

На правах рукописи



Обухова Татьяна Юрьевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
НА ФОНЕ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
У РАБОЧИХ ОГНЕУПОРНОГО, АЛЮМИНИЕВОГО
И АСБЕСТООБОГАТИТЕЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВ**

3.2.4. Медицина труда (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные консультанты:

Гурвич Владимир Борисович, доктор медицинских наук

Будкарь Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Чащин Валерий Петрович, доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Правительство Российской Федерации. Институт экологии. Главный научный сотрудник.

Семенihin Виктор Андреевич, доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии. Профессор кафедры.

Бабанов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии. Профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 г. в _____ часов на заседании объединенного совета 99.0.055.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30 и на официальном сайте ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора www.umrc.ru, а также на сайте ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук.



В.И. Адриановский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Прогрессирующая трудонедостаточность признана одной из стратегических угроз национальной безопасности в области экономики (Указ Президента РФ от 31.12.2015 г. №683). Состояние условий труда является основной причиной, оказывающей наиболее существенное влияние на профессиональное и соматическое здоровье работников, в связи, с чем особую актуальность приобретает модернизация медико-профилактической помощи работающему населению, в том числе изучение влияния общесоматической, прежде всего, сердечно-сосудистой заболеваемости, развитие и прогрессирование которой связано или усугубляется влиянием неблагоприятных производственных факторов (Измеров Н.Ф., 2013, 2015; Газимова В.Г., 2018). При этом особенно важное значение придается внедрению инновационных технологий, связанных с оценкой, прогнозированием и управлением риском для здоровья работающего населения (Попова А.Ю., 2019).

По данным общероссийского мониторинга условий и охраны труда удельный вес работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов в Свердловской области составляет 46,3 - 47,6 %, что существенно выше среднего показателя по Российской Федерации, причем, значительное количество работающих в неудовлетворительных условиях труда на Урале заняты на предприятиях горнодобывающей и металлургической отраслей (Гурвич В.Б., 2019; Доклад МТ и СЗ РФ, 2017). По результатам аттестации на алюминиевых заводах более 80 % рабочих мест отнесены к вредным условиям труда (Рослый О.Ф., 2012; Лахман О.Л., 2013), где в структуре вновь выявленной профессиональной патологии преобладает хроническая фтористая интоксикация (Измеров Н.Ф., 2003, 2011). При этом основное внимание уделяется поражению опорно-двигательного аппарата, которое проявляется преимущественно в виде фтористой остеопатии (Авцын А.П., 1981; Любченко П.К., 1998; Барабаш Ю.А., 2001; Измеров Н.Ф., 2011; Buchancova J., 2008; Yu-e Song, 2011). В последнее время представлены убедительные клинические данные об облигатности развития при костном флюорозе также и остеопороза, которые обсуждаются через призму новой парадигмы ремоделирования костной ткани (Разумов В.В., 1998, 2017). Изменения других органов и систем рассматриваются как неспецифические признаки заболевания вследствие общетоксического действия фтора (Домнин С.Г., 1998; Жовтяк Е.П., 2003). При этом соматической патологии, ассоциированной с профессиональным флюорозом и оказывающей возможное влияние на развитие хронической фтористой интоксикации, уделяется недостаточное внимание.

Профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей занимают третье место и составляют 16,37% в структуре профессиональной заболеваемости Российской Федерации (Измеров Н.Ф., 2015; Доклад МТ и СЗ РФ, 2017). В современной профпатологической практике все большее внимание уделяется заболеваниям,

ассоциированным с условиями труда. Отмечается высокая частота сердечно-сосудистой патологии среди лиц, работающих в условиях повышенной запыленности (Филимонов С.Н., 2009; Серебряков П.В., 2011; Бабанов С.А., 2014; Андриенко Л.А., 2014; Максимов С.А., 2015; Бухтияров И.В., 2017). Сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности, несмотря на усилия, направленные на ее профилактику и лечение, а заболеваемость артериальной гипертензией во всем мире носит характер пандемии (Wolf-Maier K., 2003; Kearney P.M., 2005; Кобалава Ж.Д., 2015; Бойцов С.А., 2014). Особая тревога в связи со значительными экономическими потерями вызвана высокими показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди лиц трудоспособного возраста (Mensah G.A., 2017; Семёнов В.Ю., 2018; Лукьянов М.М., 2018; Андреев Е.Ю., 2018), в том числе в Российской Федерации (Тихонова Г.И., 2014; Кардиоваскулярная кардиофилактика. Национальные рекомендации. 2017; Семёнов В.Ю., 2018).

В настоящее время в клинике медицины труда активно обсуждается вопрос о влиянии производственных вредностей на здоровье рабочих, как дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии (Измеров Н.Ф., 2003; Scott S.A., 2011; Hwang, W.J., Hong O., 2012; Панев Н.И., 2014; Бабанов С.А., 2018). Убедительно показано влияние многих факторов производственной среды (шума, вибрации, токсических веществ, хронического стресса) на развитие сердечно-сосудистой патологии (Серебряков П.В., 2011; Захаренков В.В., 2013; Соколова Т.А., 2015; Лешкова И.В., 2019). Внимание профпатологов в последние годы привлекает факт достаточно частой ассоциации метаболических нарушений с хроническими профессиональными заболеваниями легких (Кузьмина О.Ю., 2009; Макаров И.А., 2010). В то же время малоизученными остаются вопросы производственной обусловленности сердечно-сосудистой патологии у рабочих пылевых производств.

В современной медицине труда выстраивается система прогнозирования вероятности развития профессиональных, а также производственно-обусловленных заболеваний на основе инновационных технологий (Измеров Н.Ф., 2016), в связи с чем применение математического моделирования становится особенно актуальным (Щербаков С.В., 1978; Денисов Э.И., 2009; Кацнельсон Б.А., 2016). Клиническая практика показывает, что риск развития профессиональных заболеваний определяется не только гигиеническими критериями, но также наследственными факторами, условиями жизни, особенностями питания, наличием вредных привычек и сопутствующей соматической патологии (Черкасов Н.Г., 2017). Существующие прогностические математические модели направлены в основном на производственные условия и недостаточно учитывают индивидуальные биологические особенности организма. В то же время комплексный подход с учетом сопутствующей соматической патологии позволит выработать научно обоснованные подходы к снижению риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. Все вышеизложенное обусловило цель и задачи исследовательской работы.

Цель исследования

Научное обоснование значимости основных факторов риска и прогнозирование вероятности развития профессиональных заболеваний на фоне соматической патологии у работников алюминиевого, огнеупорного и асбестообогатительного производств.

Задачи исследования

1. Определить распространенность соматических заболеваний у рабочих промышленных предприятий Уральского региона (алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств).

2. Оценить динамику и особенности развития соматических заболеваний у рабочих алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств в зависимости от стажа работы с неблагоприятными производственными факторами (менее 10 лет, от 10 до 20 лет, от 20 до 30 лет, 30 и более лет).

