной полости проводилась по стандартной методике [Осадчий А.С., 2009; Линденбрaten Л.Д., 2007; Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б., Постникова Л.В., 2013]. В сложных диагностических случаях пациентам проводилась компьютерная томография органов грудной полости (мультисрезовый спиральный КТ-сканер Toshiba Aquilion Multi 32), что давало возможность одновременного получения 32 срезов толщиной 0,5 мм за время полного оборота 0,35 секунд [Басанец А.В., 2007].

2.2.3 Метод компьютерной спирографии

Исследование внешнего функции дыхания осуществлялось утром, натощак, в условиях относительного покоя (сидя) с использованием носового зажима на компьютерном спирографе “Care Fusion” компании MicroLab UK

(Великобритания), который функционирует по принципу автоматической калибровки и выбора лучших результатов из трех попыток теста [Бачинский О.Н., 2011; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Burge, P.S., 1999]. После инструктажа и обучения дыхательному маневру обследуемый делал вдох до уровня общей емкости легких и максимальный выдох до уровня остаточного объема.

Проводилось измерение скоростных показателей выдоха: форсированной жизненной емкости легких (FVC), абсолютного (FEV1) и относительного (FEV1/FVC) объема форсированного выдоха в течении первой секунды, пиковой скорости выдоха (PEF), скорости потока при форсированном выдохе при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких (MEF25%VC), скорости потока при форсированном выдохе при остатке 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких (MEF50%VC и MEF75%VC), также проводилась запись и оценка кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Полученные показатели форсированного выдоха выражали в процентах к должным величинам, что значительно упрощает сравнение различных групп обследуемых, исключая из процедуры стандартизацию по возрасту, весу, росту и полу [Canadian Thoracic Society recommendation for management of chronic obstructive pulmonary disease, 2008]. Методом форсированных осцилляций определялось вязкостное дыхательное сопротивление (Rfo) – комплексный показатель бронхиальной обструкции, не зависящий от возможного влияния со стороны пациента [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015].

2.2.4 Метод фибробронхоскопии

Фибробронхоскопическое исследование проводилось при помощи фибробронхоскопа FB-3С “Olympus” (Япония) под местной анестезией (2%-й раствор лидокаина), изменения оценивались согласно рекомендациям общепринятым рекомендациям В.А.Герасина и М.Л.Штейнера [Герасин В.А., 1981; Штейнер М.Л., 2012].

2.2.5 Метод электрокардиографического исследования

Электрокардиографическое исследование проводилось в 12 стандартных отведениях на аппарате Schiller AT-1, Cardiovit (Швейцария) с

описанием результатов по стандартному протоколу [Давыдкин И.Л., Щукин Ю.В. 2013].

2.2.6 Метод эхокардиографического исследования

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ALOKA-1700SSD с использованием электронных мультимодальных датчиков с частотой ультразвука 2,5-4,0 мГц в М и В доплеровских режимах [Poerner T.C., Goebel B., Unglaub P. et al., 2003; Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr. et al., 2003; Somaratne J.B., Whalley G.A., Gamble G.D., Doughty R.N., 2007; Шиллер Н., Осипов М.А., 1993]. Правильность положения ультразвукового луча определяли по синхронному двумерному изображению [Фатенкова Е.С., 2011; Авдеева М.В., 2012; Бадейникова К.К., с соавт., 2014; Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J. et al., 2002; Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al., 2009].

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и предсердием с учетом давления в правом предсердии [Давыдкин И.Л., Щукин Ю.В., 2013; Беленков Ю.Н., Оганов Р.В., 2015]. Определяли толщину передней стенки правого желудочка, диаметр легочной артерии, максимальную скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ПЖ (Е, м/с), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ (А, м/с). Определяли показатели, отражающие сократительную способность левого желудочка (УО, МО, ФВ, ФУ).

2.2.7 Методы исследования гуморальных факторов иммунитета, элиминационных механизмов, цитокинового профиля, факторов роста

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и ФГБНУ «Государственный научный центр - Институт иммунологии» ФМБА России [Хаитов Р.М., 2001], а также рекомендаций изложенных в «Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» (под редакцией академика РАН Н.Ф.Измерова, профессора А.Ю.Бушманова, профессора И.В.Бухтиярова, утверждены президиумом

Ассоциации врачей и специалистов по медицине труда 26 июня 2014 года), рекомендаций Национального руководства «Профессиональные заболевания органов дыхания» (под редакцией академика РАН Н.Ф.Измерова, академика РАН А.Г.Чучалина, под эгидой ассоциации медицинских обществ по качеству, 2015).

Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия) [Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F., 1965; Barnes, P.J., 2000; Вис М., 2001; Beutler В., 2004; Кузьмина Л.П. с соавт., 2013]. Гемолитическая активность комплемента СН50 и уровень миелопероксидазы определялась при помощи стандартных реакций. Определение уровней цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ , общего IgE и фибронектина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008] с применением наборов и реагентов (ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika»). Для исследования содержания в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF2) использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа при помощи набора реагентов фирмы «eBioscience». Подсчет результатов оптической плотности производился с помощью многоканального спектрофотометра “Dunattech MR 5000” (США), длина волны - 450 нанометров.

Во время исследования были соблюдены всевозможные меры предосторожности, которые необходимы при работе с потенциально опасным материалом инфекционной природы. Для проведения анализа использовались чистая мерная посуда и автоматические пипетки с погрешностью измерения объемов не более 5%. Для определения концентрации цитокинов использовались образцы, хранившиеся в течение не более трех месяцев при температуре минус 20 \pm 3 $^{\circ}$ С. Перед исследованием необходимые реагенты и биоматериалы, после извлечения из холодильника, прогревались до комнатной температуры (18-25 $^{\circ}$ С). Повторные циклы

заморозки после оттаивания биоматериалов исключались. При наличии гемолиза в пробирке образцы выбраковывались.

2.2.8 Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи современных статистических методов, используемых в медико-биологических исследованиях и, включавших в себя, дескриптивную статистику, а также дисперсионный, дискриминантный, корреляционный (методом Спирмена) и кластерный анализ [Айвазян С.А., Мхитарян В.С., 1998; Реброва О.Ю., 2005; Боровиков В.П., Боровиков И.П., 2006; Лоули Д., Максвелл А., 2012; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012; Филатов Е., 2012; Сдвижков О.А., 2014; Сидняев Н.И., 2015; Леонов В.П., 2016; Altman D.G., 1991; Motulsky H., 1995; Gardner M.J. et al., 1999].

Рассчитывались следующие показатели: среднее арифметическое значение (\bar{X}), среднее квадратичное отклонение среднего арифметического значения (S), ошибка среднего (s). Для определения достоверности различий между показателями нами проведен дисперсионный анализ. В связи с тем, что характер распределения значений каждого из анализируемых параметров не проводился, нами были использованы непараметрические методы сравнения трех и более независимых групп (метод Краскела – Уоллиса и медианный тест). Суть анализа заключается в подтверждении или отклонении нулевой гипотезы, говорящей о том, что все сравниваемые группы принадлежат одной генеральной совокупности. При значении показателя $p > 0,05$ нулевую гипотезу не отвергают – то есть группы получены из одной генеральной совокупности. При значении показателя $p < 0,05$ нулевую гипотезу отвергают и принимают альтернативную о том, что группы получены из разных генеральных совокупностей. Для определения достоверности различий признаков в отдельных группах проведен анализ при помощи непараметрического метода U-критерия Манн-Уитни. Достоверными считаются различия при показателе $p < 0,05$.

Дискриминантный анализ является одним из методов многомерного регрессионного анализа. Целью дискриминантного анализа является разделение совокупности объектов на однородные группы, либо отнесение

каждого из заданного множества объектов к одному из заранее известных классов некоторым оптимальным способом. Под оптимальным способом понимается либо минимум математического ожидания потерь, либо минимум вероятности ложной классификации. Этот вид анализа является многомерным, так как измеряются несколько параметров объекта.

Предположим, что класс j идентифицируется ρ -мерной нормальной генеральной совокупностью с вектором средних значений a_j и ковариационной матрицей Σ (общей для всех классов), $j=1,2,\dots,k$. Наблюдение X_v относится к классу с номером j_0 тогда и только тогда, когда:

$$\frac{f_{j_0}(X_v)}{f_j(X_v)} \geq \frac{p_j}{p_{j_0}}$$

для всех $j = 1,2,\dots,k$,

Если классов всего два ($k = 2$) и априорные вероятности одинаковы ($p_1=p_2=0,5$), то наблюдение X_v следует отнести к 1 - му классу лишь в том случае, когда

$$\left[X_v - \frac{1}{2}(\hat{a}_1 + \hat{a}_2) \right] \hat{\Sigma}^{-1}(\hat{a}_1 - \hat{a}_2) \geq 0,$$

и ко 2-му классу во всех остальных случаях.

Независимые переменные с наибольшими стандартизованными коэффициентами регрессии дают наибольший вклад в предсказание принадлежности объекта к группе. В прикладной статистике применяются два общих метода дискриминантного анализа: стандартный и пошаговый (включения и исключения). В результате подобного анализа мы получаем классификационную функцию, позволяющую вычислить классификационные значения для вновь наблюдаемых случаев и отнести их к тому или другому классу.

При этом нужно принять во внимание, что дискриминантная модель работает лишь тогда, когда наблюдаемые величины имеют нормальное распределение, а выборка является однородной. Поэтому перед построением дискриминантной модели всегда производили проверку выборки на нормальность и однородность.

Математическая обработка данных проведена 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), занимающих лидирующее положение среди средств статистической обработки медико-биологических данных (многомерная статистика) [Реброва О.Ю., 2014]. Исходные данные в системе «Statistica 7,0» организованы в виде электронной таблицы, которая состоит из столбцов и строк, имеющих разные смысловые значения. В качестве переменных (столбцы таблицы) выступают исследуемые величины, а строки таблицы содержат те значения, которые принимают переменные в отдельных измерениях. Выбор данной программы определялся широким спектром аналитических средств, высокой точностью расчетов и четкой графикой.

Обработка данных с использованием кластерного анализа, позволила объединить признаки в группы, идентичные понятию заболевания, выявить связи между признаками и с учетом этого построить математические модели выявленных заболеваний. Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ.

Риск развития заболевания оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio, OR) по формуле:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

где a и b – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди больных; c и d – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди здоровых.

В случае, когда один из параметров был равен 0, показатель OR вычислялся по формуле: $[(2a+1) \times (2d+1)] / [(2b+1) \times (2c+1)]$.

$OR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию («фактор риска»), $OR < 1$ – как отрицательную ассоциацию («протективный фактор»), $OR = 1$ считали отсутствием ассоциации. Границы 95% доверительного интервала для отношения шансов определяли по формулам:

верхняя граница: $\exp [\ln (OR) + 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]$;

нижняя граница: $\exp [\ln (OR) - 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]$.

Степень профессионального риска оценивалась посредством расчета

относительного риска – RR (relative risk), его этиологической доли (EF). Величина RR показывает, во сколько раз больше имеется риск развития заболевания в случае наличия у человека данного профессионального фактора риска, чем при его отсутствии. $RR = I_e / I_i$, где I_e - заболеваемость среди лиц, подвергавшихся воздействию профессиональных факторов риска, I_i - заболеваемость среди лиц, не подвергавшихся воздействию факторов риска [Власов В.В., 2001; Никифорова Г.А., 2002; Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998].

Этиологическая доля относительного риска в развитии заболевания определялась по формуле $EF = (RR - 1) / RR \times 100$, где EF - этиологическая доля (фракция), RR - относительный риск. Этот показатель определяет долю заболеваемости в популяции, обусловленную воздействием фактора риска и позволяет оценить степень обусловленности заболевания данным фактором.

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]. Для расчета показателей использовались специализированные компьютерные программы.

ГЛАВА 3. Изучение заболеваемости профессиональными заболеваниями легких в Самарской области, данные анализа качества периодических медицинских осмотров по данным анкетного опроса и оценка профессионального риска

Несомненный интерес представляет анализ статистических показателей выявляемости профессиональных заболеваний легких как в Российской Федерации в целом, так и в Самарской области за последние годы, позволяющий как выявить статистические закономерности профессиональной заболеваемости, так и определить возможные недостатки диагностики и наметить пути профилактики [Березин И.И., Никифорова Г.А., 2013; Попова А.Ю., 2015].

Таблица 10- Выявляемость профессиональных заболеваний органов дыхания по данным отделения профпатологии

Год наблюдения	Количество первичных случаев (всего)	В том числе профессиональные заболевания органов дыхания
2011	378	74 (19,57%)
2012	354	69 (19,49%)
2013	363	61 (16,80%)
2014	452	88 (19,46%)
2015	364	53 (15,31%)

Нами проведен статистический анализ установленных диагнозов профессиональных заболеваний легких в отделении профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» за 2011-2015 годы, а также анкетный опрос больных с впервые установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких по специально-разработанной анкете. В анкету были включены вопросы, позволяющие оценить качество и своевременность диагностики профессиональных заболеваний легких в условиях амбулаторно-поликлинического звена, при проведении периодических медицинских осмотров.

Диагноз профессиональных заболеваний легких в условиях отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» устанавливался на основании современных критериев диагностики данных заболеваний с

учетом требований Приказа №417н МЗ и СР РФ 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», данных комплексного клинического, функционального, рентгенологического, фибробронхоскопического и лабораторного обследования

Установлено, что профессиональные (прежде всего пылевые) 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.

Таблица 11 - Выявляемость профессиональных заболеваний органов дыхания по данным отделения профпатологии

	2011		2012		2013		2014		2015	
	Абс	%								
Выявлено профессиональных заболеваний органов дыхания по Самарской области										
Направлено	144	100	127	100	130	100	168	100	137	100
Не выявлено признаков бронхолегочного заболевания	67	46,52	56	44,09	58	44,62	73	43,45	78	56,93
Выявлено бронхолегочное заболевание, не связанное с профессией	3	2,08	2	1,57	11	7	7	4,14	6	4,38
Установлен диагноз профессионального заболевания органов дыхания	74	51,39	69	54,33	61	46,92	88	52,38	53	38,69

При этом следует обратить внимание, что не всем работникам промышленных и сельско-хозяйственных предприятий, поступивших в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО

«Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией был установлен профессиональный диагноз. Процент положительного решения экспертных вопросов и установления профессионального бронхолегочного заболевания составил 51,39% в 2011 году, 54,33% в 2012 году, 49,69% в 2013 году, 52,38% в 2014 году и 38,69% в 2015 году.

Таблица 12 - Структура профессиональных заболеваний органов дыхания в Самарской области по способу выявления

	2011		2012		2013		2014		2015	
	Абс	%								
Выявлено профессиональных заболеваний органов дыхания по Самарской области										
Всего	74	100	69	100	61	100	88	100	53	100
Выявлено при ПМО	43	58,11	49	71,01	34	55,74	50	56,82	31	58,49
Выявлено при обращении	31	41,89	20	28,99	27	44,26	38	43,18	22	41,51

Остальные случаи- диагноз заболевания бронхолегочной системы не подтвержден, или заболевание бронхолегочной системы после проведения обследования и врачебно-экспертной комиссии признано не связанным с профессией. Анализ же медицинской документации и анкетный опрос лиц с первично установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких показал, что среди этих больных число лиц направленных в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией после проведения периодического медицинского осмотра (подозрение на профессиональное заболевание 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.

Остальные случаи профессиональных заболеваний легких не были первично выявлены в ходе проведения периодических медицинских осмотров и были диагностированы при самостоятельном целенаправленном обращении пациентов в лечебные учреждения города Самары и Самарской области, что свидетельствует о недостаточно высоком качестве проводимых периодических медицинских осмотров работающих.

Проведенный анкетный опрос пациентов с установленным в отделении профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» диагнозом профессионального заболевания легких у которых данное заболевание было выявлено при самостоятельном целенаправленном обращении в лечебные учреждения города Самары и Самарской области и не было выявлено в ходе последнего перед обращением периодического медицинского осмотра дополнительно подтвердил недостаточно высокое качество проводимых периодических медицинских осмотров.

Согласно данным анкетного опроса среди пациентов с установленным профессиональным заболеванием легких первично самостоятельно обратившихся в лечебные учреждения был достаточно высок процент лиц у которых в ходе проведенного последнего медицинского осмотра не проводилось исследование функции внешнего дыхания: процент таких лиц, согласно данным анкетного опроса, составил 38,70% в 2011 год, 35,0% в 2012 году, 51,85% в 2013 году, 55,26% в 2014 году, 40,90% в 2015 году.

Также среди данной категории больных выявлена значительная доля лиц, которым в ходе последнего медицинского осмотра не проводилась крупнокадровая флюорография: 29,03% в 2011 году, 25,0% в 2012 году, 18,52% в 2013 году, 18,42% в 2014 году, 22,73% в 2015 году. Также, согласно данным анкетного опроса, существенным недостатком медицинских осмотров явилось отсутствие осмотра врача-терапевта (и/или врача-профпатолога): на такой недостаток указали 6,45% больных в 2011 году, 8,52% в 2013 году, 15,79% в 2014 году, 22,22% в 2015 году. Также значителен процент пациентов при анкетном опросе указал на то, что при проведении последнего периодического медицинского осмотра им не проводилась

аускультация: 25,81% в 2011 году, 40,00% в 2012 году, 11,11% в 2013 году, 10,53% в 2014 году, 9,09% в 2015 году.

Таблица 13- Возможные причины не выявления профессиональных заболеваний органов дыхания при периодических медицинских осмотрах (по данным анкетного опроса больных)

	2011		2012		2013		2014		2015	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Выявлено профессиональных заболеваний органов дыхания по Самарской области										
Выявлено при обращении	31	100	20	100	27	100	38	100	22	100
Из них при последнем периодическом медицинском осмотре:										
-не проводилось исследование ФВД	12	38,70	7	35,0	14	51,85	21	55,26	9	40,90
-не проводилась флюорография	9	29,03	5	25,0	5	18,52	7	18,42	5	22,73
-не проводился осмотр терапевта (профпатолога)	2	6,45	-	-	5	18,52	6	15,79	6	27,27
-не проводилась аускультация легких	8	25,81	8	40,0	3	11,11	4	10,53	2	9,09

Все это говорит о существенных недостатках, существующих при проведении периодических медицинских осмотров у работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями, что снижает качество ранней диагностики пылевых заболеваний легких в условиях амбулаторно-поликлинического звена, не позволяет прогнозировать их течение и своевременно назначать лечебно-профилактические мероприятия.

При проведении углубленных периодических медицинских осмотров проведено обследование 304 человека 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 согласно Р2.2.2006-05 «Руководства по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г.), Работающие в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей были представлены работниками Балашейского ГОК (ОАО «Балашейские пески»), ОАО «Арконик- Самарский металлургический завод», Сокского карьера (ОАО «Сокское курьероуправление»), ОАО «Кузнецов», ОАО «ЦСКБ-Прогресс», ОАО «Волгоцеммаш», ОАО «Газпромтрансгаз Самара», ОАО «Самаранефтегаз» (профессии - бурильщик, дробильщик, машинист экскаватора, машинист бульдозера, обрубщик, полировщик, шихтовщик, земледел, формовщик, сушильщик, газосварщик). Группу сравнения составили 120 человек, работников тех же предприятий а также доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», не имевшие в процессе работы контакта с изучаемыми профессиональными вредностями. Группы обследованных были сопоставимы по возрасту ($49,12 \pm 4,2$) и стажу работы во вредных условиях труда ($17,45 \pm 3,18$). Во все группы обследованных вошли только мужчины. Для оценки профессионального риска проводилась оценка риска развития болезней органов дыхания у работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей производилась с помощью отношения шансов (odds ratio, OR), степень профессионального риска развития заболевания оценивалась посредством расчета относительного риска – RR (relative risk), его этиологической доли (EF). Согласно руководства Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно - методические основы, принципы и критерии оценки» (2004) проводилась оценка профессионального риска развития болезней органов дыхания у работающих в контакте 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 этом в структуре выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания преобладает силикоз (40 человек, 72,73% от числа выявленных болезней органов дыхания), хронический пылевой бронхит выявлен у 15 человек (27,27% от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания). В группе сравнения среди 120 человек болезни органов дыхания (хронический бронхит) выявлены у 20% (24 человека).

Таблица 14 - Распространенность заболеваний органов дыхания, среди работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей

Производственный фактор	Всего	Пылевые заболевания органов дыхания		Силикоз		Пневмокониоз		Хронический пылевой бронхит	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%		
ПФА, высокофиброгенные (содержание свободной двуокиси кремния более 10%), ПДК 1-2 мг/м ³	130	55	42,31	40	72,73	-	-	15	27,27
ПФА, умереннофиброгенные (содержание свободной двуокиси кремния 2-10%), ПДК 4-6 мг/м ³	90	29	32,22	-	-	9	31,03	20	68,96
ПФА, высокодисперсные сварочные аэрозоли, ПДК 4-6 мг/м ³	84	34	40,47	-	-	20	58,82	14	41,18

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 этом в структуре выявленных заболеваний органов дыхания преобладает хронический пылевой бронхит (20 человек, $68,96\%$ от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания), пневмокониоз выявлен у меньшего числа обследованных (9 человек, $31,03\%$ от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания).

Таблица 15- Отношение шансов развития заболеваний органов дыхания при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей (OR)

Показатели	ПФА, высокофиброгенные (n=130)	ПФА, умереннофиброгенные (n=90)	ПФА, высокодисперсные сварочные аэрозоли (n=84)	ПФА, общая группа
Шанс найти фактор риска в основной группе	2,292	1,208	1,417	4,917
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,781	0,635	0,521	1,938
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)	1,664	1,014	1,457	1,534
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	5,170	3,567	5,079	4,198

Таблица 16 - Относительный риск развития заболеваний органов дыхания у работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями (RR)

Показатель	ПФА, высокофиброгенные (n=130)	ПФА, умереннофиброгенные (n=90)	ПФА, высокодисперсные сварочные аэрозоли (n=84)	ПФА, общая группа
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)	1.403	1.010	1.301	1.321
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.188	2.569	3.148	2.851
Этиологическая фракция относительного риска (EF)	52,72%	37,93%	50,59%	48,48%

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), при этом в структуре выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания на первом месте стоит пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (20 человек, 58,82% от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания), хронический пылевой бронхит выявлен у меньшего числа обследованных (14 человек, 41,18% от числа выявленных пылевых болезней органов дыхания). В общей выборке, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и обследованных в ходе углубленного периодического медицинского осмотра профессиональные заболевания органов дыхания выявлены в 38,82% случаев (у 118 человек из 304 обследованных), что в 1,94 раза выше, чем распространенность заболеваний органов дыхания в группе сравнения (относительный риск $RR=1,941$, $EF=48,48\%$, 95% CI 1,321-2,851; отношение шансов $OR=2,538$, 95% CI 1,534-4,198). Таким образом, полученные данные говорят о высоком профессиональном риске развития профессиональных заболеваний легких при длительном производственном контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, высокодисперсными сварочными аэрозолями и о средней силе профессионального риска при работе с промышленными фиброгенными аэрозолями умереннофиброгенного действия характера. Оценка профессиональных рисков развития профессиональных заболеваний органов дыхания 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.

ГЛАВА 4. Системная оценка состояния функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем в профессиональной пульмонологии является вопрос поздней постановки диагноза при пылевых заболеваниях легких [Лепко Е.Е., Денисова Е.А., Серебряков П.В., 2013; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]. Следствием же поздней диагностики пылевых заболеваний легких является прогрессирование вентиляционных нарушений вследствие рестриктивных и обструктивных механизмов, развитие хронического легочного сердца с его последующей декомпенсацией, отсроченная фармакотерапия [Никифорова Г.А., 2002; Калинина О.А., Абраматец Е.А., 2012; Орлова Г.П., 2015; Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J., 2008]. При этом важное значение в ранней диагностике пылевых заболеваний легких отдается современным методам изучения функции внешнего дыхания, к которым по полному праву относится метод компьютерной спирографии, позволяющий диагностировать заболевания легких у стажированных рабочих, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями на ранних стадиях развития патологического процесса и прогнозировать их течение.

Изучение внешнего дыхания проводилось на компьютерном спирографе “Care Fusion” компании MicroLab UK (Великобритания) (табл.15-20).

Таблица 17 - Дескриптивный анализ показателей функции внешнего дыхания в группе контактных (первая группа, n=35)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
FVC	94,38	93,27	95,73	82	98	2,82	0,52
FEV1	93,70	92,53	94,87	79	94	2,99	0,54
FEV1/FVC	89,12	88,08	90,16	78	97	3,51	0,61
PEF	91,63	89,51	93,75	86	98	2,98	0,72
MEF25%VC	84,14	82,00	86,28	81	91	3,32	0,61
MEF50%VC	84,48	83,50	85,46	71	94	4,12	0,82
MEF75%VC	86,11	83,12	89,10	75	95	3,98	0,88
Rfo	101,11	99,00	103,22	97	106	4,17	0,79

В ходе проведенных нами исследований установлено, что уже в группе контактных отмечается достоверное снижение таких показателей, как объём форсированного выдоха в течении первой секунды - FEV1 ($p<0,01$),

модифицированный индекс Тиффно - FEV1/FVC ($p < 0,05$), а так же показателей MEF25%VC- скорости потока при форсированном выдохе при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,05$), MEF50%VC- скорости потока при форсированном выдохе при остатке 50% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,05$), и MEF75%VC - скорости потока при форсированном выдохе при остатке 75% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,05$).

Таблица 18- Дескриптивный анализ показателей функции внешнего дыхания при хроническом пылевом бронхите (вторая группа, n=39).

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
FVC	89,26	87,75	90,77	82	96	4,63	0,74
FEV1	74,56	72,68	76,44	60	82	5,81	0,93
FEV1/FVC	76,62	74,71	78,53	73	81	2,80	0,45
PEF	73,95	71,95	76,00	60	80	6,49	1,04
MEF25%VC	74,95	73,44	76,46	60	82	4,64	0,74
MEF50%VC	73,87	72,58	75,16	68	82	3,99	0,64
MEF75%VC	75,18	73,77	76,59	75	81	4,36	0,70
Rfo	106,15	104,67	107,64	99	115	4,59	0,73

Таблица 19 - Дескриптивный анализ показателей функции внешнего дыхания при силикозе (третья группа, n=56)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
FVC	73,88	72,67	75,08	66	81	4,49	0,60
FEV1	60,32	59,49	61,15	54	67	3,09	0,41
FEV1/FVC	64,45	63,24	65,66	50	70	4,52	0,60
PEF	59,07	58,38	59,76	55	65	2,57	0,34
MEF25%VC	60,61	59,91	61,31	55	66	2,61	0,35
MEF50%VC	64,98	63,98	65,98	57	71	3,73	0,50
MEF75%VC	65,20	64,12	66,28	57	73	4,03	0,54
Rfo	106,21	105,48	106,95	100	112	2,75	0,37

Таблица 20- Дескриптивный анализ показателей функции внешнего дыхания при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (четвертая группа, n=31)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
FVC	62,68	61,09	64,26	55	75	4,32	0,78
FEV1	40,13	39,22	41,04	36	46	2,49	0,45
FEV1/FVC	56,97	55,72	58,21	52	64	3,39	0,61
PEF	51,39	47,99	54,79	5	60	9,27	1,67
MEF25%VC	48,74	47,59	49,90	44	56	3,15	0,57
MEF50%VC	51,00	49,65	52,35	45	60	3,68	0,66
MEF75%VC	55,26	53,47	57,05	46	65	4,89	0,88
Rfo	111,16	109,81	112,51	100	118	3,67	0,66

Таблица 21- Дескриптивный анализ показателей функции внешнего дыхания в контрольной группе (пятая группа, n=60)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
FVC	107,72	106,82	108,61	100	114	3,47	0,45
FEV1	107,22	106,30	108,14	97	114	3,56	0,46
FEV1/FVC	106,10	105,29	106,91	99	112	3,12	0,40
PEF	106,30	105,51	107,09	100	112	3,06	0,40
MEF25% VC	106,83	105,93	107,74	99	115	3,50	0,45
MEF50% VC	106,83	105,92	107,75	99	112	3,55	0,46
MEF75% VC	106,93	106,12	107,75	99	112	3,17	0,41
Rfo	82,32	81,67	82,97	77	88	2,52	0,33

Таблица 22- Достоверность различий показателей функции внешнего дыхания между пациентами исследуемых групп по U-критерию Манн-Уитни

Группы	1-2 значение p	1-3 значение p	1-4 значение p	1-5 значение p	2-3 значение p
FVC	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
FEV1	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
FEV1/FVC	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
PEF	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
MEF25% VC	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
MEF50% VC	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05
MEF75% VC	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Rfo	>0,05	<0,05	<0,001	<0,05	>0,05
Группы	2-4 значение p	2-5 значение p	3-4 значение p	3-5 значение p	4-5 значение p
FVC	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
FEV1	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
FEV1/FVC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
PEF	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
MEF25% VC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
MEF50% VC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
MEF75% VC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Rfo	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001

Показатель вязкостного дыхательного сопротивления (Rfo), комплексный показатель, отражающий выраженность бронхиальной обструкции был достоверно увеличен в группе контактных ($p < 0,05$). Форсированная жизненная емкость легких - FVC и пиковая скорость выдоха - PEF, также были снижены в группе контактных сравнению с группой контроля, но изменения этих показателей не были достоверны ($p > 0,05$). При хроническом пылевом бронхите выявлено снижение форсированной жизненной емкости легких, ($p < 0,05$), объема форсированного выдоха в течении первой секунды, ($p < 0,01$), модифицированного индекса Тиффно ($p < 0,01$), пиковой скорости выдоха, скорости форсированного выдоха при остатке 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,01$), повышение вязкостного дыхательного сопротивления ($p < 0,01$).