3. Определить прогностически значимые факторы, ассоциированные с развитием асбестоза, силикоза и профессионального флюороза, и влияние сопутствующей соматической патологии на развитие профессиональных заболеваний.

4. Построить прогностические модели вероятности развития профессиональной патологии у работников алюминиевого, огнеупорного и асбестообогатительного производств с использованием логистической и Кокс регрессии.

5. Оценить вклад наследственных факторов в развитие профессиональной и соматической патологии на примере хронической фтористой интоксикации.

Научная новизна и теоретическая значимость

В результате проведенного исследования впервые определен спектр производственных факторов и соматической патологии у рабочих алюминиевого, огнеупорного и асбестообогатительного производств, значимо влияющих на формирование профессионального легочного фиброза (асбестоза и силикоза), а также профессионального флюороза.

Впервые показана распространенность и особенности развития метаболических нарушений у работников алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств в зависимости от длительности стажа работы с неблагоприятным производственным фактором.

Проведена оценка производственной обусловленности соматической патологии у рабочих алюминиевого, огнеупорного и асбестообогатительного производств, а также количественная оценка риска развития артериальной гипертензии у работников, экспонированных к фиброгенной пыли.

Показано влияние комплекса факторов алюминиевого производства на формирование у рабочих хронической болезни почек.

Установлена наследственная предрасположенность к развитию нарушений углеводного обмена и профессиональной фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства.

На основе логистической регрессии и регрессии Кокса построены прогностические модели развития профессионального флюороза, асбестоза и силикоза, позволяющие с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие профессиональных заболеваний у работников алюминиевого, асбестообогащительного и огнеупорного производств.

Впервые показано влияние соматических заболеваний на сроки развития профессиональной патологии у работников алюминиевого, огнеупорного и асбестообогащительного производств.

Практическая значимость

Предложен перечень факторов производственной среды и соматической патологии работников алюминиевого, огнеупорного и асбестообогащительного производств, значимо влияющих на сроки развития профессионального легочного фиброза и хронической фтористой интоксикации.

Разработаны, апробированы и предложены практическому здравоохранению прогностические математические модели развития профессионального флюороза, асбестоза и силикоза, обладающие высокой общей предсказательной способностью, а также достаточной чувствительностью и специфичностью.

Разработаны и апробированы прогностические математические модели развития артериальной гипертензии у рабочих асбестообогащительного и огнеупорного производств, обладающие высокой общей предсказательной способностью, а также достаточной чувствительностью и специфичностью.

Предложенные математико-статистические методы анализа могут быть использованы для определения причинно-следственных связей между состоянием здоровья и воздействием неблагоприятных производственных факторов, а также влияния условий труда на соматическое здоровье.

Определена необходимость активного выявления у работников с небольшим вредным стажем соматических заболеваний, как факторов, значимо влияющих на развитие профессиональной патологии.

Показано, что у работников с соматической патологией развитие профессиональных заболеваний возможно в условиях воздействия вредных производственных факторов, не превышающих ПДК.

Формы внедрения в практику

По результатам исследования разработаны и утверждены четыре патента на изобретение: «Схема-алгоритм проведения лечения нарушений сердечного ритма у больных остеоартрозом/флюорозом» (Патент RUS 93980 23.09.2014 г.); «Схема-алгоритм оценки функции почек у работников, подвергавшихся воздействию неорганических соединений фтора» (Патент на промышленный образец №112862 25.05.2018 г.); «Способ оценки вероятности развития артериальной гипертензии у работающих в условиях экспозиции пыли хризотил-асбеста на фоне метаболических нарушений» (Патент RU 2 714 294 С2 от 13.02.2020 г.); «Схема-алгоритм формирования группы риска развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства» (Патент на промышленный образец RU 118866 МКПО 19-07 от 27.02.2020 г.); разработаны и утверждены «Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» (2014 г.); утверждены на заседании Ученого Совета ЕМНЦ методические рекомендации «Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, на фоне метаболических нарушений» (2019 г.); разработаны, утверждены и опубликованы два информационно-методических письма: «Оценка функции почек у работников, подвергающихся воздействию неорганических соединений фтора» (Екатеринбург, 2019) и «Профилактика пылевой патологии у работающих в контакте с фиброгенными аэрозолями с учетом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний» (Екатеринбург, 2019).

Разработанные методы внедрены в работу центров профпатологии ГБУЗ СО «СОКБ №1»; Медико-санитарной части ОАО «Первоуральский динасовый завод», г. Первоуральск; санатория-профилактория «Лесная сказка» ОАО «Первоуральский динасовый завод», г. Первоуральск; ООО «Учреждение здравоохранения» Медико-санитарной части, ОАО «Ураласбест», г. Асбест; НПО «Клиника терапии и диагностики профзаболеваний» ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП, г. Екатеринбург.

Материалы исследований и вытекающие из них рекомендации использованы в образовательном курсе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, кафедры гигиены и профессиональных болезней.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Основной вклад в нарушение состояния здоровья рабочих алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств вносит соматическая патология. Установлено влияние общих заболеваний на формирование профессиональной патологии.
2. Определен перечень прогностически значимых показателей производственной среды и состояния здоровья работников, ассоциированных с развитием профессиональных заболеваний (фтористой интоксикации, асбестоза, силикоза) на фоне соматической патологии.
3. Выделены особенности и динамика развития нарушений состояния здоровья рабочих алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств в зависимости

от длительности стажа работы с неблагоприятным производственным фактором.

4. Установлена производственная обусловленность и определен спектр кардиоваскулярных и метаболических заболеваний у работников алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств.

5. На примере профессионального флюороза показана наследственная предрасположенность к развитию сахарного диабета 2 типа у рабочих алюминиевого производства.

6. Установлено токсическое воздействие факторов алюминиевого производства на функцию почек работающих.

7. Построены прогностические модели риска развития профессионального флюороза, асбестоза и силикоза на фоне соматических заболеваний, а также вероятности развития АГ у рабочих, экспонированных к фиброгенной пыли.

Апробация работы

Работа доложена и обсуждена на Ученом совете ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (2016-2019 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы организации труда и управления профессиональными рисками (г. Екатеринбург, 2011 г.); на XI Всероссийском Конгрессе «Профессия и здоровье» (г. Москва, 2012 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы оценки и управления профессиональными рисками для здоровья работников в производстве алюминия (Екатеринбург, 2012 г.); на XXIII Всероссийском Конгрессе по болезням органов дыхания (г. Казань, 2013 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-профилактические мероприятия в управлении химическими рисками» (г. Екатеринбург, 2014 г.); на 31 международном конгрессе по профессиональному здоровью (Корея, 2015 г.); на V Всероссийском симпозиуме с международным участием «Канцерогенная опасность в различных отраслях промышленности и объектах окружающей среды» (г. Екатеринбург, 2015 г.); на симпозиуме «Профпатология, задачи и перспективы» в рамках Второго Евразийского Конгресса «Медицина, фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 2015 г.); на «Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2016 г.); на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины труда и экологии человека» (г. Уфа, 2017 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Управление риском для здоровья работающих и населения в связи с хозяйственной деятельностью предприятий металлургической промышленности» (г. Екатеринбург, 2017 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Научное сопровождение деятельности учреждений Роспотребнадзора» (г. Екатеринбург, 2019 г.).