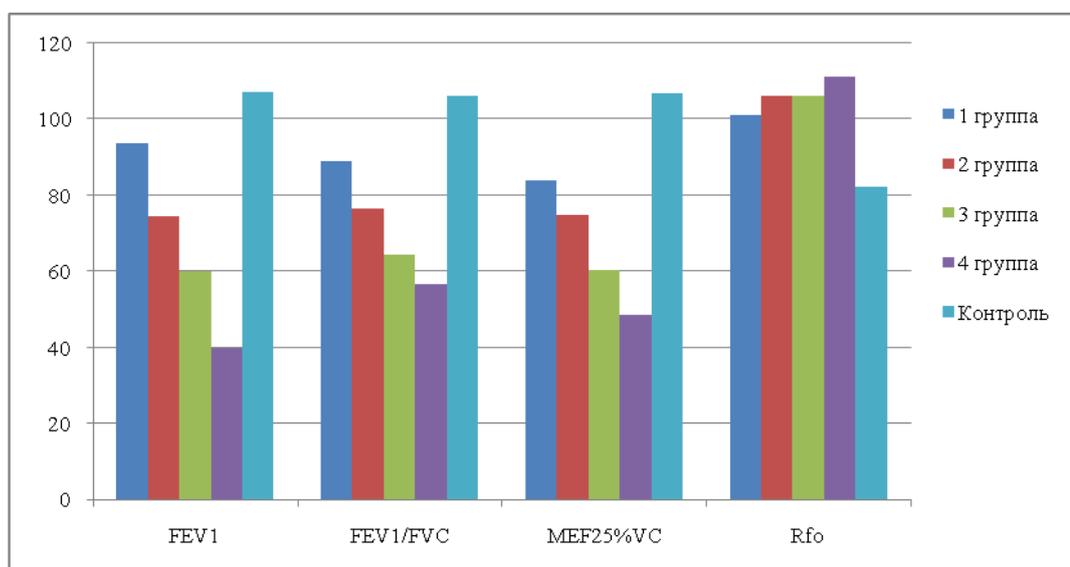


Рисунок 8. Показатели форсированного выдоха и вязкостное дыхательное сопротивление при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей в % от должных величин

При этом при анализе межгруппового различия при переходе от группы контактных к хроническому пылевому бронхиту достоверно уменьшаются только объем форсированного выдоха в течении первой секунды ($p < 0,01$), пиковая скорость выдоха ($p < 0,05$), скорость форсированного выдоха при остатке 50% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать их изменения, как критерии оценки прогрессирования патологического процесса, обструктивных изменений при пылевых заболеваниях легких. При силикозе отмечается снижение форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,001$), объема форсированного выдоха в течении первой секунды ($p < 0,001$), модифицированного индекса Тиффно ($p < 0,001$), пиковой скорости выдоха, скорости выдоха при остатке 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,001$), повышение вязкостного дыхательного сопротивления ($p < 0,001$).

Нашим исследованием установлено, что для больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей характерно выраженное снижение форсированной жизненной емкости легких - FVC ($p < 0,001$), объема форсированного выдоха в течение первой секунды - FEV1 ($p < 0,001$), модифицированного индекса Тиффно - FEV1%VC ($p < 0,001$),

пиковой скорости выдоха - PEF, скорости форсированного выдоха при остатке 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,001$, для каждого из показателей), повышение вязкостного дыхательного сопротивления - Rfo ($p < 0,001$)- комплексного показателя, отражающего бронхиальную обструкцию при пылевых заболеваниях легких. При этом данные показатели достоверно снижены не только по сравнению с контрольной группой (достоверности указаны выше), но и по сравнению со значениями данных показателей в третьей группе – группе больных с силикозом ($p < 0,01$, для всех сравниваемых показателей внешнего дыхания).

Таблица 23- Типы кривой поток-объем форсированного выдоха выявляемые при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Группа	Тип кривой									
	Нормальная		Характерная для начальной обструкции мелких бронхов		Рестриктивный тип		Обструктивный тип		Подобная таковым при ХНЗЛ	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Контактные	-	-	34	97,14	-	-	1	2,86	-	-
Хронический пылевой бронхит	-	-	2	5,13	10	25,64	26	66,67	1	2,56
Силикоз	-	-	7	12,50	41	73,21	6	10,71	2	3,57
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	-	-	-	-	-	64,51	11	35,48	-	-
Контрольная группа	60	100	-	-	-	-	-	-	-	-

При анализе типа кривых «поток-объем» форсированного выдоха (табл. 23), регистрируемых в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, при пневмокониозах (силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) установлено, что для каждой нозологической формы пылевых заболеваний легких и для группы контактных установлено преобладание того или иного типа (или нескольких типов) кривой «поток-объем форсированного выдоха». Так в группе контактных у 34 человек (97,14%) тип регистрируемой кривой был характерен для начальной обструкции мелких бронхов, у 1 человека (2,86%)

– определялся обструктивный тип кривой.

При хроническом пылевом бронхите типы кривых распределились следующим образом: у 26 пациентов наблюдался обструктивный тип кривой, что составило 66,67% от общего числа исследуемых данной группы, у 10 пациентов (25,64%) выявлялся рестриктивный тип кривой, у 2 пациентов (5,13%) тип прямой был характерен для начальной обструкции мелких бронхов, у 1 пациента (2,56%) тип кривой был подобен таковым при хронических неспецифических заболеваниях легких. В группе пациентов с силикозом у большего числа обследуемых был выявлен рестриктивный вид кривой- 41 человек (73,21%), у 7 пациентов (12,50%) тип кривой оказался характерным для начальной обструкции мелких бронхов, у 6 пациентов (10,71%) определялся обструктивный тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха, и у 2 пациентов (3,57%) был определен тип кривой, характерный для хронических неспецифических заболеваний легких. В группе больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей у 20 пациентов (64,51%) определялся рестриктивный тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха и у 11 пациентов (35,48%) определялся обструктивный тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха. В контрольной группе у всех исследованных (60 человек) был нормальный тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха.

Таким образом, видно, что для группы контактных (стажированных рабочих, имевших длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями), характерен тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха, соответствующий начальной обструкции мелких бронхов, для хронического пылевого бронхита - тип, характерный для постоянной обструкции крупных дыхательных путей, для больных силикозом более характерен рестриктивный тип кривой «поток – объем» форсированного выдоха. У больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей в достаточно большом проценте случаев -64,51%, определялись рестриктивный тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха (характерный для всех видов пневмокониозов) и

обструктивный тип кривой «поток-объем» форсированного выдоха - 35,48%, что можно связать с раздражающим действием высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих аэрозоли металлов и формированием ответной реакции в виде развития явлений бронхиальной обструкции (бронхиального спазма).

Таким образом, проведенное нами методом компьютерной спирографии исследование дыхательной функции легких при различных формах пылевых заболеваний легких показало наиболее значимое постепенное достоверное снижение абсолютного и относительного объема форсированного выдоха в течение первой секунды, скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких, повышение вязкостного дыхательного сопротивления, что может быть использовано в качестве диагностических, а также прогностических признаков прогрессирования бронхиальной обструкции.

ГЛАВА 5. Системная оценка центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда при пылевых заболеваниях легких

Наиболее серьезным осложнением при пылевых заболеваниях легких, наряду с развитием и прогрессированием дыхательной недостаточности, является развитие гипертензии малого круга кровообращения, сопровождающееся ремоделированием миокарда, развитием хронического легочного сердца [Нененко О.И., 2013; Нисковская О.А., 2009; Панев Н.И. с соавт., 2014].

Эхокардиографическое исследование выполнено на аппарате АЛОКА-1700 SSD в М и В стандартных доплеровских режимах [Давыдкин И.Л., Щукин Ю.В., 2013].

Результаты эхокардиографического исследования в группе контактных, показали достоверное увеличение показателей систолического давления в легочной артерии ($p < 0,05$), ударного объема ($p < 0,05$), фракции укорочения ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Таблица 24 - Дескриптивный анализ эхокардиографических показателей в группе контактных (первая группа, n=35)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
СДЛА	13,99	13,44	14,50	11	17	1,34	0,24
ЛА	1,65	1,57	1,73	1,41	1,93	0,14	0,02
ТПСПЖ	2,48	2,30	2,66	1,99	2,98	0,25	0,06
E	55,17	53,15	57,18	44	61	2,98	0,44
A	27,72	27,54	28,00	26	34	1,43	0,28
УО	78,12	77,99	79,25	69	84	2,18	0,39
МО	4201,14	4182,12	4220,16	4065	4422	78,45	14,62
ФВ	72,96	71,78	74,14	67	81	2,19	0,34
ФУ	41,24	40,68	41,80	35	47	1,44	0,37

Таблица 25 - Дескриптивный анализ эхокардиографических показателей при хроническом пылевом бронхите (вторая группа, n=39)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
СДЛА	21,75	20,57	22,92	4,21	26	3,63	0,58
ЛА	2,02	1,97	2,06	1,77	2,33	0,14	0,02
ТПСПЖ	4,12	4,06	4,18	3,88	4,5	0,19	0,03
E	52,82	52,23	53,41	50	57	1,82	0,29
A	37,41	36,38	38,44	32	42	3,18	0,51
УО	87,21	86,28	88,13	82	93	2,84	0,45
МО	5225,49	5166,98	5283,99	4999	5512	180,49	28,90
ФВ	75,00	73,41	76,59	65	81	4,90	0,78
ФУ	42,85	42,35	43,34	38	47	1,53	0,25

Таблица 26 - Дескриптивный анализ эхокардиографических показателей при силикозе (третья группа, n=56)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
СДЛА	31,33	30,73	31,93	25	36	2,26	0,30
ЛА	1,98	1,95	2,01	1,67	2,29	0,10	0,01
ТПСПЖ	4,00	3,95	4,05	3,56	4,40	0,19	0,02
Е	51,04	49,99	52,09	43	57	3,92	0,52
А	39,79	39,07	40,52	36	48	2,70	0,36
УО	69,56	69,07	70,06	66	74,5	1,86	0,25
МО	3981,68	3961,16	4002,20	3867	4120	76,62	10,24
ФВ	47,86	47,11	48,60	43	54	2,79	0,37
ФУ	34,46	33,79	35,14	29	39	2,53	0,34

Таблица 27 - Дескриптивный анализ эхокардиографических показателей при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (четвертая группа, n=31)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
СДЛА	35,35	34,69	36,01	31	39	1,80	0,32
ЛА	2,05	2,03	2,07	1,95	2,12	0,05	0,01
ТПСПЖ	4,71	4,69	4,73	4,6	4,8	0,06	0,01
Е	48,84	46,11	51,57	37	61	3,45	1,34
А	55,45	52,70	58,20	40	66	3,50	1,35
УО	59,74	58,87	60,61	56	65	2,38	0,43
МО	3755,45	3726,92	3783,99	3650	3999	77,80	13,97
ФВ	41,65	40,72	42,57	38	46	2,51	0,45
ФУ	32,16	30,71	33,62	27	37	3,97	0,71

Таблица 28 - Дескриптивный анализ эхокардиографических показателей у представителей контрольной группы (пятая группа, n=60)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
СДЛА	13,28	12,83	13,73	10	18	1,74	0,22
ЛА	1,69	1,67	1,72	1,45	1,9	0,10	0,01
ТПСПЖ	2,58	2,52	2,64	2	3,14	0,22	0,03
Е	57,52	56,61	58,42	50	67	3,51	0,45
А	27,70	27,22	28,18	23	32	1,87	0,24
УО	71,17	70,44	72,89	68	78	2,80	0,36
МО	4170,03	4149,35	4190,72	4000	4323	80,07	10,34
ФВ	70,98	70,33	71,62	67	79	2,50	0,32
ФУ	38,70	38,19	39,21	35	42	1,99	0,26

В группе больных с хроническим пылевым бронхитом определялось повышение давления в легочной артерии – СДЛА ($p < 0,001$) увеличение толщины передней стенки правого желудочка ТПСЖ ($p < 0,001$), ударного объёма левого желудочка - УО ($p < 0,01$), минутного объёма левого желудочка- МО ($p < 0,01$), фракции выброса левого желудочка – ФВ ($p < 0,01$),

фракции укорочения – ФУ ($p < 0,01$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,05$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий –А ($p < 0,01$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,01$).

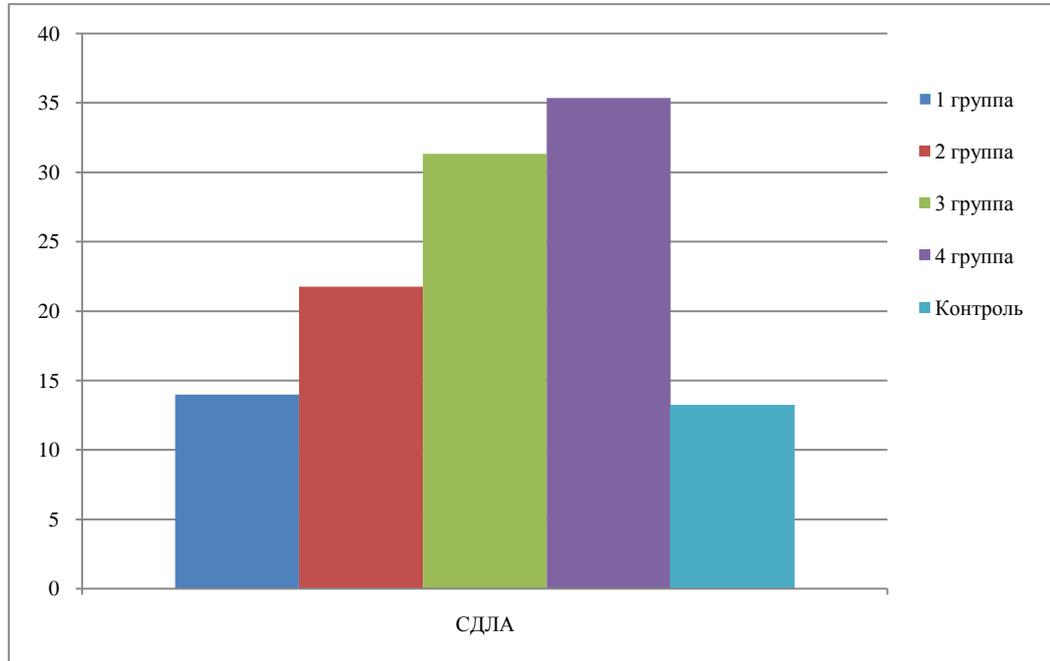


Рисунок 9. Систолическое давление в легочной артерии при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

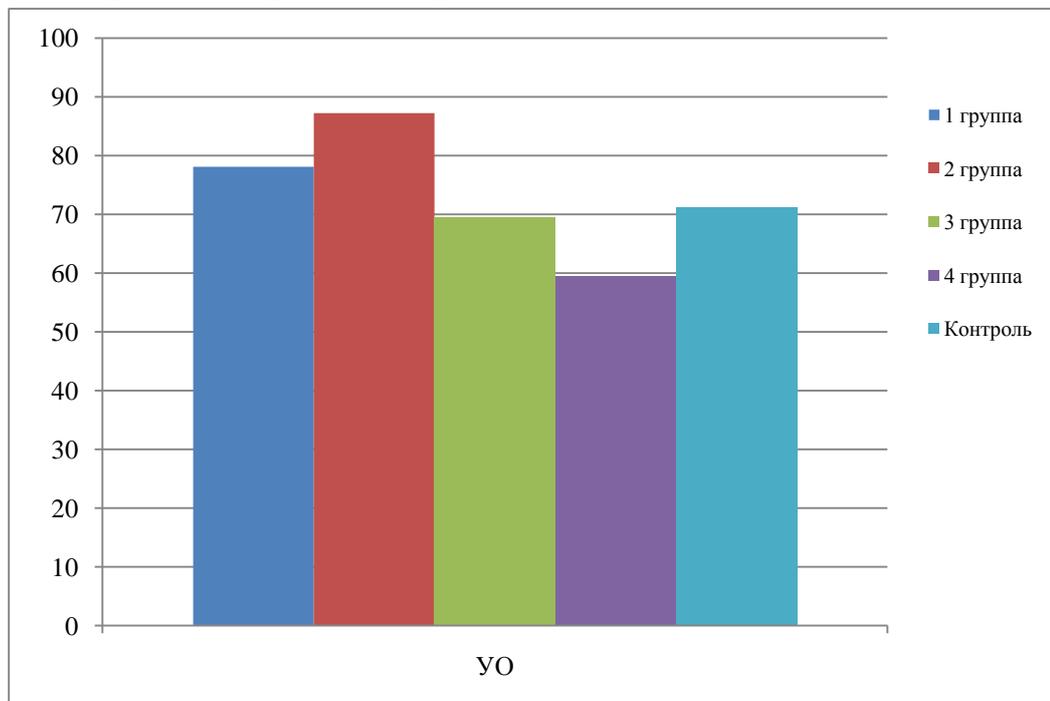


Рисунок 10. Ударный объем левого желудочка при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Сравнение эхокардиографических показателей между группами контактных и больных с хроническим пылевым бронхитом показало межгрупповое увеличение систолического давления в легочной артерии ($p < 0,01$), толщины передней стенки правого желудочка ($p < 0,01$), ударного объема левого желудочка ($p < 0,01$), минутного объема левого желудочка ($p < 0,01$) снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,05$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения правого желудочка при систоле предсердий ($p < 0,05$), а также увеличение диаметра легочной артерии ($p < 0,05$).

Таблица 29 - Достоверность различий эхокардиографических показателей между исследуемыми группами по U-критерию Манн-Уитни

Группы	1-2 значение p	1-3 значение p	1-4 значение p	1-5 значение p	2-3 значение p
СДЛА	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05
ЛА	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
ТПСПЖ	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01
Е	<0,05	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05
А	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	0,001
УО	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
МО	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
ФВ	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
ФУ	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	0,010
Группы	2-4 значение p	2-5 значение p	3-4 значение p	3-5 значение p	4-5 значение p
СДЛА	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
ЛА	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
ТПСПЖ	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Е	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
А	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
УО	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
МО	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ФУ	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001

Полученные данные, характеризующие изменения гемодинамики левых отделов сердца, в группе контактных и у больных хроническим пылевым бронхитом, по нашему мнению, имеют выраженный компенсаторно-приспособительный характер и проявляются развитием синдрома гипердинамии миокарда и гиперкинетического варианта центральной гемодинамики (по критериям И.К.Шхвацабая), которые призваны обеспечить адекватный уровень кровообращения в органах и тканях в условиях изменения условий функционирования и нарастающей кислородной недостаточности.

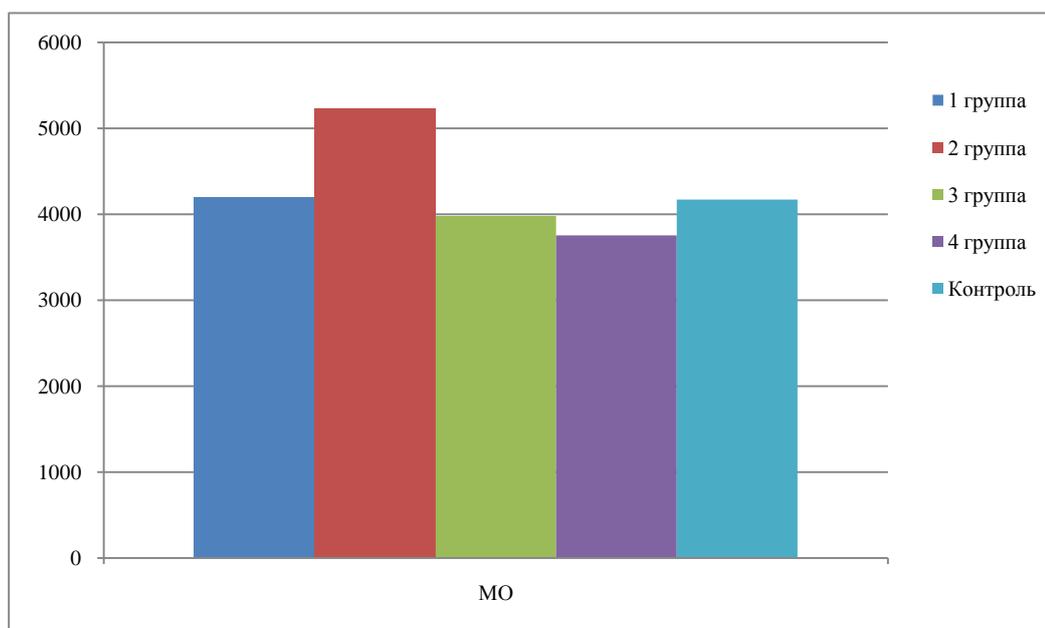


Рисунок 11. Минутный объем левого желудочка при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

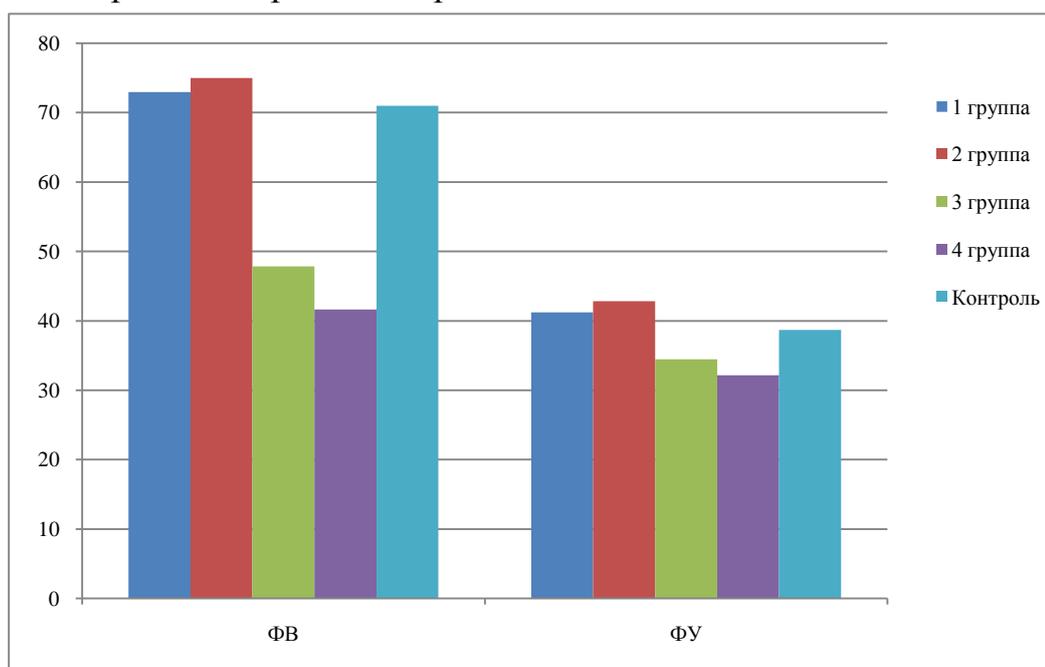


Рисунок 12. Фракция выброса и фракция укорочения циркулярных волокон миокарда левого желудочка при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

При определении и оценке эхокардиографических показателей при силикозе определялось достоверное повышение таких показателей как систолическое давление в легочной артерии ($p < 0,001$), толщины передней стенки правого желудочка ($p < 0,001$), диаметра легочной артерии ($p < 0,001$),

Е ($p < 0,001$), А ($p < 0,001$), а так же снижение показателей характеризующих сократительную способность миокарда левого желудочка ударного объема левого желудочка ($p < 0,001$), минутного объема левого желудочка ($p < 0,001$), фракции выброса левого желудочка ($p < 0,001$), фракции укорочения левого желудочка ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определено достоверное повышение систолического давления в легочной артерии ($p < 0,001$) и толщины передней стенки правого желудочка ($p < 0,001$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка ($p < 0,001$), увеличение максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего наполнения правого желудочка ($p < 0,001$), а также увеличение диаметра легочной артерии ($p < 0,001$). Также при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей выявлено снижение показателей характеризующих сократительную способность миокарда левого желудочка – ударного объема ($p < 0,001$), минутного объема ($p < 0,001$), фракции выброса ($p < 0,001$), фракции укорочения ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При оценке кардиогемодинамических показателей при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определено достоверное изменение данных показателей, не только по сравнению с группой контроля, но и по сравнению с группой, в которую были включены больные силикозом- увеличение толщины передней стенки правого желудочка ($p < 0,001$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка ($p < 0,01$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий ($p < 0,01$), а также увеличение диаметра легочной артерии ($p < 0,01$) и не достигшее достоверности повышение систолического давления в легочной артерии ($p > 0,05$). Также при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей достоверно изменены по сравнению с группой больных силикозом - показатели, характеризующие сократительную способность миокарда левого желудочка- ударный объем ($p < 0,001$), минутный объем ($p < 0,001$), фракция выброса ($p < 0,001$), фракция укорочения ($p < 0,05$).

Результаты эхокардиографического исследования при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей можно рассматривать как формирование синдрома гиподинамии миокарда и гипокинетического варианта центральной гемодинамики (по критериям И.К.Шхвацабая) при данных заболеваниях как компенсаторно-приспособительных реакции сердечно сосудистой системы при ухудшении условий ее функционирования [Панев Н. И. С. соавт., 2014].

Таблица 30- Данные корреляционного анализа функциональных показателей при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Показатели	FEV1		FEV1/FVC	
	Хронический пылевой бронхит	Общая группа больных с пневмокониозом (силикоз+пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей)	Хронический пылевой бронхит	Общая группа больных с пневмокониозом (силикоз+пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей)
	г	г	г	г
СДЛА	-0,755	-0,696	-0,348	-0,552
ЛА	-0,674	-0,321	-0,334	-0,318
ТПСПЖ	-0,719	-0,634	-0,156	-0,667
Е	-0,633	-0,721	-0,157	-0,564
А	-0,735	-0,694	-0,156	-0,556
УО	-0,717	0,648	-0,187	0,618
МО	-0,726	0,699	-0,216	0,554
ФВ	-0,465	0,691	-0,116	0,513
ФУ	-0,413	0,237	-0,164	0,256

Для оценки взаимосвязи изменений внутрисердечной и легочной гемодинамики и показателей внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких был проведен корреляционный анализ кардиогемодинамических показателей и основных показателей форсированного выдоха методом Спирмена. При оценке корреляционной связи применялись следующие критерии: $|r| < 0,20$ – очень слабая корреляция, $0,2 < |r| < 0,5$ – слабая корреляция, $0,5 < |r| < 0,7$ – средняя (умеренная) корреляция, $0,7 < |r| < 0,9$ – сильная корреляция, $0,9 < |r| < 1,0$ – очень сильная корреляция.

В группе больных с хроническим пылевым бронхитом наблюдается сильная обратная корреляция между снижением объема форсированного выдоха в течении первой секунды - FEV1 и повышением среднего давления

в легочной артерии ($r=-0,755$), а так же снижением FEV1 и увеличением толщины передней стенки левого желудочка ($r=-0,719$), снижением FEV1 и повышением максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего наполнения правого желудочка ($r=-0,735$), повышением ударного объема левого желудочка УО ($r=-0,717$) и минутного объема левого желудочка (МО) ($r=-0,726$).

Таблица 31 - Данные корреляционного анализа функциональных показателей при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Показатели	MEF25%VC		Rfo	
	Хронический пылевой бронхит	Общая группа больных с пневмокониозом (силикоз+пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей)	Хронический пылевой бронхит	Общая группа больных с пневмокониозом (силикоз+пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей)
	г	г	г	г
СДЛА	-0,093	-0,757	0,181	0,484
ЛА	-0,118	-0,387	0,002	0,291
ТПСПЖ	-0,264	-0,645	0,036	0,564
Е	-0,256	-0,686	0,095	0,553
А	-0,038	-0,688	0,196	0,539
УО	0,294	0,721	0,378	-0,522
МО	0,190	0,673	0,029	-0,523
ФВ	0,239	0,622	0,164	-0,498
ФУ	0,137	0,123	0,122	-0,136

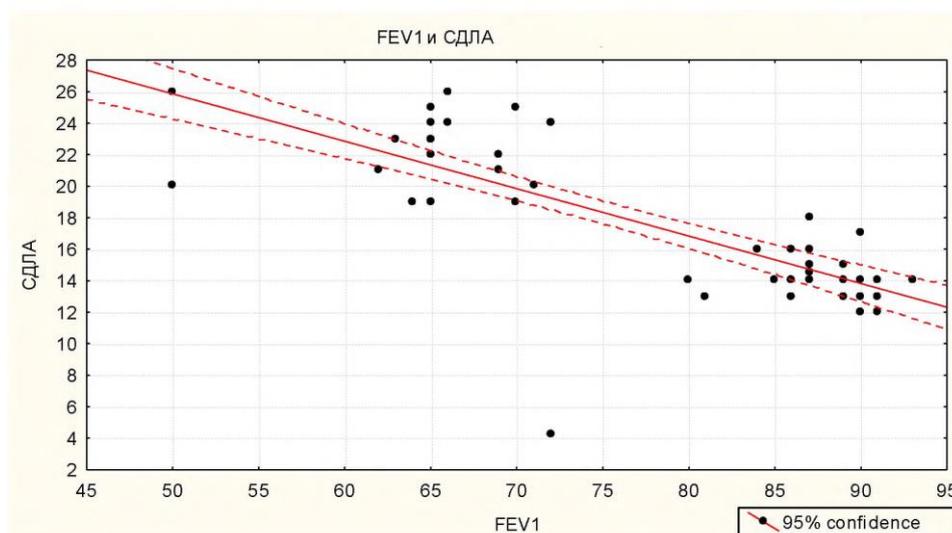


Рисунок 13. График корреляции FEV1 и систолического давления в легочной артерии при хроническом пылевом бронхите

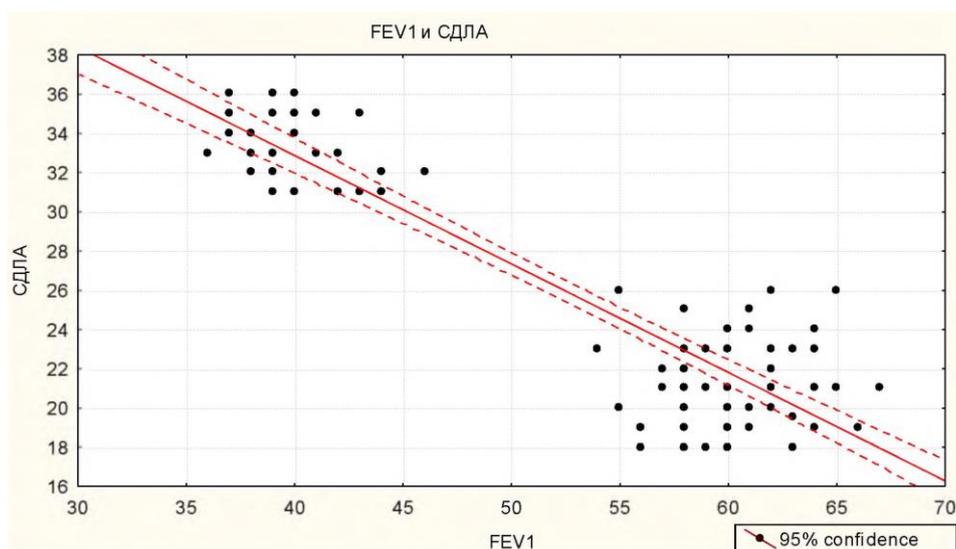


Рисунок 14. График корреляции FEV1 и систолического давления в легочной артерии при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

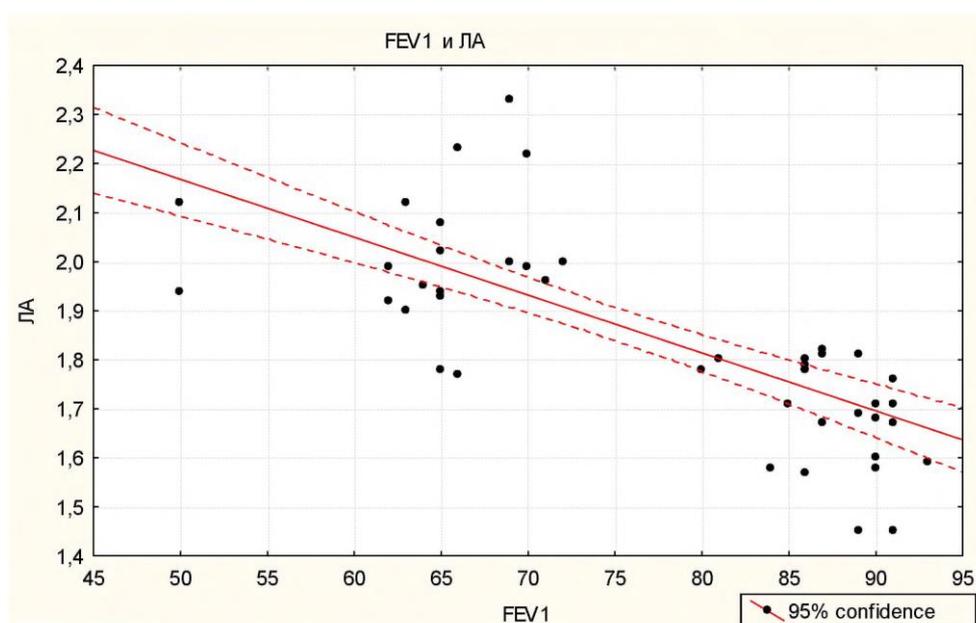


Рисунок 15. График корреляции FEV1 и диаметра легочной артерии при хроническом пылевом бронхите

Умеренная обратная корреляция наблюдалась между снижением объема форсированного выдоха в течении первой секунды и повышением диаметра легочной артерии ($r=-0,674$). Умеренная прямая корреляция наблюдалась между снижением объема форсированного выдоха в течении первой секунды - FEV1 и снижением максимальной скорости потока раннего наполнения ($r=0,633$). В общей группе больных пневмокониозом (больных с силикозом от вдыхания фиброгенных аэрозолей, содержащих свободный

диоксид кремния и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) наблюдается сильная прямая корреляция между снижением FEV1 и снижением максимальной скорости кровотока в фазу раннего наполнения правого желудочка ($r=0,721$).

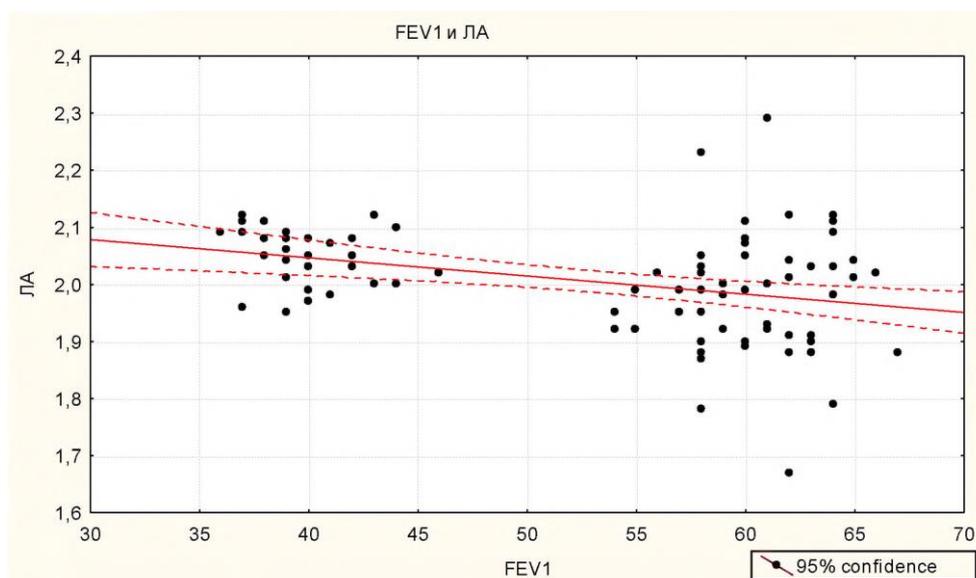


Рисунок 16. График корреляции FEV1 и диаметра легочной артерии при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Умеренная обратная корреляция определяется между снижением объема форсированного выдоха в течении первой секунды - FEV1 и повышением систолического давления в легочной артерии ($r=-0,696$), между снижением FEV1 и повышением ТПСЖ ($r=-0,634$), между снижением FEV1 и повышением А ($r=-0,694$) в группе больных силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Так же в данной группе определяется прямая средняя по величине корреляция между снижением FEV1 и снижением ударного объема ($r=0,648$), минутного объема ($r=0,699$) и фракции выброса левого желудочка ($r=0,691$).

В общей группе больных с пневмокониозом без разделения по этиологическому фактору, вызвавшему заболевание (силикоз и пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей), определялась обратная умеренная корреляция между снижением модифицированного индекса Тиффно и повышением толщины передней

стенки правого желудочка ($r=-0,667$), снижением модифицированного индекса Тиффно и повышением среднего давления в легочной артерии ($r=-0,522$), снижением модифицированного индекса Тиффно и повышением максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка ($r=-0,556$).

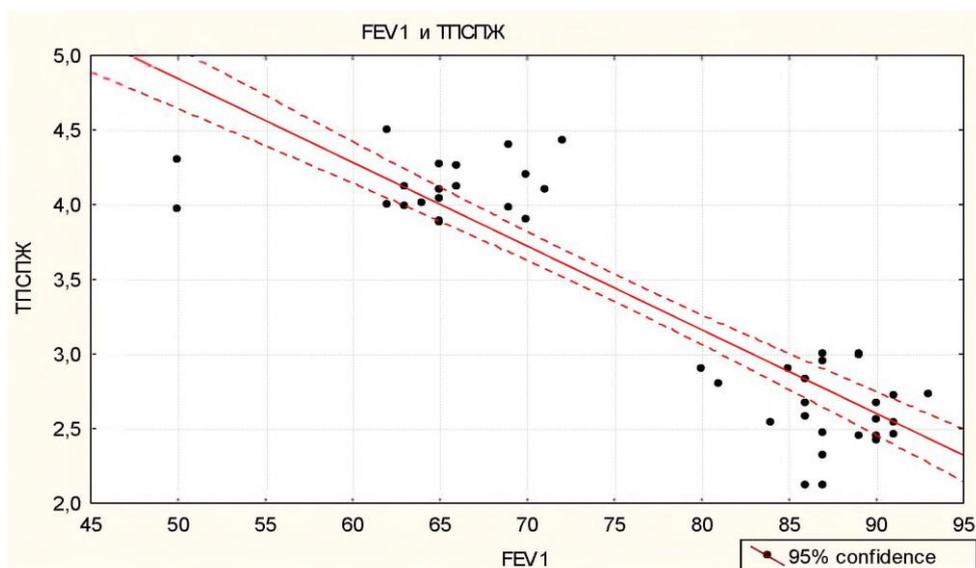


Рисунок 17. График корреляции FEV1 и толщины передней стенки правого желудочка при хроническом пылевом бронхите

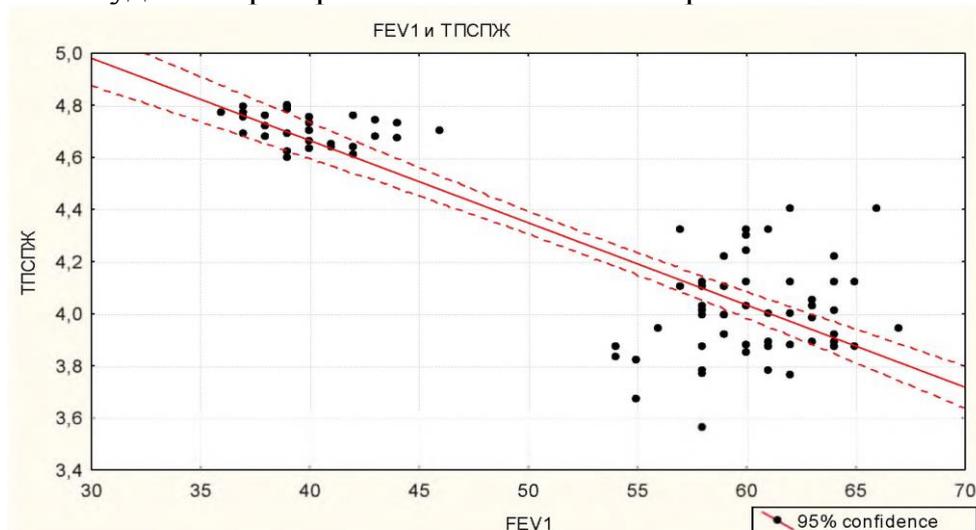


Рисунок 18. График корреляции FEV1 и толщины передней стенки правого желудочка при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

В общей группе больных с пневмокониозом без разделения по этиологическому фактору, вызвавшему заболевание (силикоз и пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) также определялась прямая умеренная корреляция между снижением

показателя модифицированного индекса Тиффно и снижением максимальной скорости заполнения правого желудочка ($r=0,564$). Средняя прямая корреляция была выявлена между снижением модифицированного индекса Тиффно и снижением ударного объема левого желудочка ($r=0,618$), минутного объема левого желудочка ($r=0,554$) и фракции выброса левого желудочка ($r=0,513$).

В общей группе больных силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определялась выраженная обратная корреляционная зависимость между снижением скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких и увеличением систолического давления в легочной артерии ($r=-0,757$). Сильная прямая корреляция была выявлена между снижением MEF25% VC и одновременным снижением ударного объема левого желудочка ($r=0,721$). Так же в данной группе была определена средняя обратная корреляция между снижением MEF25% VC и увеличением ТПСЖП ($R=-0,645$), снижением MEF25% VC и повышением показателей максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка (A) ($r=-0,688$), снижением MEF25% VC и повышением E ($r=-0,686$). Средняя прямая корреляция была определена между снижением MEF25% VC и снижением максимальной скорости заполнения правого желудочка E ($r=0,686$). Прямая корреляция средней силы была определена между снижением MEF25% VC и одновременным снижением таких показателей как минутный объем левого желудочка ($r=0,673$) и фракция выброса левого желудочка ($r=0,622$).

При проведении корреляционного анализа значений Rfo (показателя вязкостного дыхательного сопротивления) и показателей эхокардиографического исследования в группе пациентов с хроническим пылевым бронхитом, было установлено, что все полученные данные отражают слабую и очень слабую корреляционную связь параметров. В группе больных пневмокониозом (без разделения по этиологическому фактору, вызвавшему заболевание) наблюдается прямая умеренная корреляция между повышением вязкостного дыхательного сопротивления –

Rfo, и повышением толщины передней стенки правого желудочка ($r=0,564$), повышением Rfo и повышением показателей максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка А ($r=0,539$). Умеренная обратная корреляция выявлена между повышением показателей вязкостного дыхательного сопротивления - Rfo и одновременном снижении таких параметров как максимальная скорость раннего наполнения правого желудочка Е ($r=-0,553$), ударный объем левого желудочка ($r=-0,522$) и минутный объем левого желудочка ($r=-0,523$).

Таким образом изучение соотношения показателей давления в легочной артерии, показателей, отражающих сократительную способность миокарда правого и левого желудочков показало, что развитие нарушений функции внешнего дыхания сказываются как на сократительной способности миокарда как правого, так и левого желудочка. У больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей выявляются достоверные признаки диастолической дисфункции правых отделов сердца с увеличением среднего давления в легочной артерии и толщины передней стенки правого желудочка. Формирование клинических, функциональных и рентгеноморфометрических признаков пылевых заболеваний легких, сопровождается нарастанием выраженности вентиляционных расстройств, формированием эхокардиографических признаков гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, типичных для хронического легочного сердца.

ГЛАВА 6. Системная оценка состояния иммунной системы при пылевых заболеваниях легких

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем в профессиональной пульмонологии является вопрос повышения качества ранней диагностики пылевых заболеваний легких, развитие которых связано с воздействием пылевых аэрозолей различной степени фиброгенности и химического состава [Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., 2014; Измеров Н.Ф., с соавт 2014; Орлова Г.П., Суркова Е.А., 2015].

При этом большое значение придается иммунным механизмам и цитокиновой регуляции в развитии пролиферативной стадии воспаления и процессах ремоделирования бронхов при заболеваниях легких пылевой этиологии [Панина С.С., Санина Н.А., 2011; Капустина В.П., Костюк Н.Ф., Калмыков А.А., 2013; Морозова О.А., 2013; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Бугаева М.С., 2017].

Таблица 32- Дескриптивный анализ показателей иммунологического профиля в группе контактных (первая группа, n=35)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
IgA, г/л	2,19	2,17	2,21	1,8	2,4	0,14	0,02
IgM, г/л	1,49	1,42	1,56	1,1	1,9	0,11	0,01
IgG, г/л	15,17	15,02	15,32	8,7	17,3	1,16	0,09
IgE, МЕ/мл	108,98	100,87	117,09	67	141	13,99	1,32
Миелопероксидаза, %	54,09	53,98	54,20	46	68	2,17	0,19
Фибронектин, нг/мл	319,66	314,44	324,88	278	369	18,45	1,66
СН50 е.а.	48,86	46,73	50,99	39	59	1,29	0,17
IL-1 α , пг/мл	7,45	6,46	8,44	4	11	1,42	0,18
IL-1 β , пг/мл	35,44	34,36	36,53	30	47	1,27	0,14
IL-4, пг/мл	46,19	44,12	48,26	35	55	2,99	0,41
IL-8 пг/мл	21,66	20,21	23,11	17	31	1,18	0,12
IFN γ , пг/мл	272,14	267,08	277,20	227	287	12,86	1,34
TNF α , пг/мл	27,14	24,86	29,44	19	33	2,28	0,17
FGF2, пг/мл	2,18	1,99	2,37	1,64	3,12	0,14	0,08
VEGF, пг/мл	264,12	256,98	271,26	236	301	18,14	2,13

Изучение количества IgA (г/л) показало, что его содержание увеличено по сравнению с группой контроля в группе контактных ($p < 0,05$) и при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$). При оценке IgA в сыворотке крови у больных с силикозом, его изменения (снижение) по сравнению с контрольной группой недостоверны ($p > 0,05$). Уровень IgA при

пневмокониозе от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей достигает еще более значимо низких величин ($p < 0,05$). По нашему мнению снижение сывороточного IgA при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, несомненно, свидетельствует о нарушении целостности, а также функциональной полноценности слизистой дыхательных путей при пылевых заболеваниях легких.

Таблица 33- Дескриптивный анализ показателей иммунологического профиля при хроническом пылевом бронхите (вторая группа, n=39)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
IgA, г/л	2,54	2,47	2,61	1,9	3	0,21	0,06
IgM, г/л	1,58	1,52	1,64	1,3	1,9	0,09	0,03
IgG, г/л	16,56	15,97	17,15	13	19	1,78	0,19
IgE, МЕ/мл	182,82	171,50	194,14	166	248	21,41	3,82
Миелопероксидаза, %	67,23	66,15	68,31	62	75	2,56	0,32
Фибронектин, нг/мл	386,48	368,29	404,67	345	429	28,79	2,96
СН50 е.а.	46,82	45,95	47,69	41,5	52	2,87	0,41
IL-1 α , пг/мл	11,14	9,97	12,31	8	17	2,33	0,52
IL-1 β , пг/мл	12,27	11,29	13,25	9	16	1,72	0,37
IL-4, пг/мл	51,18	49,95	52,41	44	56	2,29	0,38
IL-8 пг/мл	61,68	58,69	64,67	51	79	4,21	1,27
IFN γ , пг/мл	180,02	176,57	183,47	134	211	5,67	1,31
TNF α , пг/мл	32,88	31,26	34,50	29	41	2,99	0,67
FGF2, пг/мл	12,48	11,34	13,62	8	16	1,24	0,48
VEGF, пг/мл	338,56	314,39	364,73	298	361	24,17	4,18

Таблица 34 - Дескриптивный анализ показателей иммунологического профиля при силикозе (третья группа, n=56)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
IgA, г/л	1,72	1,59	1,85	1,3	2,7	0,19	0,05
IgM, г/л	1,22	1,10	1,34	1,0	1,9	0,27	0,04
IgG, г/л	18,08	17,51	18,65	14	23	1,28	0,24
IgE, МЕ/мл	154,22	146,09	162,35	123	187	12,45	2,92
Миелопероксидаза,%	68,36	67,15	69,57	59	75	3,76	0,48
Фибронектин, нг/мл	676,31	657,19	695,43	561	792	46,66	5,38
СН50 е.а.	35,24	34,42	36,06	29	49	1,98	0,27
IL-1 α , пг/мл	14,46	13,39	15,55	10	21	1,56	0,29
IL-1 β , пг/мл	9,72	9,03	10,41	7	12	1,42	0,27
IL-4, пг/мл	39,83	38,54	41,12	33	50	2,89	0,56
IL-8 пг/мл	62,84	61,82	63,86	52	69	3,84	0,45
IFN γ , пг/мл	147,22	143,57	147,22	132	158	6,89	1,26
TNF α , пг/м л	89,87	86,19	93,55	68	122	5,28	0,77
FGF2, пг/мл	18,14	17,13	19,15	14	23	2,17	0,32
VEGF, пг/мл	632,76	599,55	665,97	588	677	31,12	3,98

Таблица 35 - Дескриптивный анализ показателей иммунологического профиля при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (четвертая группа, n=31)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
IgA, г/л	1,58	1,37	1,79	1,2	2,5	0,34	0,12
IgM, г/л	1,16	1,05	1,27	9	1,5	0,18	0,06
IgG, г/л	20,74	19,63	21,85	15	26	1,98	0,32
IgE, МЕ/мл	258,16	250,09	266,23	219	268	11,62	2,43
Миелопероксидаза, %	58,69	57,80	59,58	49	67	2,15	0,39
Фибронектин, нг/мл	738,92	726,79	738,92	664	850	32,23	4,27
СН50 е.а.	32,11	31,23	32,99	28	39	2,35	0,47
IL-1α, пг/мл	18,62	17,50	19,74	14	24	1,88	0,46
IL-1β, пг/мл	6,29	5,51	7,07	4	10	1,06	0,21
IL-4, пг/мл	109,19	108,12	110,26	99	117	2,12	0,42
IL-8 пг/мл	82,26	79,82	84,70	75	91	6,44	2,22
IFNγ, пг/мл	427,78	421,66	433,90	391	467	16,42	2,63
TNFα, пг/мл	134,58	130,22	138,94	116	161	7,78	1,56
FGF2, пг/мл	3,98	3,54	4,42	2,98	5,12	0,36	0,21
VEGF, пг/мл	798,74	773,62	823,86	759	837	28,76	3,66

Таблица 36 - Дескриптивный анализ показателей иммунологического профиля в контрольной группе (пятая группа, n=60)

Показатели	X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	2	3	4	5	6	7	8
IgA, г/л	1,83	1,79	1,87	1,7	2,0	0,12	0,01
IgM, г/л	1,32	1,27	1,37	1,1	1,5	0,15	0,03
IgG, г/л	14,78	14,23	15,33	12,3	18	1,17	0,18
IgE, МЕ/мл	71,11	64,74	77,48	61	98	15,72	1,21
Миелопероксидаза, %	47,81	47,03	48,59	39	51	2,96	0,28
Фибронектин, нг/мл	285,42	284,27	286,57	278	323	24,82	2,47
СН50 е.а.	50,08	49,73	50,43	47	54	2,11	0,23
IL-1α, пг/мл	0	0	0	0	0	0	0
IL-1β, пг/мл	28,98	28,34	29,62	25	33	1,96	0,26
IL-4, пг/мл	30,41	29,70	31,12	26	33	1,51	0,28
IL-8 пг/мл	15,62	14,57	16,67	12	19	1,12	0,18
IFNγ, пг/мл	192,75	189,72	195,78	178	223	11,09	1,22
TNFα, пг/мл	42,18	41,11	43,25	38	49	3,23	0,35
FGF2, пг/мл	1,42	1,29	1,55	1,11	1,98	0,14	0,09
VEGF, пг/мл	144,12	139,64	148,68	137	156	14,22	2,78

В результате изучения уровня IgM (г/л) в группе контактных, установлено, что уровень IgM в данной группе достоверно увеличивается по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При развитии хронического пылевого бронхита показатель продолжает достоверно возрастать как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с показателями в группе контактных ($p < 0,05$). При оценке уровня IgM у больных с силикозом его уровень оказался ниже, чем в группе контроля ($p > 0,05$), но эта это различие не достигло достоверных различий. В группе пациентов с

пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень IgM продолжает снижаться ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 37 - Достоверность различий показателей иммунологического профиля у больных исследуемых групп и контрольной группы (U-критерий Манн-Уитни).

Группы	1-2 значение p	1-3 значение p	1-4 значение p	1-5 значение p	2-3 значение p
IgA, г/л	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001
IgM, г/л	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05
IgG, г/л	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IgE, МЕ/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
Миелопероксидаза, %	<0,05	<0,001	>0,05	<0,05	>0,05
Фибронектин, нг/мл	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
СН50 е.а.	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
IL-1 α , пг/мл	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
IL-1 β , пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
IL-4, пг/мл	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	>0,05
IL-8 пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IFN γ , пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
TNF α , пг/мл	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
FGF2, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
VEGF, пг/мл	>0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01
Группы	2-4 значение p	2-5 значение p	3-4 значение p	3-5 значение p	4-5 значение p
IgA, г/л	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
IgM, г/л	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05
IgG, г/л	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,001
IgE, МЕ/мл	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Миелопероксидаза, %	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Фибронектин, нг/мл	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001
СН50 е.а.	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
IL-1 α , пг/мл	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
IL-1 β , пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
IL-4, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-8 пг/мл	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
IFN γ , пг/мл	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001
TNF α , пг/мл	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
FGF2, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
VEGF, пг/мл	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001

В группе контактных количество IgG (г/л) было недостоверно увеличено по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$). При хроническом пылевом бронхите количество IgG достоверно увеличено по сравнению с группой контроля ($p = 0,028$). Уровень IgG также достоверно увеличен у пациентов с силикозом ($p < 0,05$) и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$). При пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей увеличение IgG более значимы чем при силикозе, но эти различия недостоверны ($p > 0,05$). При

изучении показателя IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови в группе контактных выявлено его достоверное повышение по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов при хроническом пылевом бронхите IgE также достоверно увеличен как, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) так и в сравнении с показателями в группе контактных ($p < 0,001$).

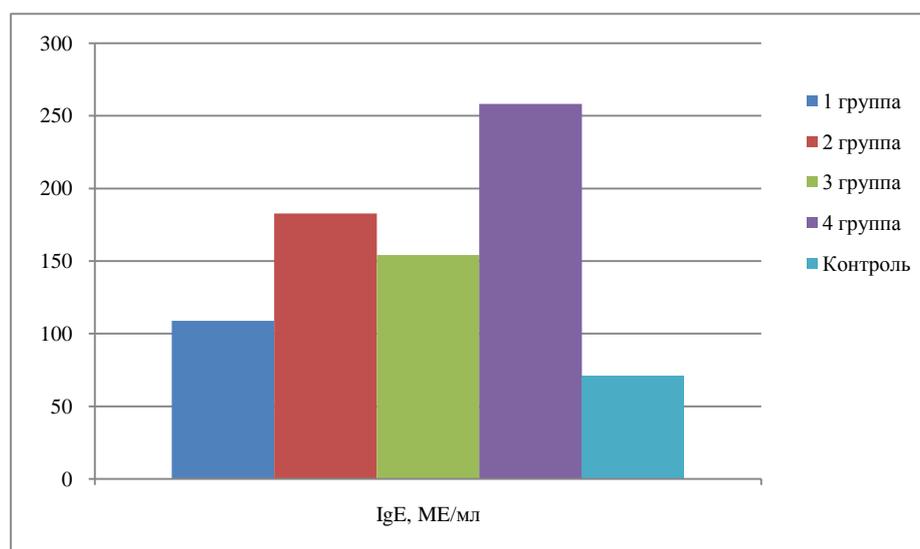


Рисунок 19. Уровень общего IgE при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

У больных с силикозом в сыворотке крови также выявлено достоверное увеличение количества IgE, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). С еще большей достоверностью данный показатель изменяется у пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с больными силикозом).

Из элиминационных механизмов в процессе иммунного ответа при пылевых заболеваниях легких нами были изучены активность миелопероксидазы лимфоцитов, а также уровень фибронектина. При исследовании иммунного статуса в группе контактных количество миелопероксидазы в сыворотке крови было достоверно увеличено в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При прогрессировании процесса и развитии хронического пылевого бронхита у пациентов количество

миелопероксидазы достоверно увеличено по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Установлено, что уровень миелопероксидазы у больных силикозом достоверно увеличен, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У пациентов страдающих пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержание миелопероксидазы в крови так же было увеличено по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Полученные нами данные показали значительное повышение уровня фибронектина, служащего биомаркером воспаления при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Так в группе контактных его количество было увеличено достоверно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), у пациентов с хроническим пылевым бронхитом уровень фибронектина в сыворотке крови также был увеличен с высокой достоверностью по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Кроме того определяется достаточно высокий уровень фибронектина в сыворотке крови у больных силикозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а также у пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$). Поэтому увеличение уровня фибронектина может свидетельствовать о массивном антигенном стимулировании слизистых респираторного тракта фиброгенными и сварочными аэрозолями, результатом которого является активация фагоцитарного звена иммунной системы, наиболее значимо выраженная при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Изучение гемолитической активности комплемента (СН50 е.а), выявило ее недостоверное снижение в группе контактных ($p > 0,05$) и достоверное снижение при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. У больных с силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей также достоверно снижается количество гемолитическая активность комплемента – (СН50), по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ для каждой группы). В группе больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей гемолитическая активность комплемента – (СН50) снижена и по

сравнению с больными силикозом, но эти изменения не достоверны ($p > 0,05$).

Проведенное нами исследование ведущих медиаторов воспаления (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ), а также факторов роста (FGF2 VEGF) позволило установить особенности продукции цитокинов и факторов роста при длительном контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями (группе контактных), хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей и объяснить выявленные изменения в рамках единого механизма, позволяющего разработать стратегию ранней доклинической диагностики данных заболеваний и прогнозировать прогрессирование.

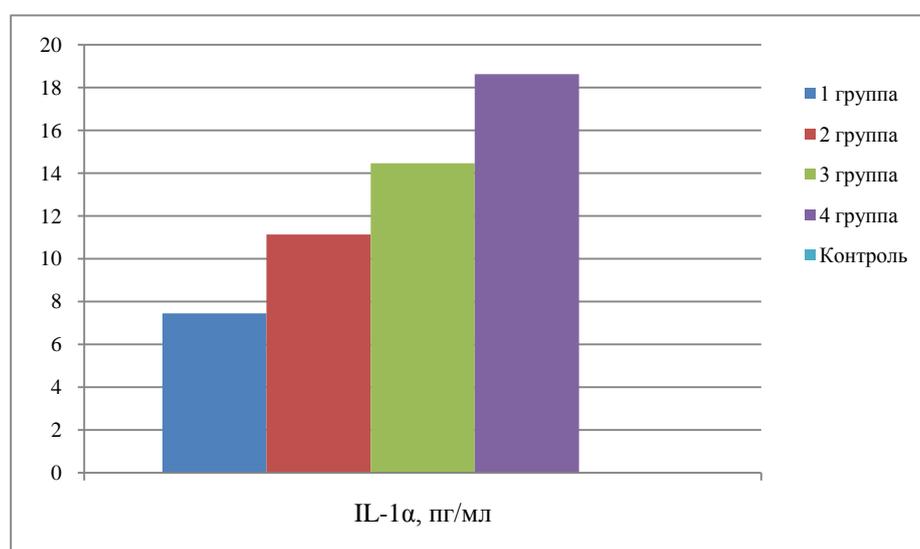


Рисунок 20. Уровень IL-1 α при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

В результате изучения иммунного статуса в группе контактных выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации интерлейкина-1 α (пг/мл) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Данная достоверная тенденция сохраняется и при продолжении производственного контакта и развитии хронического пылевого бронхита (показатель достоверно повышен как по сравнению с группой контроля - $p < 0,001$, так и по сравнению с показателями, полученными в группе контактных - $p < 0,05$). Уровень сывороточной концентрации интерлейкина-1 α достоверно увеличен также в группах больных с силикозом и пневмокониозом от воздействия

высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы по сравнению с группой контроля). Кроме того у пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей сывороточная концентрация интерлейкина-1 α достоверно выше, чем у пациентов с силикозом ($p < 0,01$). Интерлейкин-1 α носит внутрисекреторный характер и его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови (в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) можно расценивать как маркер повреждения клеток бронхиальной слизистой и бронхиальной паренхимы, в первую очередь – эпителия.