Публикации

Основные результаты исследований и положения диссертации изложены в 59 публикациях, в том числе, 30 – в изданиях, включенных в перечень ВАК, и 2 – в международных иностранных журналах.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 318 страницах компьютерного текста, содержит 67 таблиц, 27 рисунков, и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 301 отечественный и 123 иностранных источника.

Личный вклад автора

Участие автора осуществлялось в получении научных результатов на всех этапах диссертационной работы: информационном поиске и анализе литературных данных; осмотре работников в условиях периодических медицинских осмотров (ПМО) и амбулаторно-поликлинического приема; курации пациентов в условиях клиники ЕМНЦ; занесении условий труда и результатов клинического и лабораторного обследования в базы данных; статистической обработке материала, интерпретации и обобщении полученных результатов.

В целом, личный вклад автора составляет не менее 90%.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016 – 2020 гг.

Для решения поставленных задач проанализированы данные периодических медицинских осмотров и историй болезни 708 рабочих алюминиевого производства (Богословского и Каменск-Уральского алюминиевых заводов), 722 рабочих огнеупорного производства (ОАО «Первоуральский динасовый завод»), а также 865 работников асбестообогащительного производства (Асбестообогащительная фабрика ОАО «Ураласбест»).

Были сформированы следующие когорты пациентов: на алюминиевом производстве 427 работников в рамках ПМО и 281 пациент, прошедший углубленное обследование в клинике ЕМНЦ; на асбестообогащительном производстве 370 работников в рамках ПМО и 495 пациентов, прошедших углубленное обследование в клинике ЕМНЦ; на огнеупорном производстве 449 работников в рамках ПМО и 273 пациента, прошедших углубленное обследование в клинике ЕМНЦ.

На алюминиевом производстве средний возраст работников, обследованных в рамках ПМО (427 человек), составил $41,44 \pm 0,43$ года (от 23 до 62 лет), «вредный» стаж в среднем по группе – $22,21 \pm 0,46$ года (от 4 до 44 лет). Мужчин среди наблюдаемых пациентов было 367 (86 %). Основную группу составили 396 рабочих основных профессий электролизных цехов (электролизники, анодчики, машинисты крана). Средний возраст обследованных основной

группы составил $41,56 \pm 0,44$ года, «вредный» стаж в среднем по группе – $22,34 \pm 0,47$ года. Мужчин среди наблюдаемых пациентов было 338 (85,4 %). В качестве группы сравнения обследовались работники вспомогательных служб предприятия (складское хозяйство, ремонтный цех), не подвергающиеся воздействию токсических веществ (31 человек). Группы не различались по стажу работы во вредных производственных условиях ($22,34 \pm 0,47$ и $20,58 \pm 2,12$, соответственно, $p=0,322$), возрасту ($41,56 \pm 0,44$ года и $40,00 \pm 1,98$ лет, соответственно $p=0,350$) и полу (85,4 % и 93,5 %, $p=0,207$).

На следующем этапе в условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 80 работников алюминиевого производства Богословского алюминиевого завода (все мужчины), у 40 из которых была установлена профессиональная хроническая интоксикация соединениями фтора в виде костного флюороза. Средний возраст стажированных работников без флюороза был $49,24 \pm 0,90$ лет, «вредный» стаж – $23,73 \pm 0,83$ года, средний возраст больных флюорозом составил $58,10 \pm 1,09$ лет, «вредный» стаж – $22,00 \pm 1,00$ года. Больные флюорозом и стажированные работники без флюороза не различались по «вредному» стажу ($23,73 \pm 0,83$, $p=0,185$), но больные флюорозом были достоверно старше по возрасту ($58,10 \pm 1,09$, $p=0,000$).

Для дальнейшего проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 201 работника (мужчин) алюминиевого производства в возрасте от 32 и до 75 лет, средний возраст составил $53,58 \pm 0,55$ года, «вредный» стаж в среднем по группе составил $23,02 \pm 0,43$ года (от 7 до 40 лет). В основную группу вошли 93 пациента (46,3 %) с профессиональным флюорозом, средний возраст которых составил $57,91 \pm 0,68$ лет, средний стаж в неблагоприятных условиях производства – $22,83 \pm 0,65$ года. В группу сравнения вошли 108 рабочих, не имеющих диагноза профессиональный флюороз, средний возраст которых составил $49,85 \pm 0,67$ лет, вредный стаж – $23,19 \pm 0,58$ года. Группы не различались по вредному стажу ($p=0,674$), но больные профессиональным флюорозом были достоверно старше по возрасту ($p=0,000$, Mann-Whitney statistic).

На асбестообогащительной фабрике средний возраст работников, обследованных в рамках ПМО (370 чел.), составил $45,04 \pm 0,53$ лет (от 20 до 68 лет), средний стаж работы на производстве – $19,26 \pm 0,52$ лет (от 1 года до 46 лет). Мужчин среди обследованных было 252 человека (68,1 %). Основную группу составили 242 человека (65,4 %), которые работали в основных цехах асбестообогащительной фабрики комбината. Средний возраст пациентов основной группы составил $44,71 \pm 0,67$ лет, вредный стаж – $19,06 \pm 0,65$ лет. По профессиональному составу это были машинисты конвейера, регулировщики, машинисты обогатительного оборудования, машинисты упаковочных машин, дробильщики, машинисты упаковочных машин, слесари по ремонту обогатительного оборудования и грузчики асбеста. В группу сравнения были включены 128 человек (34,6 %), которые не испытывали в процессе производственной деятельности воздействия пыли хризотил-асбеста и физических перегрузок. Средний возраст группы сравнения составил $45,66 \pm 0,85$ лет, средний стаж во вредных условиях

труда – $19,64 \pm 0,84$ лет. По профессии это были инженеры, программисты, бухгалтеры, работники администрации. Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,393$) и стажу ($p=0,591$).