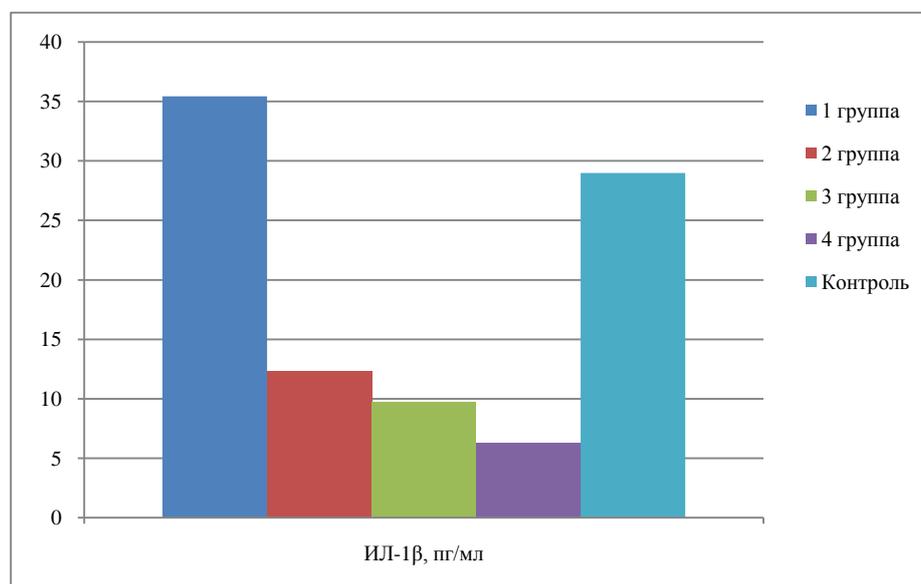


Рисунок 21. Уровень ИЛ-1 β при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Также в нашем исследовании установлено достоверное увеличение концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке крови в группе контактных ($p < 0,05$). При хроническом пылевом бронхите его сывороточная концентрация была наоборот достоверно снижена, как по сравнению с контрольной группой, так и в сравнении с группой контактных ($p < 0,001$ для каждого межгруппового различия). При исследовании концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке крови больных с силикозом также отмечено достоверное снижение его содержания, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Его концентрация снижена и у больных с пневмокониозом от

воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой больных силикозом (с достоверностью $p < 0,001$ по сравнению с обеими группами). Снижение активности интерлейкина- 1β является критерием недостаточно высокой активации, низкой активности, персистенции воспалительного процесса в легких при данных заболеваниях.

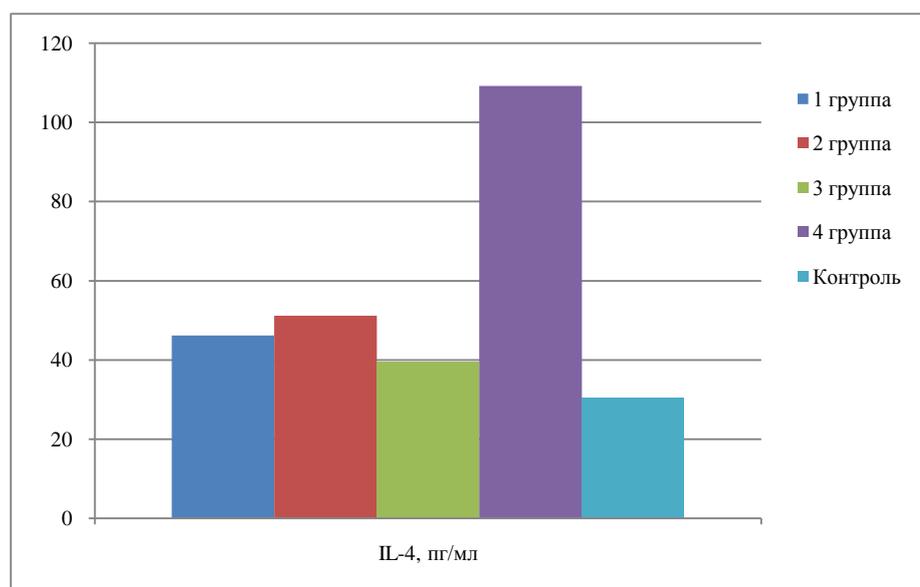


Рисунок 22. Уровень интерлейкина-4 при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

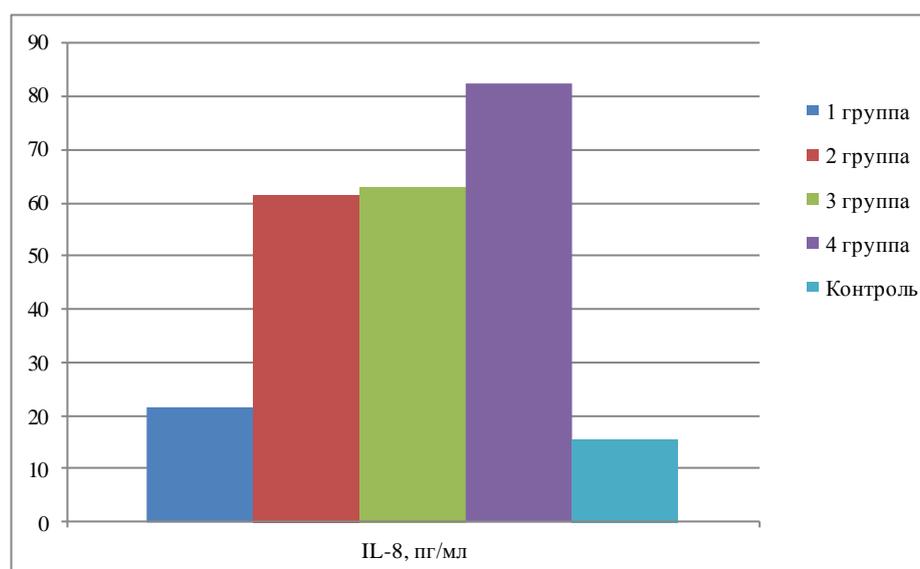


Рисунок 23. Уровень IL-8 при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

Уровень сывороточной концентрации интерлейкина-4 достоверно увеличен в группе контактных ($p < 0,01$), а также группе больных с хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,001$) Уровень интерлейкина-4 (его сывороточная концентрация) достоверно увеличивается по сравнению с группой контроля как у больных с силикозом, так и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы). Следует отметить, что содержание интерлейкина-4 у больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей было достоверно выше, чем у больных с силикозом ($p < 0,001$).

Так, по нашим данным, количество интерлейкина-8 пг/мл увеличивается по сравнению с группой контроля в группе контактных недостоверно ($p > 0,05$). Изменения концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови достоверны при прогрессировании патологического процесса и развитии хронического пылевого бронхита ($p < 0,001$). Концентрация ИЛ-8 достоверно увеличена как при силикозе, так и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы). Кроме того у пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей данный показатель достоверно выше, чем в группе пациентов с силикозом ($p < 0,01$).

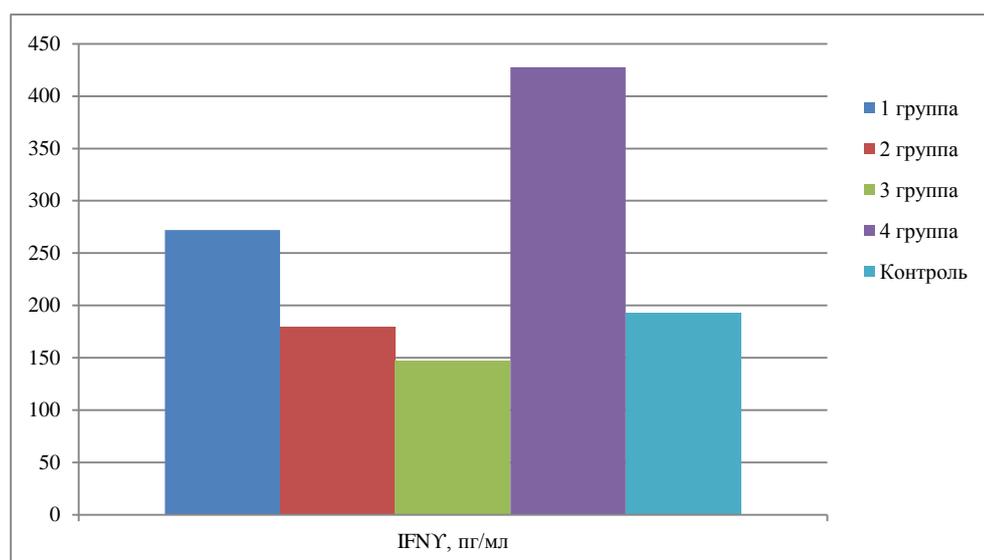


Рисунок 24. Уровень IFN γ при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

При изучении интерферона γ (пг/мл) в группе контактных выявлялось достоверное повышение его уровня по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В группе пациентов с хроническим пылевым бронхитом уровень сывороточной концентрации интерферона γ достоверно снижен как по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), так и в сравнении с его концентрацией в группе контактных ($p < 0,001$). При исследовании содержания интерферона γ в группе пациентов с силикозом, определилось его достоверное снижение в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При этом в группе с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определяется его достоверное увеличение как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой больных силикозом ($p < 0,001$).

По нашим данным сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α (пг/мл) была снижена в группе контактных ($p < 0,01$) и в группе больных с хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α у больных с силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей была наоборот достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ для каждой группы).

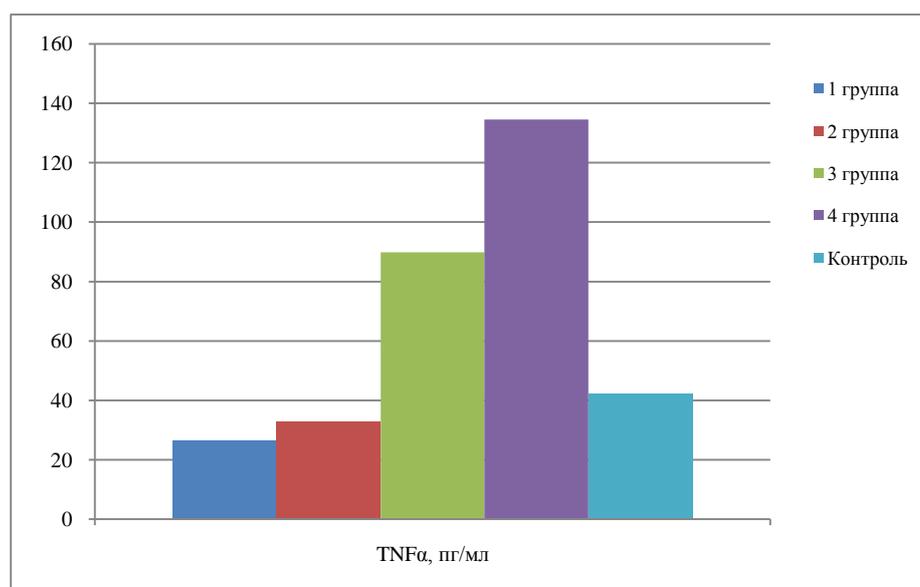


Рисунок 25. Уровень TNF α при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

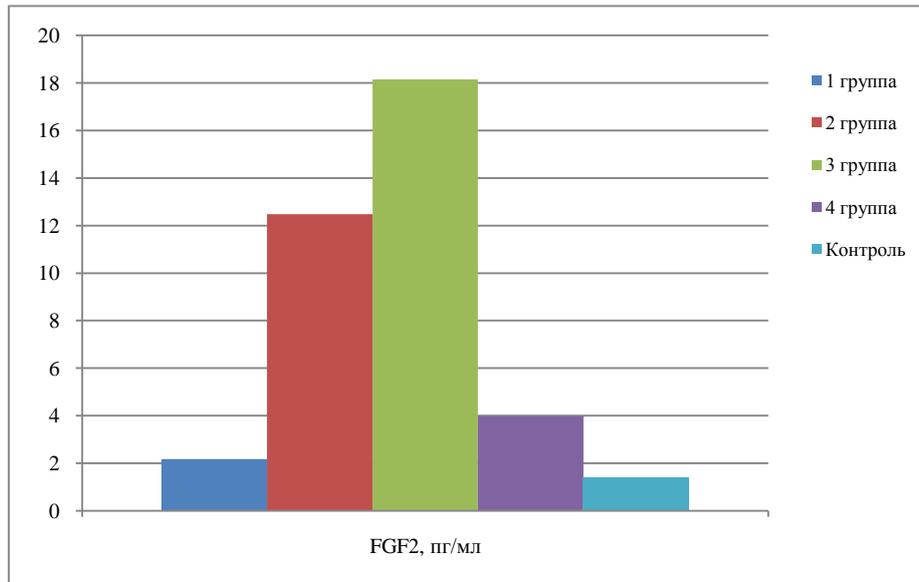


Рисунок 26. Уровень FGF2 при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

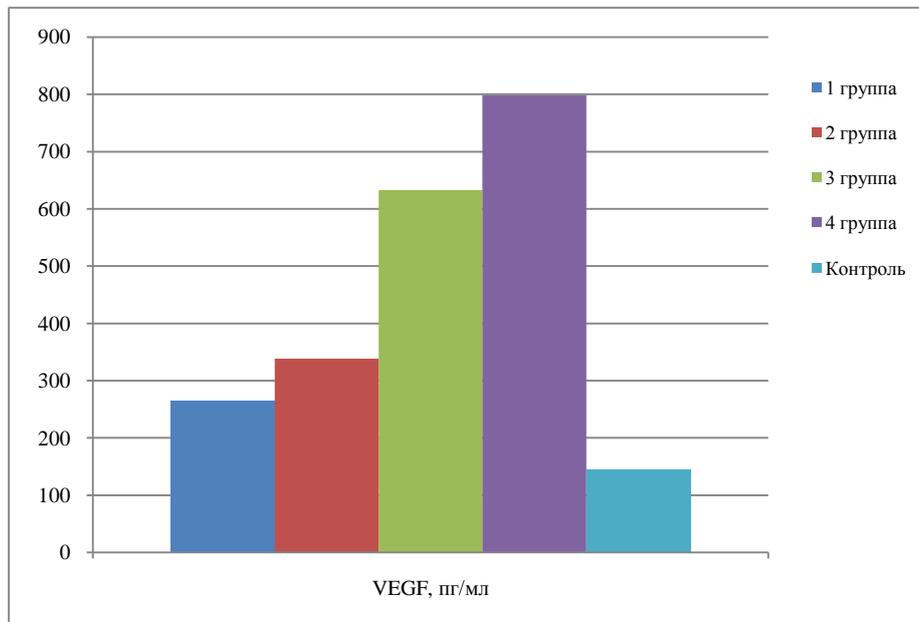


Рисунок 27. Уровень VEGF при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей

При анализе уровня FGF2 (фактора роста фибробластов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в основных группах обследуемых по сравнению с контрольной группой – группе контактных ($p < 0,05$), при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,001$), силикозе ($p < 0,001$). Уровень FGF2 повышен и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, но значения FGF2 в

данной группе ниже чем при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,001$) и силикозе ($p < 0,001$). По всей видимости, увеличение уровня фактора роста фибробластов связано с тем, что при пылевых заболеваниях легких, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей пылевая частица, поглощенная макрофагами, разрушает их лизосомы, высвобождается, а затем вновь поглощается другими макрофагами, которые продуцируют факторы, стимулирующие пролиферацию фибробластов и формирование коллагена [Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., 2012].

При оценке уровня VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в группе контактных ($p < 0,01$), в группе больных хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,01$), в группе больных силикозом ($p < 0,001$). При этом уровень VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) в группе больных с хроническим пылевым бронхитом увеличен по сравнению с группой контактных недостоверно ($p > 0,05$). В группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей повышение VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) наиболее значимо и имеет достоверные отличия как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и группой больных силикозом ($p < 0,05$).

По нашему мнению, повышение VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) в основных группах обследуемых является проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии, являющейся следствием развития рестриктивных и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких. Кроме того, по нашему мнению, наиболее выраженное повышение VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл), наблюдаемое в группе больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, которые содержат в том числе и различные химические вещества и аэрозоли металлов (в том числе и наночастицы), объясняется способностью данного фактора стимулировать проницаемость, пролиферацию, а также принимать участие в ремоделировании сосудов. Известно, что VEGF усиливает неоваскулогенез в норме и патологии, в частности при онкологических заболеваниях

[Малютина Н.Н., Тараненко Л.А., Невзорова М.С., 2017]. 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, требующий дальнейшего наблюдения.

Таблица 38- Данные корреляционного анализа иммунологических показателей и показателей форсированного выдоха при пылевых заболеваниях легких

Показатели	FEV1			FEV1/FVC		
	Хронический пылевой бронхит	Силикоз	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	Хронический пылевой бронхит	Силикоз	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей
	R	r	r	r	r	r
IgA, г/л	-0,118	0,109	0,211	-0,281	0,234	0,266
IgM, г/л	-0,054	0,127	0,149	-0,108	0,456	0,512
IgG, г/л	-0,162	-0,211	-0,284	-0,316	-0,396	-0,402
IgE, МЕ/мл	-0,382	-0,682	-0,876	-0,481	-0,712	-0,736
Миелопероксидаза, %	-0,421	-0,523	-0,598	-0,456	0,585	0,612
Фибронектин, нг/мл	-0,316	-0,787	-0,811	-0,342	-0,415	-0,434
СН50 е.а.	0,752	0,822	0,856	0,789	0,878	0,912
IL-1α, пг/мл	-0,312	-0,389	-0,412	-0,386	-0,518	-0,581
IL-1β, пг/мл	-0,185	0,559	0,722	-0,266	0,602	0,658
IL-4, пг/мл	-0,526	-0,822	-0,848	-0,760	-0,814	-0,872
IL-8 пг/мл	-0,181	-0,826	-0,882	-0,230	-0,835	-0,868
IFNγ, пг/мл	-0,267	0,428	-0,594	-0,423	0,548	-0,564
TNFα, пг/мл	0,217	-0,796	-0,886	0,415	-0,842	-0,911
FGF2, пг/мл	-0,518	-0,628	-0,796	-0,614	-0,680	-0,790
VEGF, пг/мл	-0,320	-0,417	-0,740	-0,280	-0,478	-0,734

Оценка корреляционных взаимосвязей показателей иммунного профиля и внешнего дыхания произведена методом Спирмена. При оценке корреляционной связи применялись следующие критерии: $|r| < 0,20$ – очень слабая корреляция, $0,2 < |r| < 0,5$ – слабая корреляция, $0,5 < |r| < 0,7$ – средняя (умеренная) корреляция, $0,7 < |r| < 0,9$ – сильная корреляция, $0,9 < |r| < 1,0$ – очень сильная корреляция.

Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и

FEV1 у больных хроническим пылевым бронхитом показали прямую сильную корреляцию между снижением CH50 е.а. и снижением FEV1 ($r=0,752$). В группе больных с хроническим пылевым бронхитом также определяется прямая сильная корреляция между снижением гемолитической активности комплемента и снижением FEV1/FVC ($r=0,789$). Сильная прямая корреляция наблюдается также при хроническом пылевом бронхите между снижением CH50 и снижением MEF25%VC ($r=0,717$).

Таблица 39- Данные корреляционного анализа иммунологических показателей и показателей форсированного выдоха при пылевых заболеваниях легких

Показатели	MEF25%VC			Rfo		
	Хронический пылевой бронхит	Силикоз	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	Хронический пылевой бронхит	Силикоз	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей
	R	R	r	r	r	R
IgA, г/л	-0,296	0,462	0,492	0,086	-0,282	-0,322
IgM, г/л	-0,234	0,522	0,567	0,192	-0,388	-0,404
IgG, г/л	-0,362	-0,498	-0,522	0,166	0,328	0,360
IgE, МЕ/мл	-0,128	-0,546	-0,556	0,223	0,421	0,478
Миелопероксидаза, %	-0,587	-0,628	-0,642	0,112	0,426	0,462
Фибронектин, нг/мл	-0,386	-0,529	-0,567	0,162	0,384	0,391
CH50 е.а.	0,717	0,886	0,914	-0,362	0,492	0,532
IL-1 α , пг/мл	-0,392	-0,568	-0,585	0,261	0,356	0,390
IL-1 β , пг/мл	-0,282	0,656	0,694	0,112	-0,354	-0,402
IL-4, пг/мл	-0,769	-0,798	-0,826	0,568	0,614	0,678
IL-8 пг/мл	-0,320	-0,848	-0,869	0,381	0,512	0,560
IFN γ , пг/мл	-0,562	0,612	-0,626	0,126	-0,278	0,299
TNF α , пг/мл	0,398	-0,872	-0,902	-0,346	0,763	0,798
FGF2, пг/мл	-0,417	-0,526	-0,729	0,380	0,540	0,692
VEGF, пг/мл	-0,340	-0,424	-0,814	0,217	0,422	0,832

Сильная обратная корреляция наблюдается при хроническом пылевом бронхите между повышением IL-4 и снижением модифицированного индекса Тиффно ($r=-0,760$). Также в группе больных с хроническим пылевым бронхитом наблюдается сильная обратная корреляция между повышением концентрации IL-4 и снижением MEF25%VC ($r=-0,769$).

Остальные обнаруженные корреляционные зависимости между

показателями гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, цитокиновой регуляции и показателями внешнего дыхания при хроническом пылевом бронхите носят характер очень слабой, слабой и средней (умеренной) корреляции.

При оценке корреляций между изменениями факторов роста и основными показателями функции внешнего дыхания при хроническом пылевом бронхите, 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 ($r=0,217$). В группе больных с силикозом определяется сильная обратная корреляция между повышением фибронектина и снижением FEV1 ($r=-0,787$). Сильная прямая корреляционная зависимость определяется при силикозе между снижением гемолитической активности комплемента и снижением FEV1 ($r=0,822$). В группе больных с силикозом также определяется сильная прямая корреляция между снижением гемолитической активности комплемента и снижением FEV1/FVC ($r=0,878$), а также снижением MEF25% VC ($r=0,886$).

В группе больных с силикозом определяется сильная обратная корреляция между увеличением сывороточной концентрации IL-4 ($r=-0,822$), IL-8 ($r=-0,826$) и снижением FEV1. Сильная обратная корреляция определяется между повышением количества IgE ($r=-0,712$), IL-4 ($r=-0,814$), IL-8 ($r=-0,835$), и одновременном снижении модифицированного индекса Тиффно. Сильная обратная корреляция наблюдается между повышением таких иммунологических показателей как IL-4 ($r=-0,798$), IL-8 ($r=-0,848$) и снижением MEF25%VC.

В группе больных с силикозом определяется сильная обратная

корреляция между увеличением сывороточной концентрации TNF α и снижением FEV1 ($r=-0,796$), снижением модифицированного индекса Тиффно ($r=-0,842$), а также снижением MEF25%VC ($r=-0,872$). В группе больных с силикозом наблюдается также прямая сильная корреляция между повышением TNF α ($r=0,763$) и повышением Rfo.

Остальные обнаруженные корреляционные зависимости между показателями гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, цитокиновой регуляции и показателями внешнего дыхания при силикозе носят характер очень слабой, слабой и средней (умеренной) корреляции.

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 ($r=0,422$).

В группе больных с пневмокониозом от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей наблюдается сильная обратная корреляция между повышением уровня фибронектина и снижением FEV1 ($r=-0,811$). Также прямая сильная корреляция наблюдается при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей между снижением гемолитической активности комплемента и снижением FEV1 ($r=0,856$), снижением FEV1/FVC ($r=0,912$), а также снижением MEF25%VC ($r=0,914$).

В группе больных с пневмокониозом от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей наблюдается сильная обратная корреляция между повышением таких иммунологических показателей как: IgE ($r=-0,876$), IL-1 β ($r=0,722$), IL-4 ($r=-0,848$), IL-8 ($r=-0,882$), и снижением FEV1. В группе с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определяется сильная обратная корреляция между повышением IgE ($r=-0,736$), IL-4 ($r=-0,862$), IL-8 ($r=-0,868$) и снижением FEV1/FVC. Также в

группе больных с силикозом отмечается сильная обратная корреляция между повышением уровней IL-4 ($r=-0,826$), IL-8 ($r=-0,869$) и снижением MEF25%VC.

В группе больных с пневмокониозом от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей наблюдается сильная обратная корреляция между повышением TNF α и снижением FEV1 ($r=-0,886$), снижением модифицированного индекса Тиффно ($r=-0,911$), а также снижением MEF25%VC ($r=-0,902$). В группе больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей также наблюдается сильная прямая корреляция между повышением TNF α и повышением Rfo ($r=0,798$).

Остальные обнаруженные корреляционные зависимости между показателями гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, цитокиновой регуляции и показателями внешнего дыхания при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей носят характер очень слабой, слабой и средней (умеренной) корреляции.

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 целью выявления типов реагирования организма (ТРО) при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей в группе стажированных рабочих (группа контактных) у пациентов с хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей нами впервые был проведен кластерный анализ по выявлению различных типов клинико-функционального реагирования и иммунного гомеостаза среди всех

изучаемых групп пациентов. 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. После этого проводилась процедура кластеризации (кластерный анализ) (методом k-средних). Формирование группирующих переменных осуществлялось с применением дисперсионного анализа. В модель включались только те показатели, значимый р-уровень которых не превышал 0,05. Кроме того при проведении кластерного анализа производилась одномоментная группировка объектов исследования и признаков.

Таблица 40- Распределение представителей групп больных пылевыми заболеваниями легких по кластерам

Диагноз	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

Таблица 41- Распределение представителей кластеров по группам больных пылевыми заболеваниями легких

Кластер	Контактные n (%)	Хронический пылевой бронхит n (%)	Силикоз n (%)	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей n (%)	Контрольная группа n (%)	Всего n (%)
Кластер 1	35 (26,92)	39 (30,0)	56 (43,08)	0 (0)	0 (0)	130 (100)
Кластер 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (100)	0 (0)	31 (100)
Кластер 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	60 (100)	60 (100)
Всего	35	39	56	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.

Кластеры изучаемых заболеваний на участке функциональных показателей показывают наиболее близкие значения показателей. Наиболее значимые различия анализируемых функциональных и иммунологических параметров наблюдаются между выделенными кластерами на уровне гуморальных факторов иммунитета, элиминационных механизмов, уровней интерлейкинов (цитокинов), факторов роста, что дает основу для предположения о том, что именно различия гуморальных факторов иммунитета (IgA, IgM, IgG, IgE), элиминационных механизмов (фибронектин, миелопероксидаза, гемолитическая активность комплемента), цитокинового профиля (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α), факторов роста (FGF2, VEGF) являются определяющими не только при возникновении заболевания, но и имеют прогностическое значение.

Процедура кластеризации показала, что формирование иммунного ответа у пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей отличается на данном этапе от иммунного гомеостаза в группе контактных, иммунного гомеостаза в группе больных хроническим пылевым бронхитом, иммунного гомеостаза в группе больных силикозом. Проведенный кластерный анализ показал, что промышленные фиброгенные аэрозоли запускают единый тип иммунного ответа у пациентов контактной группы, у пациентов с развившимся хроническим пылевым бронхитом, у пациентов с силикозом, в отличие от иммунного ответа при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, особенности которого определяются более быстрым развитием и прогрессированием обструктивных нарушений и пневмофиброза, что, по всей видимости, связано с дополнительным токсическим, сенсibiliзирующим и

повреждающим действием высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих аэрозоли металлов, на легочную паренхиму.

Все это подтверждает наше предположение о том, что единый этиологический фактор (промышленные фиброгенные аэрозоли в концентрациях, превышающих ПДК) при воздействии на организм работающих запускают единый иммунопатологический процесс, манифестирующий развитием «пылевой болезни легких», стадиями которой являются хронический пылевой бронхит и пневмокониоз (силикоз как его разновидность).

Все это позволяет рассматривать хронический пылевой бронхит как предстадию пневмокониоза (силикоза, как формы пневмокониоза в широком понимании данного термина) и говорить о существовании единой «пылевой болезни легких», включающей в себя как стадии единого патологического процесса - хронический пылевой бронхит и пневмокониоз (и его форму силикоз) и необходимости (при дальнейшем накоплении научных данных) изменения классификационных представлений о стадийности данных заболеваний, а так же необходимости коррекции Национального перечня профессиональных заболеваний, регламентируемого Приказом №417н Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» с включением в него единого диагноза «пылевая болезнь легких», с выделением хронического пылевого бронхита и пневмокониоза (и его формы силикоза) как стадий единого патологического процесса.

Выделение же пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей в отдельный кластер позволяет сделать вывод о том, что из всех изучаемых групп при данной патологии реализация иммунного ответа происходит по иному типу, во многом первично-обусловленному не только фиброзирующим действием высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих аэрозоли металлов, но и токсическим, сенсibiliзирующим и повреждающим действием.

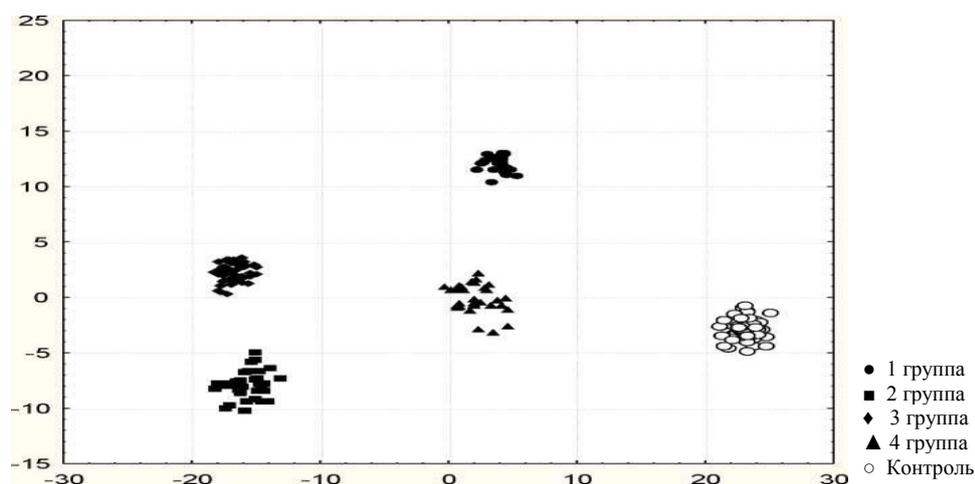


Рисунок 28. Рассеивание канонических значений в дискриминантной модели типов течения пылевых заболеваний легких

Учитывая обстоятельство, что современные классификации функционального и иммунного статуса трудно применимы в диагностике и прогнозировании типа течения пылевых заболеваний легких, так как требуют значительного числа эмпирических справочных таблиц, вследствие чего компьютерные автоматизированные алгоритмы при составлении программ по контролю за динамикой функциональных и иммунологических показателей очень громоздки, мы впервые в пульмонологии и профпатологии получили дискриминантную модель описанных выше типов реагирования организма при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей и при пылевых заболеваниях легких. Дискриминантная математическая модель была получена при помощи стандартного метода («Standard»). Дискриминантный анализ кроме задачи по расчету дискриминантных меток типов реагирования выполнил задачу по проверке и уточнению модели группы контактных, хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

На рисунке 28 отчетливо обращает на себя распределение обследуемых больных на пять групп, при этом наиболее близкими к друг-другу являются стажированных рабочих (группа контактных), а также группы пациентов с хроническим пылевым бронхитом и силикозом.

Статистический 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.

Таблица 42 - 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

В клинической практике врача-пульмонолога, врача-терапевта и врача-профпатолога именно в ранней диагностике поражения бронхолегочной системы у стажированных рабочих, работающих в контакте с промышленными аэрозолями (группе контактных) и прогнозировании течения заболевания, решении экспертных вопросов, отнесении его к той или иной нозологической форме пылевых заболеваний легких и возникают основные клинические, диагностические и экспертные сложности. Математическое моделирование в сфере деятельности врача-пульмонолога и профпатолога важно тем, что имея прогностическую значимость обеспечивает объективный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения заболевания, позволяя правильно поставить диагноз, определить прогноз.

Именно поэтому нами было проведено математическое моделирование и разработана математическая модель определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, и позволяющая 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 (хроническому пылевому бронхиту, силикозу, пневмокониозу от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) или исключить диагноз пылевых заболеваний легких. Построение математической модели дает возможность проверить эффективность системного подхода. Как видно из представленной матрицы, подавляющее большинство случаев вариантов течения пылевых заболеваний легких (более 90%), определенных фактически, совпадало с прогнозируемым диагнозом при выполнении принципа системного подхода.

При разработке математической (прогностической) модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания для отбора которых нами был использован дискриминантный анализ. Для каждого признака заболевания определялся критерий Фишера (F-критерий) и на основании полученного цифрового значения оценивался количественный вклад каждого признака заболевания. Показатели для которых уровень значимости по F-критерию соответствовал $p < 0,05$ были включены в математическую модель. Таким образом 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- α (критерий Фишера 78,776), Затем в порядке убывания роли влияния шли следующие информационные признаки: повышение FGF2, снижение интерферона- γ , 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.

В целом дискриминантный анализ завершился успешно, то есть программа классификации соответствует исходной. Статистика Уилкса для

показателей которые используются в математической модели приближается к нулевому значению, при котором мощность дискриминации соответствует наивысшему значению – единице, а уровень значимости p свидетельствуют о хорошей дискриминации модели (табл. 43).

Таблица 43- Итоги анализа дискриминантных функций

λ -Уилкса=0,0000 approx. $F(80,751)=1530,1$ $p<0,001$						
Показатели	λ -Уилкса	Частная λ	F-исключ	p-уровень	Толерантность	1-толер (R-кв)
Стаж работы	0,000	0,712	10,144	0,000	0,412	0,119
FEV1	0,000	0,846	8,629	0,000	0,836	0,164
FEV1/FVC	0,000	0,783	8,139	0,000	0,894	0,106
MEF25% VC	0,000	0,552	6,598	0,000	0,788	0,212
Rfo	0,000	0,966	4,689	0,004	0,826	0,174
СДЛА	0,000	0,957	2,125	0,009	0,898	0,102
ФВ	0,000	0,680	3,316	0,000	0,871	0,129
IgE, МЕ/мл	0,000	0,898	28,432	0,002	0,675	0,286
Фибронектин, нг/мл	0,000	0,854	15,322	0,008	0,796	0,432
IL-4, пг/мл	0,000	0,519	36,286	0,000	0,866	0,164
IL-8, пг/мл	0,000	0,436	42,434	0,001	0,324	0,212
IFN γ , пг/мл	0,000	0,398	54,532	0,000	0,292	0,436
TNF α , пг/мл	0,000	0,461	78,776	0,000	0,932	0,216
FGF2, пг/мл	0,000	0,412	69,114	0,000	0,814	0,202
VEGF, пг/мл	0,000	0,482	34,339	0,000	0,620	0,198

Таблица 44 - Значения функции классификации в исследуемых группах

Показатели	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип
	p=0,131	p=0,182	p=0,262	p=0,145	p=0,129
Стаж работы	11,12	14,71	15,23	9,42	9,13
FEV1	12,71	11,07	10,45	10,2	8,16
FEV1/FVC	5,23	5,40	5,19	3,7	5,12
MEF25% VC	10,54	10,91	9,54	12,0	7,19
Rfo	17,65	18,59	18,30	21,8	12,15
СДЛА	8,55	10,49	9,99	12,3	7,56
ФВ	5,42	3,51	1,72	5,3	4,42
IgE, МЕ/мл	-0,14	0,16	-0,28	0,19	-0,28
Фибронектин, нг/мл	0,42	0,28	0,44	0,36	0,89
IL-4, пг/мл	11,92	8,19	7,56	8,32	8,78
IL-8, пг/мл	3,67	4,46	7,22	4,84	7,67
IFN γ , пг/мл	2,36	1,12	1,96	0,68	1,88
TNF α , пг/мл	2,76	3,72	6,68	2,86	8,45
FGF2, пг/мл	2,18	3,48	5,12	3,62	1,48
VEGF, пг/мл	2,85	4,14	6,88	4,26	2,22
Константа	-7824,82	-9964,18	-9077,28	-22012,0	-6678,82

Дискриминантный анализ дал возможность вывести функции и определить интегральные коэффициенты математической модели с помощью которых можно вычислить классификационные метки типов

течения заболевания у 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 (хроническому пылевому бронхиту, силикозу и пневмокониозу от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) или исключить диагноз пылевых заболеваний легких, отнести работника к группе здоровых.

Формула №1 определяет интегральный коэффициент математической модели группы контактных (стажированных рабочих, имеющих отдельные клинически и экспертно не верифицированные признаки пылевых заболеваний легких) – 1 тип.

$$1 \text{ тип} - M1 \times 11,12 + M2 \times 12,71 + M3 \times 5,23 + M4 \times 10,54 + M5 \times 17,65 + M6 \times 8,55 + M7 \times 5,42 - M8 \times 0,14 + M9 \times 0,42 + M10 \times 11,92 + M11 \times 3,67 + M12 \times 2,36 + M13 \times 2,76 + M14 \times 2,18 + M15 \times 2,85 - 7824,82$$

Формула № 2 определяет интегральный коэффициент математической модели хронического пылевого бронхита- 2 тип

$$2 \text{ тип} - M1 \times 14,71 + M2 \times 11,07 + M3 \times 5,4 + M4 \times 10,91 + M5 \times 18,59 + M6 \times 10,49 + M7 \times 3,51 + M8 \times 0,16 + M9 \times 0,28 + M10 \times 8,19 + M11 \times 4,46 + M12 \times 1,12 + M13 \times 6,68 + M14 \times 3,48 + M15 \times 4,14 - 9964,18$$

Формула №3 отражает определение интегрального коэффициента математической модели силикоза- 3 тип

$$3 \text{ тип} - M1 \times 15,23 + M2 \times 10,45 + M3 \times 5,19 + M4 \times 9,54 + M5 \times 18,3 + M6 \times 9,99 + M7 \times 1,72 - M8 \times 0,28 + M9 \times 0,44 + M10 \times 7,56 + M11 \times 7,22 + M12 \times 1,96 + M13 \times 6,68 + M14 \times 5,12 + M15 \times 6,88 - 9077,28$$

Формула №4 отражает определение интегрального коэффициента математической модели пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей- 4 тип

$$4 \text{ тип} - M1 \times 9,42 + M2 \times 10,2 + M3 \times 3,7 + M4 \times 12 + M5 \times 21,8 + M6 \times 12,3 + M7 \times 5,3 - M8 \times 0,19 + M9 \times 0,36 + M10 \times 8,32 + M11 \times 4,84 + M12 \times 0,68 + M13 \times 2,86 + M14 \times 3,62 + M15 \times 4,26 - 22012$$

Формула №5 отражает определение интегрального коэффициента математической модели группы здоровых - 5 тип

$$4 \text{ тип} - M1 \times 9,13 + M2 \times 8,16 + M3 \times 5,12 + M4 \times 7,19 + M5 \times 12,15 + M6 \times 7,56 + M7 \times 4,42 - M8 \times 0,28 + M9 \times 0,89 + M10 \times 8,78 + M11 \times 7,67 + M12 \times 1,88 + M13 \times 8,45 + M14 \times 1,48 + M15 \times 2,22 - 6,678,82$$

В данных формулах $M1$ - стаж работы, $M2$ - значение абсолютного объема форсированного выдоха в течение первой секунды, $M3$ - значение модифицированного индекса Тиффно, $M4$ - скорость форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких, $M5$ - вязкостное дыхательное сопротивление, $M6$ - систолическое давление в легочной артерии, $M7$ - фракция выброса левого желудочка, $M8$ - уровень общего IgE, $M9$ - концентрация фибронектина, $M10$ - уровень IL-4, $M11$ - уровень IL-8, $M12$ - уровень IFN γ , $M13$ - уровень TNF α , $M14$ - уровень FGF2, $M15$ - уровень VEGF.

Таким образом, многосторонний анализ данных профессионального анамнеза, изменений функции внешнего дыхания, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и иммунного гомеостаза, включая анализ

факторов гуморального иммунитета, уровней интерлейкинов и факторов роста, составляющих идею системного подхода, позволяют лучше оценить развитие заболевания, оптимизировать раннюю диагностику и прогнозировать тип течения заболевания. Обследуемый работник будет относиться к тому типу, для которого значение интегрального коэффициента реакции организма будет максимально.

Использование принципа системного подхода, основанного на учете и анализе показателей профессионального анамнеза, функциональных маркеров, отражающих состояние внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, показателей иммунного гомеостаза и факторов роста позволяет в реальной клинической практике (практике работы врача общей практики, терапевта, пульмонолога и профпатолога) улучшить раннюю диагностику и прогнозировать течение различных нозологических форм заболеваний легких от воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей.

ГЛАВА 7. Обсуждение результатов

В настоящее время базовыми приоритетными задачами в области здравоохранения являются сохранение и укрепление здоровья нации, реализуемые через увеличение продолжительности жизни, увеличение качества жизни работающего населения, совершенствование профилактики и медицинской помощи лицам, работающим во вредных и опасных условиях труда и больным профессиональными заболеваниями. Большое значение для сохранения здоровья имеют и социально-экономические факторы (уровень и качество жизни, социальная адаптация, личный потенциал здоровья работника) [Еселевич С.А., Разумов В.В., 2007; Бодиенкова Г.М., Боклаженкова Е.В., 2014; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Бурмистрова Т.Б., 2015; Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году, М., 2015].

По данным информационного сборника статистических материалов «Профессиональные заболевания и их распределение по классам условий труда в Российской Федерации в 2014 году» зарегистрировано 7891 впервые возникших профессиональных заболеваний и отравлений. В структуре профессиональной патологии в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора заметных изменений не отмечается. В 2014 году, как и в предыдущие годы, сохраняется наиболее высокий уровень профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов производственных процессов – 46,79 % (2013 – 46,65%, 2012 – 47,4%). Второе место принадлежит профессиональной патологии вследствие воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем организма работников в процессе их трудовой деятельности – 25,18% (2013 – 23,71%; 2012 – 22,92%). На третьем месте – профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей – 17,56% (2013 – 18,25%; 2012 – 17,34%), на четвертом – заболевания (интоксикации), вызванные химическими веществами – 6,26 % (2013 – 6,43%; 2012 – 3,89%). На долю профессиональной патологии, возникшей от воздействия других вредных производственных факторов, приходится около 7 – 8 % .

Наибольшему риску приобретения профессиональной патологии в 2014 г. в зависимости от профессий подвержены: среди мужчин – проходчики, водители автомобиля, горнорабочие очистного забоя, машинисты экскаватора, пилоты; среди женщин – машинист крана (крановщик), дояр, медицинская сестра, маляр, машинист крана металлургического. Доля профессиональных заболеваний работников указанных профессий от всех впервые зарегистрированных в 2012–2014 гг. в среднем составляет 31,26 и 24,08% среди мужчин и женщин соответственно.

Представляет интерес анализ статистических показателей выявляемости профессиональных заболеваний легких не только в Российской Федерации в целом, но и в Самарской области за последние годы [Березин И.И., Никифорова Г.А., 2013].

Показатель профессиональной заболеваемости в Самарской области составляет от 3,35 до 5,1 на 10 тысяч работающих, при этом наиболее часто профессиональные заболевания встречаются в летной и космической промышленности, сельском хозяйстве, энергетической промышленности и химической промышленности машиностроение, в строительной индустрии («Железобетонные заводы, ОАО «Балашейские пески», ОАО «Сокское карьероуправление»), медицине.

При оценке профессиональной заболеваемости профессиональными заболеваниями легких в Самарской области нами проведен анализ профессиональной заболеваемости по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» за 2011-2015 годы нами установлено, что профессиональные (прежде всего пылевые) 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. Диагноз профессиональных заболеваний легких в условиях отделения профпатологии областного центра

профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» устанавливался на основании современных критериев диагностики данных заболеваний с учетом требований Приказа №417н МЗ и СР РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

Анализ медицинской документации и анкетный опрос лиц с первично установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких свидетельствует о низком качестве проводимых медицинских осмотров на производствах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей. Среди данных больных число лиц направленных в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией после проведения периодического медицинского осмотра (подозрение на профессиональное заболевание 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. Остальные случаи профессиональных заболеваний легких не были первично выявлены в ходе проведения периодических медицинских осмотров и были диагностированы при самостоятельном целенаправленном обращении пациентов в лечебные учреждения города Самары и Самарской области, что свидетельствует о недостаточно высоком качестве проводимых периодических медицинских осмотров работающих.

Проведенный анкетный опрос пациентов с установленным в отделении профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» диагнозом профессионального заболевания легких, относящихся к категории у которых данное заболевание было выявлено при самостоятельном целенаправленном обращении в лечебные учреждения города Самары и Самарской области и не было выявлено в ходе последнего перед обращением периодического медицинского осмотра дополнительно подтвердил недостаточно высокое качество проводимых периодических медицинских осмотров, отражающееся

крайне неблагоприятным образом на ранней диагностике пылевых заболеваний легких, вследствие чего в настоящее время одной из наиболее значимых проблем в профессиональной пульмонологии является вопрос поздней поставки диагноза профессионального заболевания дыхательной системы, и как следствие не своевременного отстранения от работы, связанной с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей, отсроченного назначения медикаментозной терапии, санаторно-курортного лечения, реабилитационных мероприятий [Хоружая О.Г., Горблянский Ю.Ю., Пиктушанская Т.Е., 2015].

При проведении углубленных периодических медицинских осмотров проведено обследование 304 человека 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) согласно Р2.2.2006-05 «Руководства по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г.), согласно руководства Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно - методические основы, принципы и критерии оценки» (2004) проводилась оценка профессионального риска развития болезней органов дыхания у работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями.

Согласно данным полученным при проведении углубленных периодических медицинских осмотров профессиональные болезни 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 этом в структуре выявленных болезней органов дыхания преобладает силикоз (40

человек, 72,73% от числа выявленных болезней органов дыхания), хронический пылевой бронхит выявлен у 15 человек (27,27% от числа выявленных заболеваний органов дыхания).

При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные болезни 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 этом в структуре выявленных болезней органов дыхания преобладает хронический пылевой бронхит (20 человек, 68,96% от числа выявленных профессиональных болезней органов дыхания), пневмокониоз выявлен у меньшего числа обследованных (9 человек, 31,03% от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания).

При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные болезни органов дыхания выявлены у 40,47% обследованных, работающих в контакте со 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), при этом в структуре выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания на первом месте стоит пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (20 человек, 58,82% от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания), хронический пылевой бронхит выявлен у меньшего числа обследованных (14 человек, 41,18% от числа выявленных профессиональных заболеваний органов дыхания).

В общей выборке работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и обследованных в ходе углубленного периодического медицинского осмотра профессиональные заболевания органов дыхания выявлены в 38,82% случаев (у 118 человек из 304

обследованных), что в 1,94 раза выше чем распространенность заболеваний органов дыхания в группе сравнения (относительный риск $RR=1,941$, $EF=48,48\%$, $95\% CI 1,321-2,851$; отношение шансов $OR=2,538$, $95\% CI 1,534-4,198$).

Таким образом, полученные данные говорят о высоком профессиональном риске развития профессиональных заболеваний органов дыхания при длительном производственном контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, высокодисперсными сварочными промышленными аэрозолями и о средней силе профессионального риска при работе с промышленными фиброгенными аэрозолями умереннофиброгенного характера. Оценка профессиональных рисков развития профессиональных заболеваний органов дыхания играет важную роль в ранней диагностике, прогнозировании развития и выработке стратегий профилактики профессиональных 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.

Прогноз при профессиональных заболеваниях легких, при хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определяется состоянием иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой, поэтому именно изучение целостных реакций иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем на воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей может помочь обосновать стратегию пылевого контроля, раскрыть преобладающие механизмы нарушения бронхиальной проходимости (рестриктивный, обструктивный, смешанный), разработать критерии ранней диагностики иммунологических, вентиляционных и гемодинамических нарушений при пылевых заболеваниях легких, прогнозировать их течение.

Все это определяет важность современных комплексных исследований [Dechoux J. et al., 1984; Sirakusa A. et al., 1984; Morimoto R., Tissieres A., Georgopoulos C., 1994; Kenny L.C., Hurley F., Warren N.D., 2002; Crapo J.D. ,

Glassroth J., Karlinsky J.B., 2004; Calverley P., Pauwels R., Lofdahl C.G. et al., 2005; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015], посвященных системному анализу системы внешнего дыхания, гуморального иммунитета, цитокинового профиля, сократительной способности миокарда при пылевых заболеваниях легких. Важность данных исследований определяется как контингентами, включаемыми в исследование (в настоящее время все более часто встречаются пневмокониозы от воздействия умереннофиброгенных промышленных аэрозолей, редко встречаются классические формы пылевых заболеваний легких, редко встречается длительный непрерывный многолетний стаж пылевой экспозиции), так и тем, что при проведении подобных исследований редко используется комплекс современных методик функциональных исследований и иммунологического тестирования [Жестков А.В., 2000; Золоева П.В., 2009, 2012; Кузьмина Л.П., 2015].

Нами для достижения цели исследования и решения поставленных задач на клиническом этапе работы были обследованы больные 5 групп: 1 группа- 35 человек, длительно контактировавших на производстве с фиброгенными промышленными аэрозолями, у которых не было обнаружено клинико-рентгенологических признаков поражения легких (контактные), 2 группа- 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3 группа- 56 больных силикозом, первая стадия заболевания, (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 областная станция переливания крови» и работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, без признаков поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой и иммунной системы, по данным комплексного обследования признанные здоровыми.

Оценка клинических данных в группе контактных, при хроническом

пылевом бронхите, при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей показала их определенную неспецифичность и малую информативность для ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких.

В нашем исследовании в программу обследования больных также было включено оториноларингологическое обследование больных, которое показало достаточно высокую встречаемость в группе контактных, а также при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей хронического атрофического ринофаринголарингита - в 22,86% в группе контактных, в 53,85% при хроническом пылевом бронхите, в 55,35% при силикозе, в 74,19% в группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Кроме того в нашем исследовании установлено, что явления атрофии (или субатрофии) слизистой оболочки бронхов, определяемые при фибробронхоскопическом исследовании, сопровождались выявлением атрофических явлений в верхних дыхательных путях (хронического атрофического ринофаринголарингита), что, по нашему мнению, подтверждает системность развития патологического процесса, нисходящий характер развития атрофического процесса при пылевых заболеваниях легких и согласуется с данными полученными при изучении пневмокониоза от воздействия малофиброгенной известняково-доломитовой пыли [Бабанов С.А., 2007], при изучении пылевых заболеваний легких, возникающих от пыли бурого угля [Савинова Т.А, Григоренко А.А., 2000], классического силикоза [Малашенко А.В., 2006], муллитоза [Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., 2013].

Нельзя не согласиться с мнением патриарха отечественной медицины труда, академика РАН Б.Т.Величковского о том, что влияние производственных аэрополлютантов, прежде всего, промышленных фиброгенных аэрозолей, содержащих примеси металлов, на верхние дыхательные пути и бронхиальную слизистую, носит, по-видимому, неспецифический общетоксический характер, приводя к резкому угнетению

функции эпителия слизистой, а затем его атрофии [Величковский Б.Т., 2013].

Нами установлено, что распространенность табакокурения среди контактных, больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом, пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей достаточно не высока и не достигает средне-популяционного уровня исходя из чего можно сделать вывод о том, что развитие и прогрессирование пылевых заболеваний легких в силу утяжеления вентиляционных нарушений, степени выраженности дыхательной и легочно-сердечной недостаточности «заставляют пациента», приводят к физической невозможности продолжения табакокурения и увеличивают количество пациентов бросивших курить (увеличению числа куривших ранее), что согласуется с ранее полученными данными при обследовании работников промышленных предприятий [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015].

При оценке выраженности дыхательной недостаточности по А.Г.Дембо установлено, что первая степень дыхательной недостаточности выявлена у 16 человек при хроническом пылевом бронхите (41,03%), у 20 (35,71%) при интерстициальной форме силикоза, у 6 человек (19,35%) при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Вторая степень дыхательной недостаточности была выявлена у 22 человек (56,41%) при хроническом пылевом бронхите, 36 человек (64,29%) при силикозе, у 23 человек (74,19%) при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. Третья степень дыхательной недостаточности была выявлена только при хроническом пылевом бронхите (1 человек-2,56%) и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (2 человека – 6,45%). Выявление данных изменений, носящих общеклинический (и достаточно неспецифический характер в плане дифференциальной диагностики пылевых заболеваний легких с другими бронхолегочными заболеваниями непрофессиональной природы) также не позволяет оптимизировать диагностику пылевых заболеваний легких на основе системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких в независимости от вида действующего промышленного аэрозоля (высокофиброгенного, умереннофиброгенного,

высокодисперсного сварочного) и развивающейся нозологической формы.

Важным является и оценка встречаемости сопутствующей патологии, проблема коморбидности при пылевых заболеваниях легких [Верткин А.Л., Ховасова Н.О., 2013; Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., 2014; Agusti. A., 2007]. В нашем исследовании при анализе встречаемости сопутствующих заболеваний в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей установлено, что встречаемость сопутствующих заболеваний не отличается от средне-популяционного уровня и не зависит от формы и степени выраженности патологии.

При ранней диагностике гемодинамических нарушений при заболеваниях легких профессиональной и непрофессиональной этиологии определенное значение имеет классический метод электрокардиографии с последующим анализом выявляемых электрокардиографических изменений при пылевых заболеваниях легких, характерных для развития хронического легочного сердца. В нашем исследовании показано, что классический метод электрокардиографии не позволяет на ранних этапах диагностировать признаки хронического легочного сердца, несмотря на имеющиеся и прогрессирующие вентиляционные и гемодинамические нарушения при пылевых заболеваниях легких. Так неполная блокада левой ножки пучка Гиса была выявлена всего у 3 больных (у 1 - 2,56% при хроническом пылевом бронхите, и у 2 - 6,45% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса выявлена в виде неполной блокады в 12,82% при хроническом пылевом бронхите, в 10,71% при силикозе и в 19,35% при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Изучение вентиляционной функции легких проводили на компьютерном спирографе "Care Fusion" компании MicroLab UK (Великобритания). Прибор снабжен системой автоматической калибровки и выбора наилучших результатов теста из трех попыток. После инструктажа и обучения дыхательному маневру обследуемый делал вдох до уровня общей емкости легких и максимальный выдох до уровня остаточного объема.

Проводилось измерение объемных и скоростных показателей выдоха: FVC, PEF, FEV1, FEV1/FVC, MEF25% VC, MEF50% VC и MEF75% VC при помощи записи кривой «поток-объем» в соответствии с критериями Европейского Сообщества Угля и Стали [European Community for Coal and Steel, 1993], показатели выражали в процентах к должным величинам, что значительно упрощает сравнение различных групп обследуемых, исключая из процедуры стандартизацию по возрасту, весу, росту и полу. Методом форсированных осцилляций определялось вязкостное дыхательное сопротивление (Rfo) – комплексный показатель бронхиальной обструкции, не зависящий от возможного влияния на результат со стороны пациента [Орлова Г.П., 2013].

Результаты исследования функции внешнего дыхания у стажированных рабочих в группе контактных, у больных хроническим пылевым бронхитом и силикозом показали достоверное снижение основных скоростных показателей форсированного выдоха и повышение вязкостного дыхательного сопротивления в основных группах обследуемых, зависящее от группы больных и формы патологии. При этом при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей изменения потоковых показателей еще более значимы, что может быть связано с преобладанием при данной форме обструктивных нарушений, по сравнению с рестриктивными изменениями при силикозе, что может быть связано с дополнительными механизмами развития гиперреактивности бронхов при данном виде пневмокониоза, что может быть обусловлено воздействием промышленных высокодисперсных сварочных аэрозолей сложного состава, содержащих наряду со свободной двуокисью кремния аэрозоли металлов (окислы марганца железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др), что приводит к более раннему развитию и прогрессированию вентиляционных нарушений при данном виде пневмокониоза.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [Семенова К.А., 2008; Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., 2013] и подтверждают данные о том, что у работников, контактирующими с высокими концентрациями фиброгенной промышленной пыли первичными физиологическим и маркерами респираторного неблагополучия могут быть

признаны изменения таких показателей как индекс Тиффно, максимально пиковая скорость выдоха, скорость потока при выдохе на уровне мелких бронхов.

Можно согласиться с мнением [Мазитова Н.Н., 2011], отстаивающей функциональный критерий и его приоритет в постановлении диагноза при профессиональных заболеваниях легких, так как в настоящее время достаточно редко встречаются классические формы пылевых заболеваний легких, сопровождающиеся выраженными рентгенологическими изменениями, вследствие чего функциональная диагностика выходит на первый план в диагностике данных заболеваний. Определение объема форсированного выдоха за первую секунду и индекса Тиффно является, на наш взгляд, важным при хроническом пылевом бронхите и других формах пылевых заболеваний легких, так как они являются классификационными показателями, используемыми при постановке диагноза-профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких.

Широкое использование метода компьютерной спирометрии в пульмонологической и профпатологической практике, а также при проведении периодических медицинских осмотров на промышленных предприятиях, на производствах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей, позволит с большей достоверностью выявлять ранние формы пылевых заболеваний легких (на стадии так называемой «предболезни»), дифференцировать их различные клинко-функциональные типы, что эффективно отразится на повышении качества ранней диагностики, вторичной профилактике, рациональном выборе фармакотерапии и комплексной реабилитации при данной патологии, что позволит избежать развития и прогрессирования осложнений пылевых заболеваний легких и, прежде всего, хронического легочного сердца.

Проблема прогрессирования пылевых заболеваний легких, как и любых других заболеваний легких, протекающих с выраженным бронхообструктивным синдромом, несомненно, является кардиопульмонологической проблемой [Щукин Ю.В., Давыдкин И.Л., 2013; Niepsuj G. et al., 1993; Heppleston A.G., 1998; Bricchet A., Salez. F, Lamblin C., et

al.,1999; Coin A., 2010].

По нашему мнению, полученные результаты, характеризующие изменения гемодинамики правых и левых отделов сердца в группе контактных и больных хроническим пылевым бронхитом свидетельствуют о формировании явлений гипертрофии и дилатации правого желудочка, а также имеют выраженный компенсаторно-приспособительный характер, что проявляется формированием синдрома гипердинамии миокарда и гиперкинетического варианта центральной гемодинамики, призванных обеспечить адекватный уровень кровообращения в органах и тканях в условиях изменения условий функционирования и нарастающей кислородной недостаточности. Полученные результаты можно рассматривать как формирование синдрома гиподинамии миокарда и гипокинетического варианта центральной гемодинамики (по критериям И.К.Шхвацабая) при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей как компенсаторно-приспособительного механизма, обеспечивающего функционирование сердечно сосудистой системы при ухудшении условий гемодинамического баланса [Панев Н. И. С соавт., 2014; Хоружая О.Г., Горблянский Ю.Ю., Пиктушанская Т.Е, 2015].

Таким образом изучение показателей, отражающих состояние дыхательной системы, а также систолического давления в легочной артерии, показателей, отражающих контрактильность и геометрию миокарда правого и левого желудочков показало, что развитие дыхательных нарушений приводит прежде всего к повышению давления в легочной артерии, увеличению толщины передней стенки миокарда правого желудочка, приводит к снижению сократимости миокарда как правого, так и левого желудочка.

Зависимость выявляемых кардиогемодинамических нарушений при пылевых заболеваниях легких от степени выраженности нарушений дыхательной функции подтверждают четкие корреляционные связи между снижением основных показателей форсированного выдоха (форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха в течение первой

секунды, модифицированного индекса Тиффно, скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких) и повышением Rfo-вязкостного дыхательного сопротивления и изменением основных кардиодинамических показателей: повышением систолического давления в легочной артерии, увеличением толщины передней стенки правого желудочка, компенсаторным повышением (у стажированных рабочих в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите) ударного объема левого желудочка, минутного объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, фракции укорочения, и при наличии более тяжелых форм пылевых заболеваний легких- силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей снижением ударного объема левого желудочка, минутного объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, фракции укорочения.

Полученные данные позволяют использовать определение показателей компьютерной спирографии в качестве информативных маркеров, позволяющих улучшить диагностику нарушений бронхиальной проходимости при пылевых заболеваниях легких, но и в качестве маркеров, позволяющих прогнозировать течение данных заболеваний, ухудшение состояния больных, за счет прогнозирования развития легочно-сердечной недостаточности, хронического легочного сердца. Данные подходы солидаризируются с подходами Е.Л.Потеряевой (2016), Ю.Ю.Горблянского (2016).

Первопричиной развития гипертрофии, последующей дилатации правых отделов сердца при пылевых заболеваниях легких, по нашему мнению следует считать прогрессирующую легочную гипертензию, которая увеличивает нагрузку на правые отделы сердца. При этом легочная гипертензия может быть связана как с редукцией сосудистого русла в легких при пневмокониотическом процессе, прогрессированием периваскулярного фиброза легочной ткани, что позволяет считать фиброз легочной ткани при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей морфологическим фактором, определяющим легочную гипертензию [Любченко П.Н., Массарыгин. В.В., Дмитрук Л.И., 2011].