На следующем этапе в условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 112 работников ОАО «Ураласбест» в возрасте от 32 до 73 лет, средний возраст которых составил $53,13 \pm 0,89$ лет. Среди обследованных было 59 мужчин (52,7 %). У 36 человек (32,14 %) был установлен диагноз асбестоз, у 3 больных (2,7 %) – профессиональный пылевой бронхит, 73 пациента (65,2 %) входили в группу риска (группа сравнения) по развитию пылевой патологии (имели подозрение на асбестоз или хронический бронхит). Сравнительный анализ метаболических нарушений был проведен у больных с пылевой патологией (39 человек) и пациентов группы риска (73 человека). Эти группы были сопоставимы по полу (41 % и 59 % мужчин, соответственно в основной группе и группе сравнения, $p=0,074$) и «вредному» стажу работы ($20,30 \pm 1,15$ и $23,88 \pm 1,38$ года, $p=0,060$). Работники группы с профессиональной патологией были достоверно старше по возрасту ($60,15 \pm 1,09$ и $49,37 \pm 0,99$, $p=0,000$)

Для проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 383 работников асбестообогатительной фабрики ОАО «Ураласбест», проходивших обследование в Профцентре ЕМНЦ с 2000 по 2017 годы, средний возраст которых составил $58,02 \pm 0,43$ лет (от 31 до 79 лет), средняя продолжительность вредного стажа – $25,48 \pm 0,46$ лет (от 2 до 51 года). Основную группу составили пациенты с установленным диагнозом асбестоз (161 человек), группу сравнения – работники без профессионального заболевания (222 человека). Группы также были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 51% в основной группе и 53% в группе сравнения, $p=0,733$), по возрасту (в основной группе средний возраст составил $58,94 \pm 0,55$ лет, в группе сравнения – $57,34 \pm 0,62$ лет, $p=0,066$), а также по пылевому стажу ($25,49 \pm 0,65$ и $25,47 \pm 0,64$ лет, соответственно, $p=0,985$).

На огнеупорном производстве средний возраст работников, обследованных в рамках ПМО (449 чел.), составил $41,59 \pm 0,45$ год (от 18 до 66 лет), средний стаж работы на производстве – $14,47 \pm 0,39$ лет (от 1 до 43 лет). Мужчин среди обследованных было 304 человека (67,7%). Основную группу составили работники основных профессий (311 чел.) производства шамотно-динасовых огнеупоров (бегунчики смесительных бегунов, машинисты мельниц, прессовщики, слесари-ремонтники, транспортировщики). Средний возраст работников основной группы составил $41,51 \pm 0,54$ год, средний стаж работы на производстве – $14,53 \pm 0,51$ лет. Мужчин среди обследованных было 211 человек (69%). В группу сравнения были включены 53 человека (11,8 %), мужчин 31 (58%, $p=0,149$), которые не испытывали в процессе производственной деятельности воздействия силикозоопасной пыли, средний возраст которых составил $44,13 \pm 1,37$ года ($p=0,068$), средний стаж – $16,25 \pm 1,18$ лет ($p=0,201$). По профессии это были инженеры, водители погрузчика, маляры,

мастера участка, сортировщики, контролеры. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и стажу работы во вредных условиях труда.

В условиях клиники ЕМНЦ был обследован 101 работник ОАО «Первоуральский динасовый завод» в возрасте от 26 до 69 лет, средний возраст которых составил $53,38 \pm 0,94$ года. Основную группу составили 52 пациента с установленным диагнозом силикоз (51,5%), группу сравнения – 49 работников без профессионального заболевания. Группы были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 58% в основной группе и 76% в группе сравнения, $p=0,059$) и возрасту (в основной группе средний возраст составил $55,08 \pm 1,01$ лет, в группе сравнения – $51,57 \pm 1,59$ лет, $p=0,067$), а также по пылевому стажу ($22,96 \pm 1,25$ лет и $26,06 \pm 1,74$ лет, соответственно, $p=0,148$).

Для проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 172 работника ОАО «Первоуральский динасовый завод», проходивших обследование в Профцентре ЕМНЦ с 2000 по 2017 годы. В основную группу вошли пациенты с установленным диагнозом силикоз (75 человек), группу сравнения составили 97 стажированных работника без профессионального заболевания. Группы также были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 53% в основной группе и 68% в группе сравнения, $p=0,052$) и пылевому стажу ($21,11 \pm 1,03$ и $20,85 \pm 1,05$ лет, соответственно, $p=0,862$). Рабочие основной группы были старше ($55,84 \pm 0,96$ и $49,72 \pm 0,84$ лет, соответственно, $p=0,000$).

Исследование выполнено в 3 этапа: первый этап представляет собой поперечное исследование, второй и третий этап – проспективное исследование с ретроспективным анализом медицинских данных.

На первом этапе проводился анализ результатов профосмотра работников указанных производств согласно приказа МЗ и СР Российской Федерации от 12.04.2011 г. № 302н. Объем исследований включал в себя антропометрию, измерение артериального давления (АД), клинико-лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение уровня общего холестерина (ОХ) и уровня глюкозы в крови, общий анализ мочи), ЭКГ в покое; осмотр специалистов (врача-терапевта, врача-невролога, врача-окулиста с исследованием глазного дна). На основании полученных данных проводился анализ распространенности сердечно-сосудистой патологии, ожирения, нарушения обмена веществ (углеводного, липидного, жирового) у работников изучаемых производств.

На втором этапе проводилось углубленное обследование пациентов в клинике ЕМНЦ. Клиническое обследование включало в себя клинический осмотр, антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, окружность бедер) с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение АД по стандартной методике. Также проводилось биохимическое исследование с анализом липидного спектра крови и коагулограмма по стандартным методикам. Исследование нарушений углеводного обмена (НУО) включало проведение перорального теста

толерантности к глюкозе, исследование гликированного гемоглобина и иммунореактивного инсулина сыворотки крови. Для части пациентов проводилось молекулярно-генетическое исследование методом пиросеквенирования. Функциональные методы исследования включали проведение ЭКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ, УЗИ сердца, УЗИ органов брюшной полости и почек, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий и наличия атеросклеротических бляшек, исследование функции внешнего дыхания с расчетом индекса Генслера и фотогемоксиметрия. Все больные в клинике были осмотрены офтальмологом, кардиологом, по показаниям – неврологом.

Для диагностики пылевой патологии проводился обзорный снимок органов грудной клетки и боковой снимок в правой проекции. Для исследования опорно-двигательного аппарата пациентам проводилась рентгенография голеней и предплечий в 2-х проекциях с захватом проксимально прилежащих суставов. По показаниям дополнительно проводилась рентгенография других отделов скелета (позвоночник, другие суставы).

Рентгенологические диагностические признаки, характерные для асбестоза и силикоза, оценивались согласно Международной рентгенологической классификации пневмокониозов МОТ, пересмотр 2011 г. [International Labour Office (ILO). Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Revised edition 2011. International Labour Office, Geneva. 2011. 57 P.] и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов (2014 г.).

Диагностика профессионального флюороза проводилась в соответствии с критериями, установленными Национальными клиническими рекомендациями «Профессиональная интоксикация соединениями фтора» [Национальные клинические рекомендации. Профессиональная интоксикация соединениями фтора (Утверждены Российской ассоциацией врачей и специалистов медицины труда). Москва, 2017 г.], а также методическим рекомендациям «Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями – флюороз» (2003) и «Клиника, диагностика, экспертиза трудоспособности и лечение профессиональной интоксикации соединениями фтора» 2008 года, разработанными ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий».

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), стадию, степень, уровень риска оценивали в соответствии с Национальными и Европейскими Рекомендациями по лечению артериальной гипертензии. Диагноз ИБС устанавливался на основании характерных клинических проявлений стенокардии, а также данных ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ. У части больных, проходивших обследование в клинике ЕМНЦ, диагноз был подтвержден эхокардиографией, велоэргометрией, суточным мониторированием ЭКГ и консультацией кардиолога. Нарушения липидного обмена диагностировались в соответствии с Российскими

рекомендациями по изучению атеросклероза. Нарушения углеводного обмена диагностировались в соответствии с критериями, указанными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» и клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов.

На третьем этапе проводился анализ производственной обусловленности выявленной кардиоваскулярной и метаболической патологии с последующим проведением многофакторного анализа и построением прогностических моделей вероятности развития профессиональных заболеваний на примере асбестоза, силикоза и профессионального флюороза.

Методы математической обработки материала. Для проведения математического анализа использовался пакет прикладных программ SPSS версии 23 (США). На первом этапе статистического анализа приводили описательные статистики, на втором этапе формулировали статистические гипотезы, изучали связи между признаками. На заключительном этапе строили математические модели и делали статистические выводы.

Для данных, представленных в номинальной и порядковой шкалах, приводились частоты с указанием процентов. Для данных, представленных в интервальной шкале и распределенных нормально, приводились среднее \pm стандартное отклонение, а также минимумы и максимумы; в случае отсутствия нормальности вычисляли медиану, первую и третью квартили $Me [q1; q3]$. Для представления совместного распределения двух переменных, представленных в номинальной и/или порядковой шкалах, и исследования связи между ними использовали таблицы сопряженности.

Для исследования связи между переменными, представленными в номинальной и/или порядковой шкалах, использовали Хи-квадрат тест. В случае, если хотя бы одна из двух переменных имела ранговую шкалу, для анализа парных корреляционных связей использовали коэффициенты Пирсона, Спирмена или Кендалла.

Статистическая обработка данных с ненормальным распределением осуществлялась с помощью непараметрических методов статистики. U-критерий Манна-Уитни использовали для оценки различий между двумя независимыми выборками (в том числе малыми выборками) по уровню признака, измеренного количественно.

Чтобы исключить выявление ложных корреляций находили частные коэффициенты корреляции, оценивали их значимость. Например, таким способом исключали косвенное влияние возраста на связь между стажем и развитием кардиоваскулярной патологии.

На первом этапе статистической обработки данных проводили однофакторный анализ с целью выявления всех возможных (из числа изучавшихся) предикторов, ассоциированных с исходами. На следующем этапе проводился многофакторный анализ с целью выделения лишь значимых независимых предикторов, ассоциированных с исходами. Для этого строили модели с использованием логистической регрессии и регрессии Кокса.

Оценка производственной обусловленности изменений в состоянии здоровья наблюдаемой когорты пациентов осуществлялась в соответствии с руководством по оценке профессионального риска для здоровья работников Р 2.2.1766-03. Рассчитывался относительный риск и этиологическая фракция.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование вероятности развития профессионального флюороза

В основной группе работников (396 чел.), обследованных в рамках ПМО, средний возраст обследованных составил $41,56 \pm 0,44$ года, «вредный» стаж в среднем по группе – $22,34 \pm 0,47$ года. Мужчин среди наблюдаемых пациентов было 338 (85,4%). В качестве группы сравнения обследовались работники вспомогательных служб предприятия (складское хозяйство, ремонтный цех), не подвергающиеся воздействию токсических веществ (31 человек). Группы не различались по стажу работы во вредных производственных условиях ($22,34 \pm 0,47$ и $20,58 \pm 2,12$, соответственно $p=0,322$), возрасту ($41,56 \pm 0,44$ года и $40,00 \pm 1,98$ лет, соответственно $p=0,350$) и полу (85,4% и 93,5%, $p=0,207$).

Среди работников, обследованных в рамках ПМО, только у 6 человек (1,5%) не выявлено изменений соматического здоровья. Для рабочих обеих групп среднегрупповые значения индекса массы тела были выше нормативных величин (более 25) и соответствовали значениям избыточной массы тела. У рабочих основной группы нормальная масса тела регистрировалась у 126 человек (31,8% случаев), избыточная масса тела наблюдалась у 162 (40,9%) человек, ожирение различной степени выраженности – у 107 (27 %) рабочих. АГ выявлена у 103 (26 %), коронарная болезнь диагностирована у 14 больных (3,5 %). Только у 7 из обследованных рабочих основной группы (1,8 %) зарегистрировано повышение общего холестерина крови. В то же время у рабочих основной группы достоверно чаще регистрировалась избыточная масса тела (41 % и 23 % соответственно, $p=0,039$).

Обращает на себя внимание высокая распространенность нарушений углеводного обмена, которые выявлены у 95 рабочих основной группы (24,0 %): нарушенная гликемия натощак зарегистрирована у 73 человек (18,4 %), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) страдали 22 пациента (5,6%), что значительно превышает показатели в общей популяции трудоспособного населения. Так, по данным государственного регистра больных сахарным диабетом (2012 год) фактическая распространенность этого заболевания в возрастной группе 40-49 лет составляла 2,1%.

У рабочих основных цехов по сравнению со вспомогательными службами наблюдалась значимо большая распространенность случаев нарушений углеводного обмена ($p=0,001$). Так, если повышенная гликемия натощак диагностирована у 18% пациентов основной группы и только у 6% рабочих группы сравнения ($p=0,018$). Распространенность СД 2 типа в основной группе составила 7%, тогда как в группе сравнения не зафиксировано

ни одного случая этого заболевания ($p=0,000$). Значимо более высокая распространенность нарушений углеводного обмена определялась уже при стаже до 10 лет работы ($p=0,037$), причем с увеличением «вредного» стажа частота регистрации данных нарушений существенно не изменялась. В то же время при большей длительности работы в неблагоприятных условиях производства в исследуемых группах значимо нарастала распространенность АГ и ИБС.

В условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 80 работников алюминиевого производства, у 39 из которых была установлена профессиональная хроническая интоксикация соединениями фтора в виде костного флюороза.

Средний возраст стажированных работников без флюороза был $49,24 \pm 0,90$ лет, «вредный» стаж – $23,73 \pm 0,83$ года, средний возраст больных флюорозом составил $58,10 \pm 1,09$ лет, «вредный» стаж – $22,00 \pm 1,00$ года. Больные флюорозом и стажированные работники без флюороза не различались по «вредному» стажу ($p=0,185$), но больные флюорозом были достоверно старше по возрасту ($p=0,000$). Распространенность нарушений углеводного обмена среди работников алюминиевого производств, проходивших углубленное обследование в условиях клиники ЕМНЦ (80 чел.), также была значительной: в группе стажированных работников, не имеющих диагноза флюороз, эта величина составила 24%, в том числе нарушенная гликемия натощак – 26 %, нарушенная толерантность к глюкозе – 5%, СД 2 типа – 3 %. У рабочих с профессиональным флюорозом нарушения углеводного обмена регистрировались достоверно чаще – 49 % ($p=0,024$), в том числе нарушенная толерантность к глюкозе – 26% ($p=0,011$) и СД 2 типа – 23% ($p=0,006$). При этом распространенность гиперхолестеринемии была высока в обеих группах (55 и 65%, соответственно, $p=0,386$). Значимых различий по уровню и распространенности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) выявлено не было. В обеих группах значительна была распространенность ожирения, которое значимо чаще наблюдалось у больных профессиональным флюорозом (87% и 66%, соответственно, $p=0,025$). Также достоверно чаще больные профессиональным флюорозом страдали АГ (85% и 44% соответственно, $p=0,000$) и ИБС (38% и 8% соответственно, $p=0,002$).