Кроме того при пылевых заболеваниях легких развивается альвеолярная гипоксия, которая рефлекторно по механизму Эйлера-Лильестранда приводит к вазоконстрикции легочных артерий, а затем и функциональной гипертензии в системе легочной артерии [Марков Х.М., 2012].

Причинами снижения сократительной способности миокарда правого желудочка, наряду с гипертензией малого круга кровообращения, могут быть гипоксия [Жестков А.В., 2014] и токсическое воздействие двуокиси кремния и высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих частицы металлов [Савинова Т.А., 2002; Серебряков П.В., Нененко О.И., Рахимзянов А.Р., 2014]. Снижение сократительной способности левого желудочка определяется как гипоксией и токсическим воздействием двуокиси кремния, токсическим воздействием высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих частицы металлов (в этом отношении оба желудочка находятся в одинаковых условиях), так и ухудшением условий функционирования левого желудочка вследствие дилатации правого желудочка [Рослая Н.А., 2010].

По мере формирования рентгенологических признаков хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, которое сопровождается нарастанием вентиляционных расстройств, формируются эхокардиографические признаки гипертрофии и дилатации правого желудочка, типичные для хронического легочного сердца.

При этом более значимое изменение гемодинамических показателей и сократительной способности миокарда левого желудочка наблюдается в группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей по сравнению с больными силикозом может быть объяснено как наличием более выраженных вентиляционных нарушений (прежде всего обструктивных) при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей по сравнению с силикозом, где преобладают рестриктивные нарушения, так и наличием латентно-протекающей токсической миокардиодистрофии, обусловленной токсическим воздействием высокодисперсных сварочных аэрозолей,

содержащих помимо свободной двуокиси кремния входят аэрозоли металлов (окислы марганца железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др) и, порой достигающих размера наночастиц.

Выявляемость гемодинамических нарушений на ранних стадиях развития пылевых заболеваний легких свидетельствует о необходимости индивидуального мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы и сократительной способности миокарда в процессе контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями, особенно в группах рабочих, имеющих длительный стаж пылевой экспозиции. По нашему мнению, наиболее информативными параметрами, характеризующими функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при пылевых заболеваниях легких являются систолическое давление в легочной артерии, толщина передней стенки правого желудочка, Е правого желудочка, А правого желудочка. а также показатели, отражающие сократимость левого желудочка- ударный объем, минутный объем, фракция выброса, фракция укорочения, определение которых позволяет с высокой достоверностью выявлять наличие гемодинамического дисбаланса, как в группе контактных у стажированных рабочих, так и при хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

При и этом, следует учитывать, что наличие изменений кардиогемодинамики, структурно-функционального состояния миокарда, которые проявляются повышением систолического давления в легочной артерии, гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца при пылевых заболеваниях легких, снижением сократительной способности миокарда левого желудочка, определяемым по показателям ударного объема, минутного объема, фракции выброса и фракции укорочения циркулярных волокон микорада (при наличии изменения всех описываемых показателей) – это уже стадия выраженного прогрессирующего заболевания, сопровождающего (в независимости от нозологической формы) массивным пневмофиброзом, когда стоит вопрос не первичной профилактики заболевания а вопрос лечения респираторных и сердечно-сосудистых

осложнений [Липатова Л.В., 2013; Нененко О.И., Серебряков П.В., Рахимзянов А.Р., 2015].

В силу этого крайне важна ранняя доклиническая диагностика и прогнозирование течения пылевых заболеваний легких, что возможно, по нашему мнению, при помощи системной оценки иммунного статуса и цитокиновой регуляции, факторов роста, как среди лиц, контактирующих длительное время с высокими концентрациями промышленных фиброгенных аэрозолей стажированных рабочих (группа контактных), так и у больных наиболее социально-значимыми нозологическими формами пылевых заболеваний легких (хронический пылевой бронхит, силикоз, пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей).

Среди факторов гуморального иммунитета нами проводилась оценка уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE в сыворотке крови. Нами установлен выраженный дисбаланс факторов гуморального иммунитета, регистрируемый нами не только в при пылевых заболеваниях легких, но и в группе стажированных рабочих (группа контактных), имеющих длительный стаж пылевой экспозиции в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей, но не имеющих достоверных клинических, фибробронхоскопических и рентгенологических признаков пылевых заболеваний легких.

По нашему мнению снижение сывороточного IgA при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, несомненно, свидетельствует о нарушении целостности, также функциональной полноценности слизистой дыхательных путей при пылевых заболеваниях легких. Кроме того, учитывая, что одна из ведущих функций IgA состоит в адгезии антигенов и токсинов бактериального характера, с которыми IgA специфически связывается предупреждая дальнейшее распространение и развитие инфекционного процесса (связывание с микробами и токсинами снижает уровень IgA).

Подобные изменения гуморальных факторов иммунитета выявлены у больных силикотуберкулезом [Бородулина Е.А., 2002; Бородулин Б.Е., 2003]. В нашем же исследовании это может косвенно свидетельствовать о

достаточно высокой микробной обсемененности бронхиального дерева при профессиональных заболеваниях легких.

В результате изучения уровня IgM (г/л) в группе контактных, установлено, что уровень IgM в данной группе достоверно увеличивается по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). При развитии хронического пылевого бронхита показатель продолжает достоверно возрастать как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с показателями в группе контактных ($p < 0,05$).

При оценке уровня IgM у больных с силикозом его уровень оказался ниже, чем в группе контроля ($p > 0,05$), но эта это различие не достигло достоверных различий. В группе пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень IgM продолжает снижаться ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Увеличение уровня IgG (гипериммуноглобулинемия G) в сыворотке крови, выявленное нами при пылевых заболеваниях легких является вполне закономерным, учитывая постоянную стимуляцию синтеза иммуноглобулинов различными инфекционными патогенами, колонизирующими бронхиальную слизистую. Ранее в немногочисленных исследованиях [Глазистов А.В., 2009] показана высокая обсемененность бронхиального дерева при профессиональных заболеваниях легких.

Выявленное нами повышение уровней общего IgE в сыворотке крови у всех обследованных групп пациентов: как в группе контактных, так и при хроническом пылевом бронхите, так и при силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей дополняет и объясняет полученные ранее данные о повышении уровня общего IgE в сыворотке крови при заболеваниях легких профессиональной и непрофессиональной этиологии [Шпагина Л.А., Бобров С.В., 2005; Бабанов С.А., 2008; Косов А.И., 2008; Fattahi F., ten Hacken N.H., Löfdahl C.G., 2013].

На наш взгляд, повышение уровня общего IgE в группе контактных, так и при пылевых заболеваниях легких может быть связано с тем, что в последнее время в производственной среде все большее распространение получают промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, кроме

диоксида кремния, различные металлы-сенсibilизаторы, полимерные смолы и химические вещества, обладающие раздражающим и сенсibilизирующим действием и (это в первую очередь касается пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, так как в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей помимо свободной двуокиси кремния входят аэрозоли металлов (окислы марганца железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др).

Среди элиминационных механизмов иммунного ответа нами проводилась оценка активности миелопероксидазы, уровня фибронектина и гемолитической активности комплемента. Выявленное нами повышение уровня миелопероксидазы у обследованных больных подтверждает роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании заболеваний легких от воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей.

Увеличение же уровня фибронектина в группе стажированных рабочих (группа контактных) и при пылевых заболеваниях легких по нашему мнению, обусловлено тем фактом, что реакция альвеолярных макрофагов на инородные частицы (в данном случае фиброгенную пыль, содержащую высокий процент свободной двуокиси кремния, умереннофиброгенные промышленные аэрозоли, высокодисперсные сварочные аэрозоли, содержащие аэрозоли металло) сопровождается усилением синтеза агентов хемотаксиса (в том числе и фибронектина, который является фактором хемотаксиса для фибробластов и также обладает свойствами универсального опсонина).

Поэтому увеличение уровня фибронектина может свидетельствовать о массивном антигеном стимулировании слизистых респираторного тракта высокофиброгенными, умереннофиброгенными, высокодисперсными сварочными аэрозолями, результатом которого является активация фагоцитарного звена иммунной системы, наиболее значимо выраженная при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей [Боева С.С., 2010; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013].

По нашему мнению, достоверное снижение гемолитической активности комплемента в сыворотке крови при пылевых заболеваниях легких, связано, как с нарушением секреторирующей функции макрофагов,

которые вырабатывают компоненты комплемента, и с другой стороны, увеличением потребления комплемента при наличии его активации по классическому и альтернативному пути [Бабанов С.А., Будащ Д.С., 2016].

В настоящее время изучение молекулярных механизмов патогенеза профессиональных (и прежде всего пылевых) заболеваний легких является актуальной научной проблемой и практической задачей, в силу чего исследования по данной проблематике проводятся различными научными коллективами [Бабанов С.А., 2008; Потеряева Е.Л., 2014; Шпагина Л.А., 2015; Кузьмина Л.П., 2015]. Важное значение при проведении этих исследований отдается изучению цитокиновой (интерлейкиновой) регуляции, как ведущему звену иммунорегуляторных механизмов, кроме того рассматриваются вопросы разработки цитокиновых и антицитокиновых стратегий терапии пылевых заболеваний легких [Семенова К.А., 2008; Кузьмина Л.П., 2015; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Driscoll К.Е., Maurer Mueller J.K., 1991; Parkes, W.R., 1994; Nonaka M, Nonaka R, Jordana M., 1995; Chanez P., Campbell A.M. et al., 1996; Finkelstein N.J. et al., 1997; Mossman Brooke, T., 1998; Hill A.T. et al., 1999].

Проведенное нами исследование ведущих медиаторов воспаления (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ), факторов роста (FGF2 VEGF) позволило установить особенности продукции цитокинов в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей в зависимости от формы и стадии заболевания и объединить изменения в единый механизм, позволяющий как выработать стратегию ранней доклинической диагностики данных заболеваний, так и прогнозировать их течение и прогрессирование.

IL-1 α носит внутрисекреторный характер и его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови (в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) можно расценивать как маркер повреждения клеток бронхиальной слизистой и бронхиальной паренхимы, в первую очередь – эпителия.

Определяется достоверное увеличение концентрации IL-1 β в сыворотке

крови в группе контактных по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В группе больных с хроническим пылевым бронхитом сывороточная концентрация IL-1 β была наоборот достоверно снижена, как по сравнению с контрольной группой, так и в сравнении с группой контактных ($p < 0,001$ для каждого межгруппового различия). При исследовании концентрации IL-1 β в сыворотке крови больных с силикозом также отмечено достоверное снижение его содержания, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Его концентрация снижена и у больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой больных силикозом (с достоверностью $p < 0,001$ по сравнению с обеими группами). Снижение активности IL-1 β является критерием малой активности (хронического течения) воспалительного процесса в легких применительно к изучаемым заболеваниям.

Сывороточная концентрация IL-4 достоверно увеличена в группе контактных ($p < 0,01$), а также группе больных с хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Содержание IL-4 в сыворотке крови достоверно увеличивается по сравнению с группой контроля как у больных с силикозом, так и у больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы). При этом содержание IL-4 у больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей было достоверно выше, чем у больных с силикозом ($p < 0,001$).

Учитывая общепризнанные данные о том, что IL-4 принимает активное участие в формировании иммунного ответа, а также во взаимодействии клеточных и гуморальных факторов иммунитета и воспалительных реакциях, оказывая противовоспалительное действие, усиливает выработку IgE, тем самым способствуя (провоцируя) развитие иммунозависимых реакций аллергического типа, что, по нашему мнению объясняет его максимальное повышение при пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (где помимо свободной двуокиси кремния на организм человека воздействуют аэрозоли металлов (окислы марганца железа, окислы

хрома, никеля, ванадия и др).

По нашим данным у пациентов при развитии пылевых заболеваний легких отмечается активация IL-8, свидетельствующая о постоянной антигенной стимуляции при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей и вовлечении в иммунный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Известно, что стимуляция избыточной продукции данного цитокина у рабочих, работающих в условиях воздействия фиброгенных промышленных аэрозолей, приводит к инфильтрации тканей нейтрофилами и, следовательно, дополнительному повреждению тканей их ферментами [Бойцова Н.В., 2004; Фишман Б.Б., 2013].

Кроме того установленное нами повышение уровня IL-8 недостоверное в группе контактных, достоверное – при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей подчеркивает взаимосвязь иммунного ответа при пылевых заболеваниях легких с окислительным стрессом, так как уже в ранее проведенных работах [Бабанов С.А., 2008; Чучалин А.Г., 2005] подтверждена роль IL-8 в процессах дегрануляции клеток и выделении супероксидного радикала и показано, что повышение концентрации IL-8 в сыворотке крови может быть реакцией на воздействие табачного дыма, эндотоксинов или TNF- α .

Таким образом, у пациентов при пылевых заболеваниях легких отмечена активация IL-8 свидетельствующая о постоянной антигенной стимуляции при данных заболеваниях, вовлечении в иммунный ответ макрофагов и нейтрофилов (так как известно, что IL-8 продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет роль индуктора острых воспалительных реакций, стимулирует адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов, а также способствует хронизации воспалительного процесса [Рослая Н.А., 2008; Фишман Б.Б., 2013].

Дефицит синтеза IFN γ , выявленный при хроническом пылевом бронхите и силикозе может по нашему мнению говорить о низкой эффективности клеточных факторов иммунитета, что способствует персистенции и хронизации воспалительного процесса в бронхиальной

слизистой и легочной паренхиме.

Увеличение сывороточной концентрации $IFN\gamma$ в группе контактных и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, определяется, по нашему мнению, наличием выраженной антигенной стимуляции, носящей первичный характер при развитии патологического процесса в легочной ткани и определяет степень полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также преобладание клеточно-опосредованного ответа [Бабанов С.А., Будащ Д.С., 2016].

По нашим данным сывороточная концентрация $TNF\alpha$ (пг/мл) была снижена в группе контактных ($p < 0,01$ по сравнению с группой контроля). В группе больных хроническим пылевым бронхитом данный показатель был также достоверно снижен по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация $TNF\alpha$ у больных с силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей была наоборот достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ для каждой группы).

Учитывая тот факт, что $TNF\alpha$ продуцируется моноцитами, макрофагами, его низкие концентрации в группе контактных и при хроническом пылевом бронхите могут быть объяснены недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма и являться вынужденным ответом на выраженную антигенную стимуляцию при воздействии фиброгенных высокофиброгенных и умереннофиброгенных промышленных аэрозолей, аэрозолей металлов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей, а также просоединяющейся бактериальной инфекции [Фишман Б.Б., 2013; Кузьмина Л.П., с соавт., 2015].

При анализе уровня $FGF2$ (фактора роста фибробластов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в основных группах обследуемых по сравнению с контрольной группой – группе контактных ($p < 0,05$), при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,001$), силикозе ($p < 0,001$). Уровень $FGF2$ повышен и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, но значения $FGF2$ в данной группе ниже чем при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,001$) и

силикозе ($p < 0,001$).

По всей видимости, увеличение уровня фактора роста фибробластов связано с тем, что при пылевых заболеваниях легких, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей пылевая частица, поглощенная макрофагами, разрушает их лизосомы, высвобождается, а затем вновь поглощается другими макрофагами, которые продуцируют факторы, стимулирующие пролиферацию фибробластов и формирование коллагена [Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., 2012; Шпагина Л.А., Котова О.С., 2017].

При оценке уровня VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в группе контактных ($p < 0,01$), в группе больных хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,01$), в группе больных силикозом ($p < 0,001$). При этом уровень VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) в группе больных с хроническим пылевым бронхитом увеличен по сравнению с группой контактных недостоверно ($p > 0,05$). В группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей повышение VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) наиболее значимо и имеет достоверные отличия как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и группой больных силикозом ($p < 0,05$).

По нашему мнению, повышение VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл) в основных группах обследуемых является проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии, являющейся следствием развития рестриктивных и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких. Кроме того, по нашему мнению, наиболее выраженное повышение VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл), наблюдаемое в группе больных с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, которые содержат в том числе и различные химические вещества и аэрозоли металлов, объясняется способностью данного фактора стимулировать проницаемость, пролиферацию, а также принимать участие в ремоделировании сосудов.

Известно, что VEGF усиливает неоваскулогенез в норме и патологии, в частности при онкологических заболеваниях [Калинина Е.П., Лобанова Е.Г.,

2010, 2012; Малютина Н.Н., Тараненко Л.А., Невзорова М.С., 2017]. 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.

Таким образом, выявленные особенности цитокинового профиля, гиперцитокинемия значительного числа цитокинов, увеличение сывороточных концентраций факторов роста указывает на причастность провоспалительных цитокинов и факторов роста к воспалению, развитию фиброзирующего процесса в легочной ткани, как одного из механизмов, звеньев в системном характере неинфекционного воспаления.

Несомненно, что активация цитокиновой системы и факторов роста в постконтактном периоде, дисбаланс цитокинового профиля и факторов роста при отсутствии выраженного инфекционного начала свидетельствует о хроническом (торпидном) течении воспалительного процесса у больных пылевыми заболеваниями легких.

Уровни содержания цитокинов и факторов роста в сыворотке крови, соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами и факторами роста, учитывая полученные корреляции между изменениями показателей иммунного профиля и изменениями показателей функции внешнего дыхания, по нашему мнению, могут рассматриваться как прогностические критерии течения и его вариантов (хроническое, медленно-прогрессирующее, быстро-прогрессирующее, регрессирующее) при пылевых заболеваниях легких и выступать биологическими маркерами степени активности воспалительного процесса в легочном интерстиции.

Полученные нами результаты при определении факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов в процессе иммунных реакций, цитокинового профиля, факторов роста позволяют диагностировать и

прогнозировать течение хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей на основании определения и системного анализа показателей иммунного гомеостаза. Важность и прогностическая значимость факторов иммунного гомеостаза в развитии и прогрессировании пылевых заболеваний легких, подтверждается также тем, что при проведении корреляционного анализа доказана зависимость прогрессирования вентиляционных нарушений от выраженности изменений иммунного гомеостаза.

С целью выявления типов течения заболевания при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей в группе стажированных рабочих (группа контактных) у пациентов с хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей нами впервые был проведен кластерный анализ по выявлению различных типов клинико-функционального реагирования и иммунного гомеостаза среди всех изучаемых групп пациентов. 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. Кластеры изучаемых заболеваний на участке функциональных показателей показывают наиболее близкие значения показателей. Наиболее значимые различия анализируемых функциональных и иммунологических параметров наблюдаются между выделенными кластерами определяются на уровне гуморальных факторов иммунитета, уровней интерлейкинов (цитокинов), факторов роста, что дает основу для предположения о том, что именно различия гуморальных факторов

иммунитета (уровень фибронектина, IgA, IgM, IgG, IgE), цитокинового профиля (IL-8, IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, TNF α), факторов роста (FGF2, VEGF) являются определяющими не только при возникновении заболевания, но и имеют прогностическое значение.

Процедура кластеризации показала, что формирование иммунного ответа у пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей отличается на данном этапе от иммунного гомеостаза в группе контактных, иммунного гомеостаза в группе больных хроническим пылевым бронхитом, иммунного гомеостаза в группе больных силикозом.

Проведенный кластерный анализ показал, что промышленные фиброгенные аэрозоли запускают единый тип иммунного ответа у пациентов контактной группы, у пациентов с развившимся хроническим пылевым бронхитом, у пациентов с силикозом, в отличие от иммунного ответа при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, особенности которого определяются более быстрым развитием и прогрессированием обструктивных нарушений и пневмофиброза, что, по всей видимости, связано с дополнительным токсическим, сенсibiliзирующим и повреждающим действием высокодисперсных сварочных аэрозолей, содержащих аэрозоли металлов, на легочную паренхиму.

Все это подтверждает наше предположение о том, что единый этиологический фактор (промышленные фиброгенные аэрозоли в концентрациях, превышающих ПДК) при воздействии на организм работающих запускают единый иммунопатологический процесс, манифестирующий развитием «пылевой болезни легких», стадиями которой являются хронический пылевой бронхит и пневмокониоз (силикоз как его формы). Все это позволяет рассматривать хронический пылевой бронхит как предстадию пневмокониоза (силикоза как его формы) и говорить о существовании единой «пылевой болезни легких», включающей в себя как стадии единого патологического процесса хронический пылевой бронхит и пневмокониоз (силикоз как его форму) и необходимости (при дальнейшем накоплении научных данных) изменения классификационных представлений

о стадийности данных заболеваний, а так же необходимости коррекции Национального перечня профессиональных заболеваний, регламентируемого Приказом №417н Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» с включением в него единого диагноза «пылевая болезнь легких» с выделением хронического пылевого бронхита и пневмокониоза (силикоза как его формы) как стадий единого патологического процесса. Выделение же пациентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей в отдельный кластер, позволяет сделать вывод о том, что из всех изучаемых групп при данной патологии реализация иммунного ответа происходит по иному типу, во многом первично-обусловленному не только фиброзирующим действием высокодисперсных сварочных аэрозолей, относимых многими авторами к наночастицам, содержащих аэрозоли металлов, и обладающих также токсическим, раздражающим, сенсibiliзирующим и повреждающим действием [Орлова Г.П., 2015].

При разработке математической (прогностической) модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания. Для осуществления отбора наиболее важных признаков заболевания был использован дискриминантный анализ. Для каждого признака определялся критерий Фишера (F-критерий). На основании полученного цифрового значения оценивался количественный вклад каждого признака заболевания. Показатели для которых уровень значимости по F-критерию соответствовал $p < 0,05$ были включены в математическую модель.

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- α (критерий Фишера 78,776), Затем в порядке убывания роли влияния шли следующие информационные признаки: повышение FGF2, снижение интерферона- γ , 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. Дискриминантный анализ дал возможность вывести функции с помощью которых можно вычислить классификационные метки типов течения заболевания 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 (хроническому пылевому бронхиту, силикозу, и пневмокониозу от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) или исключить диагноз пылевых заболеваний легких. Построение математической модели дает возможность проверить эффективность системного подхода. Как видно из представленной матрицы, подавляющее большинство случаев вариантов течения пылевых заболеваний легких (более 90%), определенных фактически, совпадало с прогнозируемым диагнозом при выполнении принципа системного подхода. Таким образом, многосторонний анализ данных профессионального анамнеза, изменений функции внешнего дыхания, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и иммунного гомеостаза, включая анализ факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, цитокинов, факторов роста, составляющих идею системного подхода, позволяют лучше оценить развитие заболевания, оптимизировать раннюю диагностику и прогнозировать тип течения заболевания. Обследуемый работник будет относиться к тому типу, для которого значение интегрального коэффициента реакции организма будет максимально.

Использование принципа системного подхода, основанного на учете и анализе показателей профессионального анамнеза, функциональных маркеров, отражающих состояние внешнего дыхания и сердечно-сосудистой

системы, показателей иммунного гомеостаза, позволяет в реальной клинической практике (практике работы врача общей практики, терапевта, пульмонолога и профпатолога) улучшить раннюю диагностику и прогнозировать течение различных нозологических форм заболеваний легких от воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей.

По результатам проведенных исследований и их статистической обработки нами разработана программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, которую необходимо использовать при проведении периодических медицинских осмотров у стажированных рабочих, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями, в практической деятельности поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждений пульмонологического и профпатологического профиля, 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 антисмокинговую 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 45).

Таблица 45- Иммунологические тесты, рекомендуемые для включения в программу углубленных периодических медицинских осмотров на производствах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и диагностики пылевых заболеваний легких

Методы	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-8, пг/мл IFN γ , пг/мл IL-1 α , пг/мл IL-1 β , пг/мл IL-4, пг/мл TNF α , 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 β 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.

С учетом проведенного статистического и математического анализа 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 заболеваниях легких, связанных с воздействием фиброгенных аэрозолей с учетом вида действующей пыли, клинической симптоматики, данных физикального исследования, функциональных и иммунологических данных.

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 пациента в форму ввода и получает на выходе предварительный диагноз и дальнейшие рекомендации по обследованию и лечению данного пациента, что позволяет рекомендовать ее более широкое использование в работе специализированных центров профпатологии и пульмонологических центров для диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких.

Результаты проведенного исследования позволяют нам с учетом новых данных полученных в отношении и единства патогенетических процессов при хроническом пылевом бронхите и силикозе (и несколько отличных механизмах формирования патологического процесса при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) подойти к пониманию патогенетического единства данных заболеваний и позволяет рассматривать хронический пылевой бронхит и силикоз (пневмокониоз) как стадии единого патологического процесса «пылевой болезни легких» о существовании которой высказывал предположение еще в 1989 году основатель Самарской научно-педагогической школы профпатологов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор В.В.Косарев. При этом, по нашему мнению, возникновение «пылевой болезни легких» возможно, при воздействии не только малофиброгенных аэрозолей [Косарев В.В., 1989], но и при воздействии высокофиброгенных промышленных аэрозолей, промышленных фиброгенных умереннофиброгенного действия (при наблюдающемся в условиях современного производства снижении интенсивности и длительности их воздействия).

Мы считаем, что отсутствие в программе проведения периодических

медицинских осмотров современных иммунологических методик приводит к тому, что пылевые заболевания легких диагностируются на стадиях запущенного патологического процесса, когда, несмотря на, применяемую современную фармакотерапию лечебные мероприятия не позволяют затормозить иммуноопосредованное прогрессирование патологического процесса – исходом которого является неуклонно-прогрессирующее развитие легочно-сердечной недостаточности.

Учитывая необходимость ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких при выявлении на периодических медицинских осмотрах у стажированных работников предприятий, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей высокого профессионального риска ($RR > 2,0$ и $EF > 50\%$), начальных признаков пылевых заболеваний легких, выработке 75% стажа необходимого для льготного пенсионирования необходима постановка данных работников на диспансерный учет и проведение повторных исследований функции внешнего дыхания 1 раз в 6 месяцев, кроме того необходимо внесение дополнений в приказ №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», регламентирующего периодичность периодических медицинских осмотров (в том числе углубленных) в специализированном региональном (республиканском, краевом, областном) центре профпатологии с изменением для данной категории больных кратности углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном региональном центре профпатологии (рекомендуемая кратность 1 раз в 2 года) и перечня функциональных и иммунологических 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, утверждены президиумом Ассоциации врачей и специалистов по медицине труда 26 июня 2014 года] 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).

Кроме того назрела насущная необходимость разработки 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) применительно к диагностике, лечению и профилактике хронического пылевого бронхита.

Таким образом, поставленная цель исследования реализована в полном объеме, а полученные данные диссертационной работы актуальны и важны для пульмонологии и профпатологии. На основании результатов проведенного исследования и комплексного статистического анализа были сделаны следующие выводы и практические рекомендации.

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 - ME_F25%VC, а также повышение вязкостного дыхательного сопротивления - R_{fo}, 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 сопровождаются 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 α , IL-4, IL-8, FGF2, VEGF, снижением активности комплемента, уровней IL-1 β , IFN γ , TNF α . Для иммунологического статуса при силикозе характерно повышение IgG, общего IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, IL-1 α , IL-4, IL-8, TNF α , FGF2, VEGF, и снижение уровней IgA, гемолитической активности комплемента, IL-1 β , IFN γ 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 α , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , FGF2, VEGF, и снижением IgA, IgM, гемолитической активности комплемента, IL-1 β 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, ME_F25%VC и R_{fo}, 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 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , 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 условных сокращений и обозначений:

- ХПБ – хронический пылевой бронхит
FVC- форсированная жизненная емкость легких
FEV1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
FEV1/FVC – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких
PEF- пиковая скорость форсированного выдоха
MEF25% VC– скорость форсированного выдоха при остатке 25% форсированной ЖЕЛ
MEF50% VC– скорость форсированного выдоха при остатке 50% форсированной ЖЕЛ
MEF75% VC – скорость форсированного выдоха при остатке 75% форсированной ЖЕЛ
OR-отношение шансов
Rfo - вязкостное дыхательное сопротивление
RR-относительный риск
EF-этиологическая фракция относительного риска
УО – ударный объем левого желудочка
МО – минутный объем левого желудочка
ФВ – фракция выброса левого желудочка
ФУ – фракция укорочения циркулярных волокон левого желудочка
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ТПСПЖ - толщина передней стенки правого желудочка
Е - максимальная скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка
А - максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий
IgA – иммуноглобулин А
IgM - иммуноглобулин М
IgG - иммуноглобулин G
IgE- иммуноглобулин Е
CH50- общая гемолитическая активность комплемента
IL-1 α – интерлейкин 1 альфа, пг/мл
IL-1 β – интерлейкин 1 бета, пг/мл
IL-4 – интерлейкин 4, пг/мл
IL-8 – интерлейкин 8, пг/мл
IFN γ - интерферон гамма, пг/мл
TNF α – фактор некроза опухоли альфа, пг/мл
FGF2 -фактора роста фибробластов, пг/мл
VEGF -фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Синие отечники» и «Розовые с одышкой»? [Текст] / В.Н. Абросимов [и др.] // Одышка и ассоциированные симптомы: Межрег. сб. науч. тр. – Рязань.- 2012. – с.29-34.
2. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких – как системное заболевание [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2007. - № 2. - С. 104-112.
3. Авдеева, М.В. Комплексная оценка факторов кардиоваскулярного риска с использованием ресурса центров здоровья [Текст] / М.В. Авдеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С.47–52.
4. Аверина, О.М. Психологический профиль больных профессиональными заболеваниями легких [Текст] / О.М. Аверина, С.А. Бабанов // Терапевт. – 2015. - №2. – С. 16-21.
5. Аверьянов, А.В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 74-79.
6. Айвазян С.А. Прикладная статистика и основы эконометрики / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. - М., 1998 - С.10-22.
7. Алексеева, О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний [Текст] / О.Г. Алексеева. - М., 1987. - 224с.
8. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С.124-128.
9. Артамонова, В.Г. Клинические особенности развития заболеваний органов дыхания у работающих в условиях воздействия муллитовой пыли [Текст] / В.Г. Артамонова, Б.Б. Фишман // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород; Боровичи, 2013. - С. 163-172.