Проанализированы материалы наблюдений в ЕМНЦ 201 рабочего основных цехов алюминиевого производства предприятий Уральского региона. Возраст пациентов составлял в среднем $53,58 \pm 0,58$ лет (от 32 до 75 лет). Максимальный вредный стаж был 40 лет, минимальный – 7 лет, средний стаж – 23 года. В наблюдаемую когорту входили только мужчины, из них диагноз профессиональный флюороз был установлен у 93 человек (46,3%). Методами однофакторного анализа установлено, что с возрастом вероятность не иметь профессионального заболевания постепенно уменьшается. Так, в возрасте 40 лет эта вероятность составляет 99%, к 50 годам – 79%, к возрасту 60 лет – уже 20%, а к 70 годам – 3%. При проведении корреляционного анализа также отмечалось увеличение частоты формирования

профессионального флюороза с возрастом ($\kappa=0,517$, $p=0,000$, Pearson; $\kappa=0,443$, $p=0,000$, Kendall). Вероятность не иметь профессионального заболевания с увеличением стажа также постепенно уменьшается. Так, при стаже 5 лет эта вероятность составляла 99 %, к 10 годам стажа – 96 %, к 20 годам – 69%, к 30 годам стажа – уже 20%, а к 40 годам только 11%.

Установлено значимое укорочение времени до постановки диагноза флюороз при воздействии гидрофторида, превышающего ПДК: длительность стажа у больных ХПИСФ, подвергавшихся воздействию гидрофторида, превышавшего ПДК, составила 22,27 лет, а без превышения ПДК – 28,83 лет, ($p=0,0082$, Wilcoxon-Gehan). Аналогично, при превышении ПДК в 2 и более раза срединный стаж (медиана) до установления диагноза ХПИСФ составил 27,47лет, а для остальных случаев – 34,38 лет ($p=0,004$, Wilcoxon-Gehan). По данным корреляционного анализа установлена прямая значимая связь между наличием флюороза и уровнем гидрофторида, превышающем ПДК в 2 и более раза ($\kappa=0,361$, $p=0,000$, Kendall).

При сравнительном анализе величин расчетных индивидуальных фтористых нагрузок отмечался значимо больший средний уровень фтористых нагрузок у больных профессиональным флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профзаболевания ($146,29\pm 17,8$ г и $104,51\pm 6,3$ г, соответственно, $p=0,041$, Mann-Whithney). Корреляционный анализ также выявил достоверную прямую связь ХПИСФ с величиной фтористой нагрузки ($\kappa=0,239$, $p=0,041$, Kendall).

При анализе биохимических показателей отмечено достоверное увеличение среднего по группе уровня мочевой кислоты у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профзаболевания ($399,90\pm 11,62$ и $361,95\pm 10,38$ мкмоль/л, соответственно; $p=0,007$, Mann-Whithney). Распространенность гиперурикемии в основной группе также оказалась значимо выше, чем в группе сравнения и составила 42% и 17%, соответственно, ($p=0,001$; Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа получена прямая значимая связь между среднегрупповым уровнем мочевой кислоты и наличием ХПИСФ ($\kappa=0,190$, $p=0,007$, Kendall). Соответственно, достоверно чаще наблюдалась гиперурикемия у пациентов с флюорозом, чем у лиц, не имеющих профессиональной патологии (42% и 17%, соответственно, $p=0,001$, Mann-Whithney). Корреляционная связь ХПИСФ и гиперурикемии также была значима ($\kappa=0,284$, $p=0,001$, Kendall). Наличие у наблюдаемых рабочих гиперурикемии достоверно ускоряло сроки развития профессионального флюороза: срединный стаж (медиана) формирования флюороза у пациентов с гиперурикемией составил 25,95 лет, а у стажированных рабочих без профпатологии – 31,99 год ($p=0,010$, Log-Rank; $p=0,022$, Taron-Ware).

Средний по группе уровень ОХ был достоверно выше у рабочих, не имеющих ХПИСФ ($5,86\pm 0,14$ и $5,52\pm 0,16$ ммоль/л, соответственно, $p=0,019$, Mann-Whithney), при этом отмечалась отчетливая тенденция к более частому развитию гиперхолестеринемии у этих же пациентов (64% и 52%, соответственно, $p=0,079$, Mann-Whithney). Зарегистрировано

значимое повышение среднего уровня ЛПНП у больных, не имеющих диагноза флюороз ($4,05 \pm 0,18$ и $3,49 \pm 0,12$ ммоль/л, $p=0,032$, Mann-Whithney), а также частота случаев повышения ЛПНП у этих же пациентов (50% и 15%, соответственно, $p=0,00$, Mann-Whithney). Проведение корреляционного анализа подтвердило полученные закономерности: установлена обратная значимая зависимость между уровнем ОХ и ХПИСФ ($\kappa=-0,129$, $p=0,028$, Kendall), уровнем ЛПНП и ХПИСФ ($\kappa=-0,164$, $p=0,032$, Kendall), а также повышением уровня ЛПНП ХПИСФ ($\kappa=-0,354$, $p=0,000$, Kendall). Данная закономерность установлена несмотря на то, что средний возраст пациентов без профпатологии был достоверно меньше, чем у больных флюорозом. Кроме того, отмечалось достоверное замедление развития ХПИСФ у рабочих с повышенным уровнем ЛПНП (33 года и 27,69 лет, соответственно, $p=0,021$, Wilcoxon-Gehan), и триглицеридов (30,31 и 27,22 года, соответственно, $p=0,0142$, Log-Rank), что подтверждает предположение о значимо менее атерогенном характере метаболизма у больных ХПИСФ.

Средняя по группе величина ИМТ была значимо выше у пациентов с ХПИСФ ($29,94 \pm 0,55$ и $28,38 \pm 0,47$ кг/м², соответственно, $p=0,019$, Mann-Whithney), что, вероятно, объяснялось достоверно большим числом пациентов с ожирением 1 степени среди больных флюорозом (28% и 45%, соответственно).

При проведении корреляционного анализа получена прямая значимая связь между флюорозом и ИМТ ($\kappa=0,137$, $p=0,019$, Kendall), а также прямая достоверная связь с наличием ожирения 1 степени ($\kappa=0,175$, $p=0,035$, Kendall). При оценке влияния ожирения на сроки развития флюороза отмечено достоверное ускорение развития ХПИСФ у пациентов с ожирением. Так, для пациентов с ожирением стаж до развития профзаболевания составил 27,49 лет, а для остальных рабочих – 31,34 года ($p=0,0025$, Wilcoxon-Gehan).

Установлено, что средний по группе уровень глюкозы крови у пациентов с установленным флюорозом был выше нормативных величин ($6,21 \pm 0,24$ ммоль/л) и существенно выше, чем средний по группе уровень глюкозы у стажированных рабочих без профзаболевания ($5,69 \pm 0,16$ ммоль/л, $p=0,062$). Нарушения углеводного обмена значимо чаще встречались у больных ХПИСФ, чем у остальных пациентов (47% случаев против 31%, соответственно, $p=0,022$, Mann-Whithney), в том числе распространенность нарушенной гликемии натощак составила у больных профессиональным флюорозом 48% и 33% в группе без флюороза ($p=0,036$, Mann-Whithney), а СД 2 типа – 17% против 4% в группе без флюороза ($p=0,002$, Mann-Whithney). Выявленная закономерность подтверждалась результатами корреляционного анализа: получена значимая связь между ХПИСФ и нарушениями углеводного обмена ($\kappa=0,162$, $p=0,022$, Kendall), в том числе нарушением гликемии натощак ($\kappa=0,150$, $p=0,036$, Kendall), нарушенной толерантностью к глюкозе ($\kappa=0,202$; $p=0,009$, Kendall) и СД 2 типа ($\kappa=0,224$, $p=0,002$, Kendall).

При оценке влияния нарушений углеводного обмена на скорость развития ХПИСФ отмечено достоверное ускорение сроков формирования флюороза только для пациентов с СД 2 типа (24,45 года у больных с СД 2 типа и 29,49 лет у рабочих без этого заболевания, $p=0,0261$, Wilcoxon-Gehan).

При проведении корреляционного анализа оценивалась связь полиморфизма 9 различных маркеров генетической предрасположенности к СД 2 типа с развитием нарушений углеводного обмена и профессиональной патологии у 89 работающих в условиях воздействия неорганических соединений фтора (средний возраст $52,60 \pm 0,85$ лет). Выявлена ассоциация полиморфизма гена TCF7L2 в виде наличия аномального аллеля С с развитием нарушений углеводного обмена ($p=0,0047$, $\kappa=0,210$). Кроме того, установлены достоверные корреляционные связи выявления генотипа СТ гена TCF7L2 с наличием профессионального флюороза ($p=0,007$, $\kappa=0,281$), а также сочетания профессиональной патологии и сахарного диабета 2 типа ($p=0,0018$, $\kappa=0,248$). Таким образом, мутация в гене TCF7L2 может рассматриваться не только как критерий для прогнозирования раннего развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета 2 типа, но также как показатель, определяющий индивидуальный риск развития профессиональных заболеваний, в том числе сочетания профессиональной патологии и нарушений углеводного обмена.

Среди патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с профессиональным флюорозом практически в 2 раза чаще регистрировался по данным УЗИ жировой гепатоз (48 % случаев против 24 %, $p=0,003$, Mann-Whitney), чему, безусловно, способствовало наличие нарушений углеводного обмена в виде гипергликемии натощак и СД 2 типа, а также повышенного уровня ТГ и ОХ. Взаимосвязь ХПИСФ и жирового гепатоза подтверждалось наличием значимой корреляции между этими заболеваниями ($\kappa=0,244$, $p=0,003$, Kendall). Наличие жирового гепатоза также значимо сокращало время до развития профессионального флюороза у рабочих (24,69 и 29,44 лет, соответственно, $p=0,0008$, Wilcoxon-Gehan). Кроме того, значимо уменьшалось время до развития профессионального флюороза при наличии у рабочих хронического гастрита (25,95 и 31,94 год, соответственно, $p=0,0008$, Wilcoxon-Gehan).

Средний уровень креатинина сыворотки крови достоверно выше был у больных профессиональным флюорозом ($87,96 \pm 2,43$ и $74,73 \pm 1,45$ мкмоль/л, соответственно, $p=0,001$). Частота случаев повышения уровня креатинина более референсных величин составила в основной группе 13 %, в группе сравнения таких случаев не наблюдалось ($p < 0,001$; Mann-Whitney). При проведении корреляционного анализа получена значимая прямая связь между наличием ХПИСФ и уровнем креатинина ($\kappa=0,248$, $p=0,001$; Kendall).

Средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) были значимо ниже у больных с установленной ХПИСФ ($86,89 \pm 3,03$ и $106,31 \pm 2,38$ мл/мин; соответственно, $p < 0,001$). Снижение рСКФ ниже референсных величин (90-150 мл/мин) имели более половины рабочих с диагнозом ХПИСФ (63% у больных профессиональным

флюорозом и 18% рабочих без профзаболевания, $p < 0,001$; Mann-Whithney). Обратная значимая связь установлена между наличием флюороза и рСКФ ($\kappa = -0,418$, $p = 0,000$; Kendall) и, соответственно, прямая достоверная связь наличия флюороза со сниженными значениями рСКФ ($\kappa = 0,405$, $p = 0,000$; Kendall), то есть профессиональный флюороз сопровождается достоверным снижением рСКФ. Кроме того, снижение рСКФ ниже референсных величин значимо уменьшало время до развития профессионального флюороза (28,22 и 33,61 года, соответственно, $p = 0,015$, Log-Rank).

При этом хроническая болезнь почек была диагностирована у 63% больных профессиональным флюорозом и только у 26% рабочих без профессиональной интоксикации неорганическими соединениями фтора ($p < 0,001$).

По данным ультразвукового исследования почек достоверно чаще наблюдались структурные изменения в виде кист почек у больных профессиональным флюорозом (29% в основной группе и 13% в группе сравнения, $p = 0,011$; Mann-Whithney). Проведение корреляционного анализа подтвердило эту зависимость: отмечена значимая взаимосвязь между профессиональным флюорозом и наличием кист почек ($\kappa = 0,201$, $p = 0,011$; Kendall). Более того, у пациентов с кистами почек установлено более раннее формирование профессионального флюороза: срединный стаж до развития ХПИСФ у больных, имеющих кисты почек, составил 23,98 года, а для остальных пациентов – 29,56 лет, ($p = 0,0184$, Wilcoxon-Gehan).

Наличие АГ значимо чаще регистрировалось у больных профессиональным флюорозом (71% и 49%, соответственно, $p = 0,004$; Mann-Whithney). Отмечалась также прямая значимая корреляционная связь между наличием ХПИСФ и АГ ($\kappa = 0,204$, $p = 0,004$; Kendall).

При анализе влияния АГ различных степеней на динамику развития профессионального флюороза отмечено укорочение стажа до формирования ХПИСФ при наличии АГ, независимо от степени выраженности АД. Так, срединный стаж до установления ХПИСФ при наличии АГ составил 27,7 лет, а при отсутствии АГ – 32,12 лет ($p = 0,0399$; Wilcoxon-Gehan). Кроме того, наблюдалась достоверная корреляционная зависимость между развитием ХПИСФ и наличием гипертрофии миокарда левого желудочка ($\kappa = 0,241$, $p = 0,009$, Kendall). Кроме того, наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) существенно, хотя и не достоверно, ускоряло сроки формирования флюороза (28,63 и 33,43 года, соответственно, $p = 0,079$, Taron-Ware).