10. Артамонова, В.Г. Новое в учении о пылевой болезни при воздействии муллита [Текст] / В. Г. Артамонова, Б. Б. Фишман // Мед. акад. журн. - 2001. - Т. 1, № 1. - С. 99-106.
11. Атрофическая бронхопатия как ранний признак развития пневмокониоза у шахтеров [Текст] / О.И. Бондарев, О.В. Рыкова, В.В. Разумов [и др.] // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. - 2012. - № 7. - С. 45-49.
12. Ахмедова, О.С. Психологический статус и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст]: дис. ... канд. психологич. наук / О.С. Ахмедова. – СПб., 2009. – 205 с.
13. 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 №1.- 2016. –С.30-36.
14. Бабанов, С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.А. Бабанов. - Самара, 2008. - 40 с.
15. Бадейникова, К.К. Основные положения европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [Текст]: обзор литературы / К.К. Бадейникова, М.Н. Мамедов // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 25–32.
16. Баймаканова, Г.Е. Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2013. - № 3. - С. 105-110.
17. Бронхолегочная патология у рабочих, занятых подземной добычей апатит-нефелиновых руд [Текст] / С.А. Сюрин, Б.А. Скрипаль, В.И. Верещагин [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2014. - № 4. - С. 23-26.
18. Бугаева, М.С. Системные морфологические изменения, ассоциированные с длительностью воздействия на организм угольно-

породной пыли (экспериментальные исследования) [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук / М.С.Бугаева. – М., 2017. – 24 с.

19. Басанец, А.В. Компьютерная томография высокого разрешения для диагностики ранних стадий пневмокониоза от воздействия угольной пыли [Текст] / А.В. Басанец // Медицина труда и промышленная экология. - 2007. - № 4. - С. 23-30.
20. Бачинский, О.Н. Возрастные особенности клинического течения профессиональной хронической обструктивной болезни легких [Текст] / О.Н. Бачинский // Успехи геронтологии. - 2011. - № 2. - С. 319-324.
21. Бачинский, О.Н. Клинико-патогенетические особенности профессионального бронхита [Текст] / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина // Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - № 7. - С. 28-31.
22. Бектасова, М.В. Клеточный иммунитет у медицинских работников с профессиональной бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом [Текст] / М.В. Бектасова, В.А. Капцов, А.А. Шепяев // Гигиена и санитария. - 2013. - № 2. - С. 34-36.
23. Березин, И.И. Современное состояние профессиональной заболеваемости в Самарской области [Текст] / И.И. Березин, Г.А. Никифорова // «Профессия и здоровье»: материалы 5-го Всерос. конгр. – М., 2013. – С. 112–124.
24. Бодиенкова, Г.М. Цитокиновый профиль у работающих в алюминиевой промышленности с профессиональной бронхолегочной патологией [Текст] / Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4/1. – С. 37–39.
25. Боева, С.С. Особенности нарушений иммунитета у горнорабочих угольных шахт, больных пневмокониозом, и их коррекция [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / С.С. Боева. – Донецк, 2010. – 153 с.
26. Бондарев, О.И. Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и как пневмокониоз (аналитический обзор и собственное наблюдение) [Текст] / О.И. Бондарев, В.В. Разумов, А.Л. Ханин // Пульмонология. – 2015. – № 3. – С. 378-383.

27. Боровиков, В.П. Statistica –статистический анализ и обработка данных в среде Windows [Текст] /В.П.Боровиков, И.П.Боровиков.-М., 2006- С.24-108.
28. Бородулина, Е.А. Клинические особенности, реакции гуморального и клеточного иммунитета при силикозе и их роль в развитии специфических инфекционных осложнений [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Бородулина. - Самара, 2002. - 24 с.
29. Бородулин, Б.Е. Патогенетические и клинико-иммунологические особенности заболеваний легких профессиональной и инфекционной этиологии [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Б.Е. Бородулин. - Самара, 2003. - 34 с.
30. Бурмистрова, Т.Б. Современные аспекты лучевой диагностики пневмокониозов в современных условиях [Текст] / Т.Б. Бурмистрова, А.Е. Плюхин // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород ; Боровичи, 2013. - С. 63-68.
31. Бурмистрова, Т.Б. Профессиональные заболевания сварщиков / Т.Б. Бурмистрова // Управление персоналом. – 2015. – № 39. – С. 51–55.
32. Вавилова, В.А. Профилактика сердечно-сосудистой патологии у рабочих пылевых профессий [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / В.А.Вавилова. – Москва, 2005. – 24 с.
33. Васильева, О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких, вызванная токсическими аэрозолями [Текст] / О.С. Васильева, Е.Е. Гущина, Н.Ю. Кравченко // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород; Боровичи, 2013. - С. 58-62.

34. Васюков, П.А., Васюкова Г.Ф., Бабанов С.А. Анализ диагностической эффективности клинических, рентгенологических методов обследования и данных компьютерной томографии при профессиональных заболеваниях легких по данным ROC-анализа [Текст] / П.А. Васюков, Г.Ф. Васюкова, С.А. Бабанов// Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гигиены и медицины труда в АПК и смежных отраслях промышленности», посвященной 85-летию образования ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Роспотребнадзора.- Саратов, 2016.- С.20-22.
35. Величковский, Б.Т. Оценка цитотоксичности пыли при изготовлении высокоглиноземных муллитовых огнеупорных глин [Текст] / Б.Т. Величковский, Б.Б. Фишман // Гигиена и санитария. - 1999. - № 5. - С.53-57.
36. Величковский, Б.Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма действия [Текст] / Б.Т. Величковский. – Горький: Волго-Вятское книжное изд-во, 1980. – 160 с.
37. Величковский, Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов) [Текст]/Б.Т. Величковский. - Екатеринбург, 2003.- 6 с.
38. Величковский, Б.Т. Этиология и патогенез силикоза [Текст] / Б.Т. Величковский, Б.А. Кацнельсон. - М.: Медицина, 1964. - 180 с.
39. Верткин, А.Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения [Текст] / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 68–72.
40. Вигдорчик, Н.А. Силикоз (этиология, патогенез, клиника, терапия и профилактика) [Текст] / Н.А. Вигдорчик. - Л. : Издание ЛНИИ ГТ и ПЗ МЗ СССР, 1948. - 64 с.
41. Власов, В.Г. Рентгенологическая характеристика пневмокониозов в современных условиях [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Власов. – Томск, 2013. – 19 с.

42. Власова, Е.М. Формирование кардиоваскулярной патологии у работников титаново-магниевого производства [Текст] / Е.М.Власова, А.А.Ворбьева, Д.М.Шляпников, В.Б.Алексеев // Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.- с.76-82.
43. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М., 2001. – 392 с.
44. Вопросы ранней профилактики работников пылевых профессий в ленинградской области [Текст] / Е.К. Полканова, Е.Л. Лашина, В.А. Колесникова [и др.] // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 373-374.
45. Гаврилов, А.В. Автоматизация службы лучевой диагностики медицинского учреждения [Текст] / А.В. Гаврилов, Г.Г. Кармазановский, И.А. Косова // Клин. технологии. - 2007. - № 2. - С. 4.
46. Глазистов, А.В. Клинико-функциональные особенности и фармакоэкономическая эффективность фармакотерапии различных форм профессионального бронхита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Глазистов. - Самара, 2009. - 24 с.
47. Герасин, В.А. Бронхологические методы в диагностике, лечении и оценке функционального состояния бронхиального дерева при заболеваниях легких [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.А.Герасин.– Л.,1981.–32 с.
48. Гиппократ. Сочинения. / Пер. В. И. Руднева, комм. В. П. Карпова. [Кн.1]. Избранные книги. — М.: Биомедгиз, 1936. - 717 с.
49. Гондарева, Л.Н. Коррекция нарушений регуляции сердечного ритма у горнорабочих с ранними проявлениями легочной патологии методом альтернативного биоуправления частотой сердечных сокращений [Текст] / Л.Н. Гондарева, Г.А. Кулкыбаев, К.С. Тебенова // Медицина труда и промышленная экология. - 1998. - № 2. - С.17-21.

50. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году [Текст]. – М., 2015. – 206 с.
51. Гринберг, Л.М. Морфологическая диагностика основных пневмокониозов и (конио-) силикотуберкулеза [Текст] / Л.М. Гринберг, Т.И. Казак, Ю.А. Кириллов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С.42-51.
52. Гринцова, А.А. Изменение цитокинового профиля и показателей гуморального иммунитета у пациентов с профессиональным хроническим обструктивным заболеванием легких в результате лечения методом гипербарической оксигенации [Текст]/А.А. Гринцова, Е.Г. Ладария// Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2012. - Т. 13, № 2. - С. 246-248.
53. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 1. Общая характеристика процесса [Текст] / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 3-14.
54. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода [Текст] / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. –С. 3-14.
55. Гусельников, С.Р. Состояние хронической бронхиальной обструкции у рабочих электролитического производства меди [Текст] / С.Р. Гусельников, О.И. Гоголева, Г.Я. Липатов // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 148-150.
56. Гринцова, А.А. Изменение цитокинового профиля и показателей гуморального иммунитета у пациентов с профессиональным хроническим обструктивным заболеванием легких в результате лечения методом гипербарической оксигенации [Текст] / А.А. Гринцова, Е.Г.

Ладария // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2012. - Т. 13, № 2. - С. 246-248.

57. Данилин, А.В. Клинико-экспериментальное исследование пневмокониоза и пылевого бронхита, вызванных известняково-доломитовой пылью [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Данилин. - Ленинград, 1990. - 24 с.
58. Движков, П.П. Патологическая анатомия и патология пневмокониозов [Текст] / П.П. Движков // Труды XV Всесоюзного съезда терапевтов. - 1964. - С. 36-43.
59. Движков, П.П. Пневмокониозы [Текст] / П.П. Движков. - М. : Медицина, 1965. - 424 с.
60. Диагностика предрасположенности к формированию хронического легочного сердца при профессиональной пылевой патологии легких [Текст] / Н.И. Панев, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренков [и др.]// Медицина труда и промышленная токсикология. - 2014. - № 10. - С. 35-38.
61. Диагностические критерии профессионального бронхита и хронического обструктивного заболевания легких при наличии сопутствующей артериальной гипертензии [Текст] / И.Ф. Костюк, А.А. Калмыков, В.В. Бязова [и др.] // Мир медицины и биологии. - Полтава, 2012. - № 2. - С. 47-50.
62. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом [Текст]: Н.И.Панев, В.В.Захаренков, О.Ю.Коротенко и др.// Медицина труда и промышленная экология, 2016.-N 5.-С.16-20.
63. Динаміка клініко-патофізіологічних розладів у хворих на пневмоконіоз залежно від стадії легенової хвороби [Текст] / В.В. Чугунов, Л.О. Васякіна // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2013. - № 1(11). - С. 115-118.
64. Евгенова, М.В. Профессиональные пылевые бронхиты [Текст] / М.В. Евгенова, В.И. Зерцалова, И.С. Иванова. - М., 1972. - 131 с.

65. Еселевич, С.А. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита / С.А. Еселевич, В.В. Разумов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 28-33.
66. Жестков, А.В. Клинические и иммунологические проявления пылевых заболеваний легких [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Жестков. - Самара, 2000. - 32с.
67. Журавская, Н.А. Спектр инфекционных возбудителей обострений профессионального бронхита [Текст] / Н.А. Журавская, Н.А. Рущенко, Д.Б. Окунь // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 11-192.
68. Заболотникова, О.Д. Особенности легочной гемодинамики у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания [Текст] / О.Д. Заболотникова, С.Г. Наугольных // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. «Научно-методическое обеспечение деятельности центров профпатологии в современных условиях» посвящ. 55-ю Ростовского обл. центра профпат. - Шахты, 2013. - С. 94-96.
69. Захаренков, В.В. Прогнозирование развития хронического легочного сердца как элемент профилактики у шахтеров с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.В. Захаренков, О.Ю. Коротенко, Н.И. Панев // Вестник Всерос. общества специалистов по медико-социальной экспертизе и реабилитационной индустрии. - 2012. - № 4. - С. 81-85.
70. Захаринская, О.Н. Этиологическая структура и клиническая характеристика профессиональных бронхитов Красноярском крае [Текст] / О.Н. Захаринская, Ю.А. Терещенко, И.В. Демко // Сибирское медицинское обозрение. - 2015. - № 1. - С. 73-77.
71. Зислин, Д.М. Клиника силикоза в горнорудной промышленности [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Д.М.Зислин. - Томск, 1961. - 39 с.
72. Золоева, П.В. Гигиенические аспекты профессионального антракосиликоза и особенности его формирования в эксперименте

- [Текст]: автореф. дис... канд. биол. наук / П.В. Золоева. – Иркутск, 2009. – 24 с.
73. Зубовский, Г.А. Пневмосцинтиграфия: перспективы применения в клинической практике [Текст] / Г.А. Зубовский, А.В. Черногорцев, А.А. Назаров // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Министерства здравоохранения России. – 2004. – № 3. – С. 18–19.
74. Измеров, Н.Ф. Труд и здоровье [Текст] / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко, Н.И. Измерова, Л.П. Кузьмина. – М.: «Гэотар-Медиа», 2014. – 416 с.
75. Иммуногенетические факторы при профессиональных заболеваниях легких [Текст] / А.В. Жестков, А.И. Косов, Н.К. Игнатова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2008. - № 8. - С. 34-37.
76. Использование метода построения таблиц жизни для прогнозирования риска развития профессиональной патологии [Текст] / Л.Н. Будкарь, И.В. Бугаева, Л.Г. Терешина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2013. - № 6. - С. 32-36.
77. Исследование системы кровообращения работников пылевых профессий методом объемной компрессионной осциллометрии [Текст] / Е.А. Денисова, П.В. Серебряков, О.П. Рушкевич [и др.] // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 162-164.
78. Казицкая, А.С. Сравнительная оценка влияния угольно-породной пыли и фторида натрия на иммунный статус организма (экспериментальные исследования) [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.С.Казицкая. – М., 2017. – 24 с.
79. Казицкая, А.С. Экспериментальные исследования влияния вредных производственных факторов на иммунный статус организма [Текст] / А.С. Казицкая // Материалы 1-ого Международного Молодежного Форума «Профессия и здоровье». – Москва: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ». – 2016. – С. 55-57.
80. Калинина, Е.П. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.П.Калинина, Е.Г. Лобанова // Бюллетень СО РАМН. - 2010. – том.30.-№1. – С.5-8.

81. Калинина, Е.П. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.П.Калинина, Е.Г. Лобанова // Медицинская иммунология. - 2012. – том.14.- №6. – С.501-506.
82. Калинина, О.Л. Распространенность бронхо-легочной патологии у рабочих электролизного производства алюминия [Текст] / О.Л. Калинина, Е.А. Абраматец // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - №5, Ч. 2. - С. 18-22.
83. Капишников, П.А. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий при хроническом пылевом бронхите [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.А. Капишников. - Самара, 2010. - 34 с.
84. Капустина, В.П. Маркеры системного воспаления при профессиональном бронхите у рабочих машиностроения [Текст] / В.П. Капустина, Н.Ф. Костюк, А.А. Калмыков // XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М, 2013. - С. 211.
85. Кардиология [Текст]: национальное руководство / под. ред. Ю.Н. Беленков, Р.В. Оганов. – М.: Гэотар-медиа, 2015. – 1232 с.
86. Кармазановский, Г.Г. Цифровые технологии в отделении лучевой диагностики [Текст] : рук. для врачей / Г.Г. Кармазановский, А.И. Лейченко. - М. : Видар-М, 2007. -188с.
87. Карханин, Н.П. Сократительная способность миокарда левого желудочка и состояние центральной гемодинамики у больных пневмокониозом [Текст] / Н.П. Карханин, А.В. Капишников, А.В. Данилин // Функциональная диагностика в пульмонологии и кардиологии. - Казань, 1981. - С. 49-50.
88. Качество жизни работников электролизного производства алюминия с профессиональной бронхо-легочной патологией [Текст] / Е.А. Абраматец, П.В. Казакова, М.П. Дьякович [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3(91), Ч. 1. – С. 9–12.
89. Классификация профессиональных заболеваний бронхиального дерева: спорные и нерешенные вопросы [Текст] / Н.Н. Мазитова, Т.Ю.

- Быковская, И.Н. Пиктушанская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2011. - № 4. - С. 45-49.
90. Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996 г.
91. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких профессионального генеза у больных с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, В.В. Бязрова [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, Т. 1(104). – С. 153–155.
92. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска [Текст] / Л.А. Шпагина, М.И. Воеводина, С.В. Бобров [и др.] // Пульмонология. - 2012. - № 4. - С. 78-84.
93. Ковалева, А.С. Значимость КТВР при динамическом наблюдении работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозольей сложного состава [Текст] / А.С. Ковалева, Т.Б. Бурмистрова // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. - С. 70.
94. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления [Текст] / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Ю. Тихоновская [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 11. – С. 811–816.
95. Коневских, Л.А. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у рабочих, занятых в производстве кристаллического кремния [Текст] / Л.А. Коневских, О.Г. Шмони́на // Материалы XII Всерос. конгр. «Профессия и здоровье» и V Всерос. съезда врачей-профпатологов. - М., 2013. - С. 256-258.
96. Косарев, В.В. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Врач. - 2015. - № 7. - С. 2-7.
97. Косарев, В.В. Пылевое легкое, или пылевая болезнь легких [Текст] / В.В. Косарев // Гигиена труда и профзаболевания. - 1989. - № 8. - С. 34-36.
98. Косарев В.В. Этиопатогенетические и клинические аспекты заболеваний легких, вызываемых известняково-доломитовой пылью [Текст]: автореф. дис.... докт. мед. наук. — Куйбышев, 1990. — 32 с.

99. Косов, А.И. Клинические и иммунологические проявления хронической обструктивной болезни легких и пылевых заболеваний органов дыхания [Текст]: автореф. дис. ... докт.мед наук /А.И. Косов.- Самара, 2008. - 40 с.
100. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст]/ Г.П.Котельников, А.С.Шпигель. –М.: Гэотар-медиа.-2012-436с.
101. Кузьмина, Л.П. Молекулярные механизмы развития профессиональной пылевой патологии [Текст] / Л.П. Кузьмина, М.М. Коляскина, Э.С. Цидильковская // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород; Боровичи, 2013. - С. 37-55.
102. Ладария, Е.Г. Влияние гипербарической оксигенации на динамику функциональных показателей пациентов с хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии [Текст] / Е.Г. Ладария, А.А. Гринцова, Н.П. Соболева // Здоров'я працюючих: монографії / під ред. В.В. Мухіна. – Донецьк: ФЛП Дмитренко, 2010. – С. 140–149.
103. Ладария, Е.Г. Исследования качества жизни у больных ХОЗЛ пылевой этиологии [Электронный ресурс] / Е.Г. Ладария // Сб. научных трудов. – Sworld. – 2011. – www.sworld.com.ua.
104. Лашина, Е.Л. К вопросу ранней диагностики респираторных нарушений у работающих в условиях воздействия пылевого и биологического факторов производственной среды [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Л. Лашина. - СПб., 1998. - 24 с.
105. Леонов, В.П. Кластерный анализ: основы метода и его применение в биомедицине [Электронный ресурс] / В.П. Леонов // Статья. – Режим доступа: <http://biometrica.tomsk.ru/cluster.htm>. – Загл. с экрана. – (дата обращения: 21.01.2016).
106. Лепко, Е.Е. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий [Текст] / Е.Е. Лепко, Е.А. Денисова, П.В.

- Серебряков // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 2/2. – С.70.
107. Линдербратен, Л.Д. Лучевая диагностика: достижения и проблемы нового времени [Текст] / Л.Д. Линдербратен // Радиология - практика. - 2007. - № 3. - С. 4-15.
108. Липатова, Л.В. Использование внутривенного лазерного облучения крови у горнорабочих с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Л.В. Липатова // Санитарный врач. - 2013. - № 9. - С. 18-20.
109. Ломоносов, М.В. Первые основания металлургии, или рудных дел [Текст]/ М.В.Ломоносов// Санкт-Петербург.-типография Императорской академии наук.-1763. - 216 с.
110. Лоули, Д. Факторный анализ как статистический метод [Текст] / Д. Лоули, А. Максвелл. – М.: Книга по требованию, 2012. – 72 с.
111. Лоцилов, Ю.А. Патологическая анатомия пневмокониоза: Лекция / Ю.А. Лоцилов // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 117-119.
112. Лоцилов, Ю.А. Современные методы клинической морфологии в профессиональной пульмонологии / Ю.А. Лоцилов // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 9. – С. 1-5.
113. Луценко, Л.А. Гигиеническая значимость оценки дисперсного состава промышленных аэрозолей [Текст] / Л.А. Луценко, А.М. Егорова, Л.Л. Гвоздева // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 301-302.
114. Любченко, П.Н. Динамика функциональных нарушений легких у пациентов с пневмокониозами и пылевыми бронхитами в постконтактном периоде [Текст] / П.Н. Любченко, В.В. Массарыгин, Л.И. Дмитрук // Материалы X Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2011. - С. 301-302.
115. Мазитова, Н.Н. Профессиональные факторы и хроническая обструктивная болезнь легких: мета-анализ [Текст] / Н.Н. Мазитова // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9, (часть 3). - С. 588-592.
116. Мазитова, Н.Н. Системный подход к оценке факторов риска и комплексной профилактике патологии бронхиального дерева у

работников металлургических производств [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Н. Мазитова. – М., 2012. – 48 с.

117. Мазитова, Н.Н. Место хронической обструктивной болезни легких в континууме профессиональной респираторной патологии: формирование классификационных подходов [Текст] / Н.Н. Мазитова // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород; Боровичи, 2013. - С.109-114.
118. Малашенко, А.В. Многофакторный генез профессиональной легочной патологии у горнорабочих урановых шахт [Текст] / А.В. Малашенко // Радиационная безопасность. - 2010. - Т. 55, № 2. - С. 5-12.
119. Малашенко, А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких [Текст] / А.В. Малашенко // Медицина труда и промышленная экология. - 2006. - № 1. - С. 22-25.
120. Марков, Х.М. Хроническая легочная гипертензия и система оксида азота [Текст] / Х.М. Марков // Пульмонология. - 2012. - № 1. - С. 88-94.
121. Малютина, Н.Н. Оценка влияния физического перенапряжения и химического фактора на тканевой метаболизм и адаптационный резерв женщин-работниц [Текст]/ Н.Н.Малютина, Л.А.Тараненко, М.С.Нестерова // Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.-с.198-203.
122. Мартинсоне, Ж.С. Предварительное исследование наночастиц в различных процессах шлифования в Латвии [Текст]/Ж.С.Мартинсоне, Д.В.Калюжная, И.Ю.Мартиньсоне, И.А.Ванадзиньш//Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.- с.203-208.
123. Махмудова, Ш.К. Применение компьютерной томографии при диагностике силикоза у рабочих в горнорудной промышленности [Текст] / Ш.К. Махмудова, М.К. Ташмухамедова, Г.С. Агамазова //

Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С.330-332.

124. Мерзликин, Л.А. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у больных с пылевой патологией [Текст] / Л.А. Мерзликин, Е.Э. Западинский // Материалы XII Всерос. конгр. «Профессия и здоровье» и V Всерос. съезда врачей-профпатологов. - М., 2013. - С. 318-320.
125. Методика расчета индивидуального профессионального риска в зависимости от условий труда и состояния здоровья работников / Н.Ф. Измеров, Л.В. Прокопенко, Н.И. Симонова [и др.] // Актуальные проблемы медицины труда: сб. тр. / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – С. 132-162.
126. Методические подходы к интегральной оценке функционального состояния организма горнорабочих [Текст] / Т.С. Шушкова, А.В. Тулакин, Б.В. Устюшин [и др.] // Санитарный врач. - 2013. - № 4. - С.40-45.
127. Мещерякова, Е.Ю. Фоновые поражения органов дыхания при раке легкого по данным резекции [Текст] / Е.Ю. Мещерякова // Вестник Уральской академической науки. - 2015. - № 2. - С. 69-72.
128. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов профессиональной хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Л.А. Шпагина, М.И. Воевода, С.В. Бобров [и др.] // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород; Боровичи, 2013. - С.121-129.
129. Мордвинов, В.А. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека / В.А. Мордвинов, Д.П. Фурман // Вестник ВО-ГиС. - 2009. - Т. 13, № 1. - С. 53-67.

130. Морозова, О.А. Гендерные различия причин смерти и выживаемости больных силикозом [Текст] / О.А. Морозова // Медицина труда и промышленная экология. - 2012. - № 9. - С. 32-36.
131. Морозова, О.А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Морозова. - Новокузнецк, 2013. - 44 с.
132. Недостаточность внешнего дыхания у больных с профессиональным бронхообструктивным синдромом [Текст] / Л.В. Артемова, С.Г. Комарова, М.В. Петрыкина [и др.] // Материалы XII Всерос. конгр. «Профессия и здоровье» и V Всерос. съезда врачей-профпатологов. - М., 2013. - С. 80-82.
133. Нененко, О.И. Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов с пылевой патологией органов дыхания [Текст] / О.И. Нененко // Санитарный врач. - 2013. - № 9. - С. 13-17.
134. Никитин, А.Н. Болезни рабочих с указанием предохранительных мер [Текст] / А.Н. Никитин // Санкт-Петербург.- Друг Здравия.- 1851-1852.
135. Никифорова, Г.А. Оценка риска влияния производственных факторов на здоровье работающих в условиях контакта с кремнийсодержащей пылью [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Никифорова. – Самара, 2002. – 24 с.
136. Нисковская, О.А. Ранняя диагностика хронического легочного сердца у пациентов в пневмокониозами, работающих на крупном промышленном предприятии [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / О.А. Нисковская. - Самара, 2009. - 156 с.
137. Нисковская, О.А. Силикоз и сердечно-сосудистая патология [Текст] / О.А. Нисковская, Г.Л. Игнатова // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 7. - С. 103-105.
138. О классификации пневмокониозов [Текст] / В.В. Милишникова, А.М. Манасенкова, Л.С. Никитина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 1995. - № 5. - С. 30-33.

139. Одинцова, О.В. Тотальный бронхоальвеолярный лаваж при заболеваниях органов дыхания у работников угледобывающей промышленности кемеровской области [Текст] / О.В. Одинцова, В.А. Семенихин, Г.А. Ли // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 5. - С. 25-29.
140. Опыт использования малодозовой цифровой флюорографии в комплексной рентгенодиагностике антракосиликотуберкулеза [Текст] / В.В. Щетинин, А.Н. Черный, В.Н. Дружинин [и др.] // Вестник МСИ. - 2008. - № 3. - С. 24-27.
141. Особенности формирования эндотелиальной дисфункции у шахтеров-подземников / П.В. Золоева [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2012. – № 4. – С. 26-30.
142. Особенности внутриклеточных защитных механизмов при действии на организм различных ксенобиотиков / Н.Н. Михайлова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. –Т. 12, № 4. – С. 71-75.
143. Орлова, Г.П. Биомаркеры при профессиональных интерстициальных заболеваниях легких [Текст] // Г.П. Орлова, Е.А. Суркова / Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 107.
144. Орлова, Г.П. Проблемы классификации профессиональных интерстициальных заболеваний легких, подходы к решению / Г.П. Орлова // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 8. – С.27–29.
145. Орлова, Г.П. Пневмокониозы [Текст] / Г.П. Орлова // Диссеминированные заболевания легких / под ред. проф. М.М. Ильковича. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – Гл. 2. – С. 211–238.
146. Осадчий, А.С. Повышение эффективности рентгенологических исследований грудной клетки путем применения компьютерной обработки рентгенограмм [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Осадчий. - Обнинск, 2009. - 19 с.
147. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина (интерлейкина-1 β) и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита [Текст] / Л.Б. Постникова,

- О.П. Алексеева, Н.И. Кубышева [и др.] // Терапевт. архив. - 2004. - №3. - С. 40-43.
148. Особенности течения силикоза у женщин, работавших на предприятиях черной металлургии [Текст] / О.А. Морозова, В.П. Морозов, Я.А. Горбатовский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2011. - № 8. - С. 5-8.
149. Оценка адаптационных возможностей кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий [Текст] / О.И. Нененко, П.В. Серебряков, А.Р. Рахимзянов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. - С. 102.
150. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой доплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Б.Я. Барт, О.М. Кульбачинская, Е.Н. Дергунова [и др.] // Пульмонология. - 2014. - № 2. - С. 78-83.
151. Особенности формирования и течения пневмокониоза у шахтёров восточного Донбасса в современных условиях / П.Н. Любченко, А.А. Атаманчук, Е.А. Полякова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - № 2. - С. 5-10.
152. Падерин, В.Ф. Эндоскопия силикотуберкулеза и его основных аденогенных проявлений [Текст] / В.Ф. Падерин // Пульмонология. - 2008. - № 13. - С. 47-56.
153. Панина, С.С. Системные воспалительные реакции у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких профессиональной этиологии и возможные пути их коррекции [Текст] / С.С. Панина, Н.А. Санина // Клінічна медицина. Медичні перспективи. - 2011. - Т. 16, № 1. - С. 54-57.
154. Плиний Старший. Естествознание: Об искусстве./Пер. Г. А. Тароняна. (Серия «Античная классика»). М.: Ладомир, 1994. XXXVI. – С. 17.
155. Пневмокониозы в условиях современных промышленных производств [Текст] / А.Е. Плюхин, Т.Б. Бурмистрова, Л.В. Постникова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2013. - № 7. - С.22-27.

156. Поиск молекулярных маркеров риска развития бронхолегочной патологии у работников, контактирующих с углеродными нанотрубками [Текст] / Л.П. Кузьмина, М.М. Коляскина, А.Г. Хотулева [и др.] // Актуальные проблемы медицины труда. Сб. тр. института ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда». - М., 2015. - С. 469-488.
157. Поликлиническая терапия// Под редакцией Ю.В.Щукина, И.Л.Давыдкина [Текст] / -М.-«Гэотар-медиа».-2013.-688с.
158. Попова, А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в российской федерации [Текст] / А.Ю. Попова // Медицина труда и экология человека. – 2015. - № 3. – С. 7–13.
159. Постникова, Л.В. Клинико-функциональные иммунологические особенности современных форм пневмокониозов [Текст] / Л.В. Постникова, А.Е. Плюхин, Э.С. Цидильковская// Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. - С. 118.
160. Проблема профессиональных заболеваний дыхательной системы на территории Курской области [Текст] / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина, А.В. Корнев [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2013. - № 2. - С. 40-43.
161. Прогностическое значение метода КТВР при пневмокониозе [Текст] / В.Г. Власов, Е.Л. Потеряева, А.П. Дергилев [и др.] // XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М, 2013. - С.212.
162. Проспективный анализ клинического течения и исходов у больных силикозом [Текст] / О.А. Морозова, Н.Н. Дерябина, В.П. Морозов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2010. - № 5. - С. 19-23.
163. Профессиональные заболевания органов дыхания. Нац. рук. [Текст] / под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. - М. : «Гэотар-медиа», 2015. - 792 с.
164. Профессиональные заболевания и их распределение по классам труда в РФ в 2014 году // Информационный сборник статистических материалов. Москва, 2015. - С. 5 - 7.

165. Пульмонология. Клинические рекомендации [Текст] / под ред. А.Г. Чучалина. - М., 2005. - 464 с.
166. Рабочая книга социолога [Текст] / под ред. Г.В. Осипова. – 3-е изд. – М.: Либроком, 2009. – 280 с.
167. Разумов, В.В. К трактовке сущности пневмокониоза с позиции феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации [Текст] / В.В. Разумов, О.И. Бондарев // XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М, 2013. - С. 216.
168. Ранние стадии силикоза [Текст] / под ред. К.П.Молоканова. – Л.: Издательство «Медицина». Ленинградское отделение, 1968.- М.: Либроком, 2009. – 219 с.
169. Разумов, В.В. К трактовке сущности кониотического пневмосклероза с позиций представлений об эпителиально-мезенхимальной трансформации / В.В. Разумов, О.И. Бондарев // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9. – № 4 (47). – С. 50.
170. Рамаццини Бернардино. О болезнях ремесленников: перевод с итальянского.- М.-Медгиз.-1961.- 420с.
171. Реброва, О.Ю. Анализ связи (корреляции, ассоциации) двух признаков/ О.Ю. Реброва // Рос. Аллерг. Журн. – 2005. – №6. – С.47-50.
172. Рентгенологические изменения при пневмокониозах в условиях современного производства [Текст] / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, Е.Л. Потеряева [и др.] // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 123-125.
173. Роль аллергенных вариантов генов цитокинов в формировании наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу [Текст] / А.Н. Хусаинова, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 95-104.
174. Роль координаторного снижения функции кровообращения в предотвращении недостаточности сердца при силикозе [Текст] / Ф.З. Меерсон, А.И. Левин, С.М. Шендеров [и др.] // Терапевтический архив. - 1966. - № 7. - С. 114-119.

175. Роль флюорографических обследований в выявлении заболеваний органов грудной клетки при проведении периодических медицинских осмотров [Текст] / В.В. Шилов, Е.В. Улановская, Э.Ю. Орницан // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. - С. 156.
176. Рослая, Н.А. Диагностика пневмокониозов у работников тепловых электростанций методом компьютерной томографии [Текст] / Н.А. Рослая, Н.В. Ульянова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 83–85.
177. Рослая, Н.А. Состояние респираторной системы у рабочих, занятых подземной добычей бокситов [Текст] / Н.А. Рослая, О.А. Пешкова, С.Г. Астахова // XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М, 2013. - С. 213.
178. Рослая, Н.А. Цитокиновый профиль больных профессиональными заболеваниями органов дыхания в производстве тугоплавких металлов [Текст] / Н.А. Рослая, Т.В. Бушуева, Т.Р. Дулина // Медицина труда и промышленная экология. - 2008. - № 9. - С. 47-48.
179. Рубцов, Р.В. Особенности некоторых показателей сердечно-сосудистой гемодинамики у рабочих горнорудной промышленности с хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии в постконтактный период [Текст] / Р.В. Рубцов // Environment & Health. - 2014. - № 1. - С. 50-54.
180. Руководство Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно - методические основы, принципы и критерии оценки». – М., 2004. – 23 с.
181. Руководство Р2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г.).– М.: Роспотребнадзор, 2005. – 137 с.
182. Савинова, Т.А. Клинико-патогенетическая и морфологическая характеристика заболеваний органов дыхания у работников открытых разработок бурого угля (клинико-экспериментальное исследование)

- [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.А. Савинова. - Благовещенск, 2002. - 42 с.
183. Савинова, Т.А. Цитотоксическая и фиброгенная активность пыли бурого угля в эксперименте [Текст] / Т.А. Савинова, А.А. Григоренко // Бюллетень. - 2000. - № 7. - С. 36-39.
184. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) / Т.В. Сологуб [и др.] – М., 2008. – С. 74- 122.
185. Сдвижков, О. А. Непараметрическая статистика в MS Excel и VBA [Текст]/О.А.Сдвижков – М. : ДМК Пресс, 2014. – 172 с.
186. Семенова, К.А. Пылевые болезни легких у электросварщиков Тюменского промышленного региона (клинико-функциональная характеристика, особенности цитокинового профиля) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.А. Семенова. - Тюмень, 2008. - 27 с.
187. Серебряков, П.В. Гемодинамические аспекты адаптационного потенциала при пылевой патологии [Текст] / П.В. Серебряков, О.И. Нененко, А.Р. Рахимзянов // XXIV Нац. конгр. по болезням органов дыхания. Сб. тр. конгр. - М., 2014. - С. 220.
188. Сивакова, Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость функциональных методов исследования при профессиональных заболеваниях легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед наук / Е.В. Сивакова. - Самара, 2006. - 21 с.
189. Сидняев, Н. И. Теория планирования эксперимента и анализ статистических данных [Текст]/ Н.И.Сидняев Учебное пособие. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Юрайт, 2015. – 496 с.
190. Современные медицинские технологии в диагностике и оценке риска развития профессиональных заболеваний [Текст] / Л.П. Кузьмина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 7. – С. 9–13.
191. Состояние иммунного статуса у больных пневмокониозом в постконтактном периоде [Текст] / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова [и др.] // Материалы X Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2011. - С. 458-460.

192. Спирин В.Ф. Гигиеническая характеристика условий труда и показателей здоровья предприятий химического комплекса/ В.Ф. Спирин, Т.А. Новикова, Л.А. Варшамов // Медицина труда и промышленная экология. -2012.-№2.-с.26-27.
193. Степанищева, Л.А. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких, стратификация риска и реабилитация рабочих машиностроительного предприятия [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.А. Степанищева. - Самара, 2005. - 35с.
194. Уланова, Н.В. Диагностика пневмокониозов у работников тепловых электростанций методом компьютерной томографии [Текст] / Н.В. Уланова, Н.А. Рослая // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 83–86.
195. Фатенкова, Е.С. Особенности нарушения биомеханики малого круга кровообращения и центральной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Фатенкова. - Самара, 2011. - 27 с.
196. Федина, И.Н. Клинико-морфологические особенности формирования «пылевой» патологии [Текст] / И.Н. Федина, О.Н. Гришин // XXIV Нац. конгр. по болезням органов дыхания. Сб. тр. конгр. - М., 2014. - С. 220.
197. Федина, И.Н. Критериальные подходы к диагностике патологии верхних дыхательных отделов респираторного тракта у работников «пылевых» профессий [Текст]/ И.Н. Федина // Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.- с.260-266.
198. Филатов, Е. Методы детерминированного (функционального) факторного анализа [Текст] /Е.Филатов – М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 112 с.
199. Фишман, Б.Б. Пылевой фактор и состояние здоровья рабочих, занятых производством высокоглиноземистых муллитовых огнеупорных изделий [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Б.Б.Фишман. – Спб.,1998.-61с.

200. Фишман, Б.Б. О правомочности диагноза «силикотуберкулез» у рабочих на производстве высокоглиноземистых муллитовых огнеупорных изделий [Текст] / Б.Б. Фишман // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». - В. Новгород; Боровичи, 2013. - С. 182-189.
201. Фишман, Б.Б. Особенности развития пневмокониоза под действием пыли высокоглиноземистых муллитовых огнеупоров. Экспериментальное исследование [Текст] / Б.Б. Фишман // Медицина труда и промышленная экология. - 2000. - № 8. - С. 33-36.
202. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998. – С. 211-267.
203. Функциональные изменения кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий [Текст] / Е.Е. Лепко, Е.А. Денисова, В.А. Вавилова [и др.] // Материалы X Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2011. - С. 288-290.
204. Фомина, В.С. Роль системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе профессиональных заболеваний легких / В.С. Фомина, Л.П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 7. – С. 29-33.
205. Храмцова, В.В. Влияние личностных особенностей на качество жизни пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии [Текст]/ В.В. Храмцова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 70–72.
206. Храмцова, В.В. Психологические защитные механизмы и их роль в оценке качества жизни у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст]/В.В. Храмцова//Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 46–48.

207. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы [Текст] / Р.М. Хаитов. - М., 2001. – 198с.
208. Хоружая, О.Г., Горблянский Ю.Ю. Критерии оценки эффективности медицинских осмотров работников [Текст] / О.Г. Хоружая, Ю.Ю. Горблянский // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. - №9. – С.149-150.
209. Хоружая О.Г., Горблянский Ю.Ю., Пиктушинская Т.Е. Критерии качества медицинских осмотров[Текст] / О.Г. Хоружая, Ю.Ю. Горблянский, Т.Е. Пиктушанская // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. - №11. – С. 33-36.
210. Хроническая обструктивная болезнь легких, сформировавшаяся в условиях действия токсического аэрозоля: биомаркеры [Текст] / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, С.А. Кармановская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. - С. 159.
211. Черкесов, В.В. Медико-социальные проблемы сердечно-сосудистой патологии у горнорабочих угольных шахт Донбасса [Текст] / В.В. Черкесов // Медицина труда и промышленная экология. - 1998. - № 2. - С. 6-10.
212. Черняк, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: функциональная диагностика [Текст] / А.В. Черняк // Пульмонология. - 2013. - № 3. - С. 111-116.
213. Шаврин, А.П. Фагоцитарная активность нейтрофилов и маркеры воспаления у больных ХОБЛ [Текст] / А.П. Шаврин // Материалы 17 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - Казань, 2007. - С. 224.
214. Шешукова, С.Д. Структурно-функциональное состояние сердца у работников литейных и прокатных цехов машиностроительных предприятий и методы его коррекции [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Д. Шешукова. - Пермь, 2003. - 25 с.
215. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография [Текст] / Н. Шиллер, М.А. Осипов. - М., 1993. - 342 с.

216. Штейнер, М.Л. Системный подход к проведению бронхологического пособия в неотложной пульмонологии [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук / М.Л. Штейнер. - Самара, 2012. - 48 с.
217. Шпагина, Л.А. Особенности диагностики, профилактики и терапии хронической обструктивной болезни легких в условиях крупного промышленного предприятия [Текст] / Л.А. Шпагина, С.В. Бобров // «Профессия и здоровье»: материалы Четвертого Всерос. конгр. - М., 2005. - С. 164-165.
218. Шпагина, Л.А. Молекулярные и генетические маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия неорганической пыли [Текст]/ Л.А.Шпагина, О.С.Котова // Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте».- Минск, республика Беларусь.-2017.-с.286-291.
219. Щацких, Н.А. Состояние гемодинамики у больных профессиональной патологии органов дыхания при воздействии угольно-породной пыли [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Щацких. - Новосибирск, 2004. - 20 с.
220. Щеглова, М.Ю. Уровень цитокинов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [Текст] / М.Ю. Щеглова, Г.А. Макарова, В.П. Колосов // Материалы 17 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - Казань, 2007. - С. 8.
221. Шиган, Е.Е. Возникновение и основные этапы развития научного интереса к проблеме профессиональных бронхо-легочных болезней в мире [Текст] Е.Е.Шиган / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения – инновации и перспективы».- Новосибирск.- 2017.-С.130-134.
222. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Э.Г. Акрамова, П.В. Стручков, Р.Ф. Хатимов [и др.] // Пульмонология. - 2013. - № 4. - С. 46-51.

223. Ядов, В.А. Стратегия социологического исследования. Описание, объяснение, понимание социальной реальности [Текст]/ В.А. Ядов. – 3-е изд., испр. – М.: Омега-Л, 2007. – 567 с.
224. Ярилин, А.А. Иммунная защита органов дыхания [Текст] / А.А. Ярилин// Респираторная медицина: рук./ под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. - М., 2007. - Т. 1. - С. 186-207.
225. A dynamic population model of disease progression in COPD [Text] / M. Hoogendoorn, M.P.M.H. Rutten-van Molken, R.T. Hoogenveen [et al.] // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26. - P. 223-233.
226. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease what we know and what we don't know [Text] // Proc Am Thorac Soc/ - 2007. № 4. P. 522 -525.
227. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Fujimoto, M. Yasuo, K. Urushibata [et al.] // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 25. - P. 640-646.
228. Altman, D.G. Practical statistics for medical research/ D.G. Altman.- New York: Chapman and Hall.,1991: P. 3-43.
229. Arcangely, G. Effects of silica on human lung fibroblast in culture / G. Arcangely, V. Cupelly, G. Guiliano // Sci. Total Environ. – 2001. – N 270. – P. 135-139.
230. Aoshiba, K. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes [Text] / K. Aoshiba, N. Yokohori, A. Nagai // Am. J. Respir. Cell. Biol. - 2003. - № 28. - P. 555-562.
231. Asadullah, K. Interleukin-10 therapy – review of a new approach [Text] / K. Asadullah, W. Sterry, H.D. Volk // Pharmacoll. Rev. - 2003. - Vol. 55(2). - P. 241-269.
232. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice [Text] / C.E. Bolton, A.A. Ionescu, P.H. Edwards [et al.] // Respir. Med. - 2005. - Vol. 99. - P. 493-500.
233. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study [Text] / F. Fattahi, N.H. ten Hacken, C.G. Löfdahl [et al.] // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 14. P. 10–15.

234. B2-integren adhesion caused by PDE-4 inhibition and B2-adrenjctptor activation in a model of secondary allergen challenge [Text] / J. Liu, N.M. Munoz [et al.] // Pharmacol. Exp. Ther. - 2004. - Vol. 17. - P. 73-79.
235. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P.J. Barnes // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 269-280.
236. Barriers to the use of spirometry in general practice [Text] / J.A. Walters, E. Hansen, P. Mudge [et al.] / J.A. Walters // Aust. Fam. Physician. - 2005. - Vol. 34. - P. 201-203.
237. Beutler, B. Innate Immunity: an overview [Text] / B. Beutler // Mol. Immunol. - 2004. - Vol. 40. - P. 845-859.
238. Brajer, B. Concentration of matrix metalloproteinase – 9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression [Text]/ Brajer B., Batura-Gabryel H., Nowicka A. // J Physiol Pharmacol. - 2008. – Vol. 59. - P. 145 – 152.
239. Buc, M. Immunonogia [Text] / M. Buc. - Bratislava, 2001. - 434 p.
240. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic [Text] / M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C.Jr. Burnett [et al.] // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 194-202.
241. Burge, P.S. Occupational chronic obstructive pulmonary diseases [Text] / P.S. Burge // Occupational lung disorders: Eur. Respir. Monograph. - 1999. - Chap. 11. - P. 242-254.
242. Burmester, G.R. Color Atlas of immunology [Text] / G.R. Burmester, F. Pezzuto. - Thieme, 2003. - 332 p.
243. Calverley, P.M.A. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory phesiology [Text] / P.M.A. Calverley, N.G. Koulouris // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 25. - P. 186-199.
244. Canadian Thoracic Society recommendation for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care [Text] / D.E. O'Donnell, P. Hernandez, A. Kaplan [et al.] // Can.Respir.J. - 2008.- 15: 1A-8A.

245. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Text] / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez // *Eur Respir J.* - 2008. - Vol. 31. - P. 416–469.
246. Chronic bronchitis and efficiency of lung ventilation in workers of the “Zawadzkie” foundry [Text] / G. Niepsuj [et al.] // *Medicina Pracy.* - 1993. - Vol. 44(1). - P. 1-8.
247. Coal workers' pneumoconiosis and silicosis [Text] / A. Brichet, F. Salez, C. Lamblin [et al.] // *Occupational lung disorders: Eur. Resp. Monograph.* - 1999. - Chap.7. - P. 136–157.
248. Cohen, R.A. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust [Text] / R.A. Cohen, A. Patel, F.H. Green // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* - 2008. - Dec., Vol. 29(6). - P. 651–661.
249. Coin, A. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index [Text] / A. Coin, G. Sergi, S. Marin // *Aging Male.* - 2010. - Vol. 13 (2). - P. 142–144.
250. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3 [Text] / Y. Chen, W. Jin, N. Hardegen [et al.] // *J. Exp. Med.* - 2003. - Vol. 198. - P.1875-1886.
251. Cullinan, P. Pneumoconiosis [Text] / P. Cullinan, P. Reid // *Prim. Care Respir. J.* - 2013. - Jun., Vol. 22(2). - P. 249–252.
252. De Boer, W.I. Cytokines and therapy in COPD [Text] / W.I. de Boer // *Chest.* - 2002. - Vol. 121(5). - P. 431-436.
253. Detection of a pseudonormal mitral inflow pattern: an echocardiographic and tissue Doppler study [Text] / T.C. Poerner, B. Goebel, P. Unglaub [et al.] // *Echocardiography.* - 2003. - Vol. 20. - P. 345-356.
254. Diagnostic value interleukin 1-alpha, interleukin-6 and tumor necrosis factor in pleural effusions [Text] / N. Xirochaki, N. Tzanakis, D. Bouros [et al.] // *Chest.* - 2002. - Vol. 121(3). - P. 815-820.
255. Diagnostic value of negative expiratory pressure for airway hyperactivity [Text] / Z. Wang, P.H. Kuo, C.H. Hsu [et al.] // *Chest.* - 2003. - Vol. 124. - P. 1762-1767.

256. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis [Text] / R. Mueller, P. Chanez, A.M. Campbell [et al.] // *Respir. Med.* - 1996. - Vol. 90. - P. 79-85.
257. Dimanello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease [Text] / C.A. Dimanello // *Blood.* - 1996. - Vol. 87, № 6. - P. 2095-2140.
258. Driscoll, K.E. Cytokine and growth factor release by alveolar macrophages: potential biomarkers of pulmonary toxicity / K.E. Driscoll, J.K. Maurer // *Toxicol. Pathol.* – 1991. – N 19 (4 Pt 1). – P. 398-405.
259. Driscoll, K.E. TNF-a and MIP-2 role in particle induced inflammation and regulation by oxidative stress / K.E. Driscoll // *Toxicol Lett.* – 2000. – N 112-113. – P. 177-183.
260. Changes in bronchoalveolar lavage indices associated radiographic classification in coal miners / V. Vallyathan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – N 162. – P. 958-965.
261. Effect of cilomilast (Ariflo) on TNF-a, IL-8, and GM-CSF release by airway cells of patients with COPD [Text] / M. Profita, G. Chiappara, F. Mirabella [et al.] // *Thorax.* - 2003. - Vol. 58(7). - P. 573-579.
262. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD [Text] / P.P. Walker, P. Mitchell [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2006. - Nov., Vol. 28(5). - P. 945-953.
263. Epithelial cell apoptosis causes acute lung injury masquerading as emphysema [Text] / M. Mouded, E.E. Egea, M.J. Brown [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Biol.* - 2009. - Vol. 41. - P. 407-414.
264. Epithelial Cells as immunoregulators of Airway inflammation [Text] / R. Takizawa, R. Pawankar [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - Vol.17(5). - P. 203-207.
265. Expression of GATA family of transcription factors in T-cells monocytes and bronchial biopsies [Text] / G. Caramori, S. Lim, K. Ito [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2001. - Vol. 18. - P. 466-473.
266. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts [Text] / D. Valvi, D.M. Mannino, H. Müellerova [et

- al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2012. - Vol. 7. – P. 173–182.
267. Fireman, E. Man-made mineral fibers and interstitial lung diseases [Text] / E. Fireman // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2014. – Mar., Vol. 20(2). – P. 194–198.
268. Gardner, M.J. Statistics with confidence/ M.J.Gardner, D.G/ Altman.- London BMJ Published Group.,1989: P. 1-31.
269. Jiang, R.K. The clinical pathological analysis of 14 autopsy cases of pneumoconiosis / R.K. Jiang, Y.L. Wang, P.C. Liu // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. – 2013. – Vol. 31(9). – P. 697-700.
270. Jiang, R. The pathological observation of lung's draining lymph node on 12 autopsy with coal workers / R. Jiang, P. Liu, Y. Wang // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. – 2014. – Vol. 32(1). – P. 61-63.
271. Genetic and environmental influences on IL-6 and TNF- α plasma levels in apparently healthy general population [Text] / Ia Pantsulaia [et al.] // Cytokine. - 2002. - Vol. 19(3). - P. 138-146.
272. Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to silica in mice [Text] / Y. Ohtsuka, X-T. Wang [et al.] // Eur. Respir. J. - 2006. - Nov, № 28(5). - P. 1013-1020.
273. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Update 2016. GOLD website // [www/goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
274. Heppleston, A.G. Prevalence and pathogenesis of pneumoconiosis in coal workers / A.G. Heppleston // Environ. Health Perspect. – 1988. – N 78. – P. 159-170.
275. Hill, A.T. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis [Text] / A.T. Hill, D. Bayley, R.A. Stockley // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - Vol. 160. - P. 893-898.
276. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1 [Text] / T.C. O'Shaughnessy, T.W. Ansari, N.C. Barnes [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 155. - P. 852-857.

277. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD [Text] / S.V. Culpitt, D.F. Rogers, P.S. Fenwick [et al.] // *Thorax*. - 2003. - Vol. 58(11). - P. 942-946.
278. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica / C. Dostert [et al.] // *Science*. - 2008. - N 320. - P. 674-677.
279. Inoue, Y. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale [Text] / Y. Inoue, T. Kawayama, T. Iwanaga // *Intern Med*. - 2009. - Vol. 48. - P. 503-512.
280. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III [Text] / A.L.P. Albuquerque, L.E. Nery, D.S. Villaca [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2006. - 28: 939-942.
281. Kelley, J. Occupational Lung Diseases Caused by Asbestos, Silica, and Other Silicates [Text] / J. Kelley // *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases* / ed.: J.D. Crapo, J. Glassroth, J.B. Karlinsky. - 2004. - S. 951-973.
282. Kenny, L.C. Estimation of the risk of contracting pneumoconiosis in the UK coal mining industry [Text] / L.C. Kenny, F. Hurley, N.D. Warren // *Ann. Occup. Hyg.* - 2002. - Vol. 46(suppl. 1). - P. 257-260.
283. Kusaka, Y. International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases / Y. Kusaka, K.G. Hering, J.E. Parker. - Tokyo; New York: Springer, 2005. - 145 p.
284. Kharitonov, S.A. Exhaled markers of pulmonary disease [Text] / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 163. - P. 1603-1722.
285. Laney, A.S. Coal worker's pneumoconiosis and progressive massive fibrosis are increasingly more prevalent among workers in small underground coal mines in the Unites States [Text] / A.S. Laney, M.D. Attfield // *Occup. Environ Med.* - 2010. - Vol. 67, № 6. - P. 428-431.
286. Larsson, K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD [Text] / K. Larsson // *J. Intern. Med.* - 2007. - Vol. 262. - № 3. - P. 311-340.
287. Les petites anomalies radiologiques pulmonaries irregulieres observischez les mineurs de charbon Lorrains [Text] / J. Dechoux [et al.] // *Rev. Pneumol. Clin.* - 1984. - Liv. 40, № 2. - P. 91-97.

288. Leung, C.C. Silicosis [Text] / C.C. Leung, I.T. Yu, W. Chen // *Lancet*. – 2012. – May 26., Vol. 379(9830). – P. 2008–2018.
289. Lung function among asbestos cement factory workers: cross - sectional and longitudinal study [Text] / A. Sirakusa [et al.] // *Amer. J. Lung Med.* - 1984. - Vol. 4. - P. 315-325.
290. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the IFIGENIA trial [Text] / J. Behr, M. Demedts, R. Buhl [et al.] // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10. – P. 101.
291. Martin, J. Tobin Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pollution, Pulmonary Vascular Disease, Transplantation, Pleural Disease, and Lung Cancer in AJRCCM 2003 [Text] / J. Tobin Martin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004. - Vol. 169. - P. 301-313.
292. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study [Text] / J.N. Bella, V. Palmieri, M.J. Roman [et al.] // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1928-1933.
293. Martinon, F. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta / F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp // *Mol. Cell*. – 2002. – N 10. – P. 417-426.
294. Morimoto, R. The Biology of Heat Shock Proteins und Molecular Chaperones / R. Morimoto, A. Tissieres, C. Georgopoulos. – New York: Plain-view, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994. – 595 p.
295. Morimoto, Y. In vivo studies of man-made mineral fibers – fibrosis-related factors / Y. Morimoto, J. Tanaka // *Industrial Health*. – 2002. – N 39. – P. 106-113.
296. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review / M. Gulumian [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* – 2006. – N 9. – P. 357.
297. Mossman Brooke, T. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicoses [Text] / T. Mossman Brooke, A. Churg // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1998. - Vol. 157(5). - P. 1666-1680.

298. Motulsky, H. *Intuitive Biostatistics*/ H. Motulsky.- Oxford: Oxford University Press., 1995:P. 3-19.
299. Nonaka, M. GM-CSF, IL-8 IL1R, TNF α R and DR in nasal epithelial cells in allergic rhinitis [Text] / M. Nonaka, R. Nonaka, M. Jordana // *Immunologist*. - 1995. - Vol. 3. - P. 219-220.
300. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst; Oxidative Stress Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 1997. - Vol. 156. - P. 341-357.
301. Parkes, W.R. Pneumoconiosis associated with coal and other carbonaceous materials [Text] / W.R. Parkes // *Occupational Lung Disorders* / ed. W.R. Parkes. – 3rd ed. – L.: Butterworths, 1994. – P. 366–368.
302. Particulate-Cell Interactions and pulmonary cytokine expression [Text] / N.J. Finkelstein [et al.] // *Environm Health Perspect*. - 1997. - Vol. 105(Suppl. 5). - P. 1179-1182.
303. Phosphodiesterase 4 inhibition of β 2-integrin adhesion caused by leucotriene B4 and TNF α in human neutrophils [Text] / A.Y. Meliton, N.M. Munoz, A. Lambertino [et al.] // *Eur. Respir. J*. - 2006. - Vol. 28(5). - P. 920-927.
304. Popper, H.H. Interstitial lung diseases-can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update [Text] / H.H. Popper // *Virchows Arch*. – 2013. – Jan., Vol. 462(1). – P. 1–26.
305. Pierrakos, C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J.L. Vincent // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, N 1. – P. 15-33.
306. Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: dose-response / E.D. Kuempel [et al.] // *J Biosci*. – 2003. – N 28. – P. 61-69.
307. Population impact of different definitions of airway obstruction [Text] / B. Celli, R. Halbert, S. Isonaka [et al.] // *Eur. Respir. J*. - 2003. - Vol. 22. - P. 268-273.
308. Rahman, I. Role of transcription factors in inflammatory lung disease [Text] / I. Rahman, W. MacNee // *Thorax*. - 1998. - Vol. 53(7). - P. 601-612.
309. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography [Text] / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. - 2009. - Vol. 22. - P. 107-133.

310. Regulation of rat pulmonary dendritic cell immunostimulatory activity by alveolar epithelial cell-derived granulocyte macrophage colony-stimulating factor [Text] / P.J. Christensen, L.R. Armstrong, J.J. Fak [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* - 1995. - Vol. 13. - P. 426-433.
311. Relationship between respiratory symptoms and medical treatment in exacerbations of COPD [Text] / P. Calverley, R. Pauwels, C.G. Lofdahl [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 406-413.
312. Result at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized clinical trial [Text] / T.L. Griffiths, M.L. Burr, I.A. Campbell [et al.] // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 362-368.
313. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis [Text] / J.B. Somaratne, G.A. Whalley, G.D. Gamble [et al.] // *J. Card. Fail.* - 2007. - Vol. 13. - P. 346-352.
314. Rodriguez-Roisin, R. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Rodriguez-Roisin, W. MacNee // *Eur. Respir. Mono.* - 1998. - Vol. 3. - P. 107-126.
315. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease [Text] / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 115-126.
316. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis / M. Kelly [et al.] // *Curr. Pharm. Design.* – 2003. – N 9. – P. 61-69.
317. Rushton, E. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. Rushton // *Rev. Environ. Health.* - 2007. - Vol. 22. - № 3. - P.195-212.
318. Sanders, W.L. Heart disease and pneumoconiosis / W.L. Sanders // *Thorax.* – 1970. – 25(2). – P. 223-225.
319. Shapiro, S.D. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary: advances in the past 100 years [Text] / S.D. Shapiro, E.P. Ingeito // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* - 2005. - Vol. 32. - P. 367-372.
320. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease [Text] / M.H. Sanders, A.B. Newman, C.L. Haggerty [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Meet.* - 2003. - Vol.167.- P.7-14.

321. Stark, J. Oscillations in the immune system [Text] / J. Stark, C. Chan, A.J. George // *Immunol. Rev.* - 2007. - Vol. 216. - P. 213-231.
322. Schins, R.P.F. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity / R.P.F. Schins, P.J. Borm // *Ann. Occup. Hyg.* – 1999. – N 48(1). – P. 7-13.
323. Schins, R.P.F. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are increased in coal miners with pneumoconiosis / R.P.F. Schins, P.J. Borm // *Eur. Respir. J.* – 1995. – N 8. – P.1658-1663.
324. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis / S.L. Cassel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – N 105. – P. 9035-9040.
325. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // *Soc. Sci. Med.* – 1995. – Vol. 41. – P. 1403 – 1409.
326. Ye, S.S. Analysis of complications in pneumoconiosis patients treated with lung lobe bronchoalveolar lavage [Text] / S.S. Ye, X.M. Ge, W.M. Zou // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2012. - Vol. 30, № 6.-P. 462-463.
327. Yucesoy, B. Genetic susceptibility in pneumoconiosis [Text] / B. Yucesoy, M.I. Luster // *Toxicology Letters.* 2007. - № 168. - P. 249-254.
328. Weiner J. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers / J. Weiner, L. Barlow, B. Sjögren // *Am. J. Ind. Med.* – 2007. – N 50(6). – P. 403-408.