ИБС достоверно чаще (практически в 2 раза) регистрировалась у больных профессиональным флюорозом (24% и 11%, соответственно, $p = 0,019$, Mann-Whithney). При корреляционном анализе данная закономерность подтвердилась ($\kappa = 0,168$, $p = 0,019$, Kendall). Кроме того, наличие ИБС достоверно уменьшало сроки до формирования флюороза: у больных ИБС стаж до постановки диагноза флюороз составил 25,05 лет, а при отсутствии коронарной болезни – 29,81 лет ($p = 0,014$, Log Rank).

Оценка производственной обусловленности соматической патологии у рабочих алюминиевого производства. Для частоты наблюдений хронического гастрита в группе больных профессиональным флюорозом относительный риск RR составил 2,532 (95% ДИ 1,840-3,485), при этом этиологическая доля составила EF=60,47%. Полученные данные ($2 \leq RR \leq 3,2$ и EF 51-66 %) в соответствии с Р 2.2.1766-03 позволяют расценивать связь работы с развитием хронического гастрита как высокую. Относительный риск АГ в группе больных ХПИСФ, составил 1,87 при 95% ДИ 1,121-2,207 и EF=36,4%, что позволяет расценивать степень связи развития АГ с работой как среднюю. При анализе связи НУО с работой получено значение относительного риска RR=1,503 (95 % ДИ 1,058-2,135) и EF=33,5%, что отражает среднюю степень производственной обусловленности, для СД 2 типа получено значение относительного риска RR=1,870 (95% ДИ 1,418-2,466) с этиологической долей 46,5%, что также отражает среднюю степень производственной обусловленности данного заболевания. Относительный риск развития ИБС в группе больных ХПИСФ составил 2,128 (95% ДИ 1,11-4,079) и этиологической долей 53,01%, что соответствует высокой производственной обусловленности данного заболевания у рабочих алюминиевого производства.

Построение математической модели вероятности развития профессионального флюороза. Для оценки вероятности развития ХПИСФ была построена модель с использованием логистической регрессии. В качестве возможных факторов, поданных на вход модели, были выбраны те, которые при проведении однофакторного анализа оказались значимыми (табл. 1).

Таблица 1 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития ХПИСФ для рабочих основных цехов алюминиевого производства

Факторы	B	S.E.	Sig.	Exp(B)
Наличие сахарного диабета 2 типа	2,020	0,898	0,025	7,541
Данные рентгенологического исследования	3,350	0,766	0,000	28,509
Возраст рабочего, лет	0,107	0,047	0,024	1,113
Наличие атрофического гастрита	1,933	0,655	0,003	6,911
Уровень гидрофторида выше 2 ПДК	2,466	1,042	0,018	11,770
Наличие кист почек	1,752	0,840	0,037	5,767
Constant	-13,504	2,7956	0,000	0,000

Пояснения: B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – отношение шансов развития флюороза при изменении предиктора на одну единицу.

Получено 6 предикторов развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства: возраст рабочего (чем старше рабочий, тем выше риск развития профессионального заболевания); наличие СД 2 типа (СД 2 типа повышает риск формирования ХПИФС); данные рентгенологического исследования (чем выше стадия изменений в костях скелета по данным рентгенологического исследования, тем выше риск развития флюороза); наличие атрофического гастрита повышает риск развития ХПИФС; увеличение концентрации гидрофторида, превышающей ПДК в 2 и более раза, повышает риск развития флюороза; наличие кист почек по данным УЗИ увеличивает шанс развития ХПИФС.

Приводим формулу расчета вероятности развития ХПИФС у наблюдаемых рабочих:

$$P(\text{флюороза}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)),$$

Где:

$y = -13,504 + 0,107 \times \text{возраст рабочего} + 2,020 \times (1 - \text{при наличии СД 2 типа или } 0 - \text{при отсутствии СД 2 типа}) + 2,466 \times \text{уровень гидрофторида в воздухе рабочей зоны} (1 - \text{при уровне гидрофторида выше } 2\text{ПДК и } 0 \text{ при уровне гидрофторида ниже } 2\text{ПДК}) - 1,933 \times (1 - \text{при наличии атрофического гастрита или } 0 - \text{при отсутствии}) + 1,752 \times (1 - \text{при наличии кист почек или } 0 - \text{при отсутствии}) + 3,350 \times (0 - \text{при отсутствии признаков костного флюороза по результатам рентгенологического исследования или } 1 - \text{при наличии}).$

Построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (86,2%), при этом процент истинно положительных ответов (чувствительность) составил 86,2%, процент истинно отрицательных (специфичность) так же 86,2%. Модель была верифицирована на клинических примерах.

Для оценки риска формирования ХПИФС в течение длительного периода наблюдения была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса. Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса; в модель были включены 6 нижеописанных предикторов: снижение гемоглобина в соответствии с Приказом № 302н от 12.04.2011 г., наличие СД 2 типа, наличие гастрита, наличие экспозиции гидрофторида, данные рентгенологического исследования, наличие АГ 2 степени и выше. Остальные предикторы были удалены из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Коэффициенты Кокс-регрессии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Коэффициенты Кокс-регрессии при прогнозировании вероятности развития профессионального флюороза

Предикторы	B	SE	Sig	Exp(B).
Снижение гемоглобина	1,290	0,467	0,006	3,631
СД 2 типа	0,687	0,336	0,041	1,988
Наличие гастрита	0,923	0,295	0,002	2,517
Воздействие гидрофторида	1,344	0,407	0,001	3,834
Рентгенологические данные	0,725	0,265	0,006	2,065
АГ 2 степени	1,177	0,313	0,000	3,245

Пояснения: B – коэффициент в уравнении регрессии Кокса при соответствующем предикторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – относительный риск.

Значимыми предикторами исхода в данной модели оказались следующие: снижение уровня гемоглобина повышает риск развития фтористой интоксикации; наличие СД 2 типа у обследованных рабочих повышает риск развития хронической фтористой интоксикации (наличие СД 2 типа кодируется – 1, отсутствие – 0); наличие атрофического гастрита повышает риск развития фтористой интоксикации (наличие гастрита кодируется – 1, отсутствие – 0); наличие экспозиции гидрофторида повышает риск развития флюороза (наличие воздействия гидрофторида – 1, нет – 0); данные рентгенологического исследования – более высокая стадия изменений по данным рентгенологического исследования повышает риск развития фтористой интоксикации; наличие у пациента АГ 2 степени повышает риск развития флюороза (наличие АГ 2 степени кодируется – 1, отсутствие – 0);

На Рисунке 1 представлен график кумулятивного риска развития профессионального флюороза в зависимости от стажа.

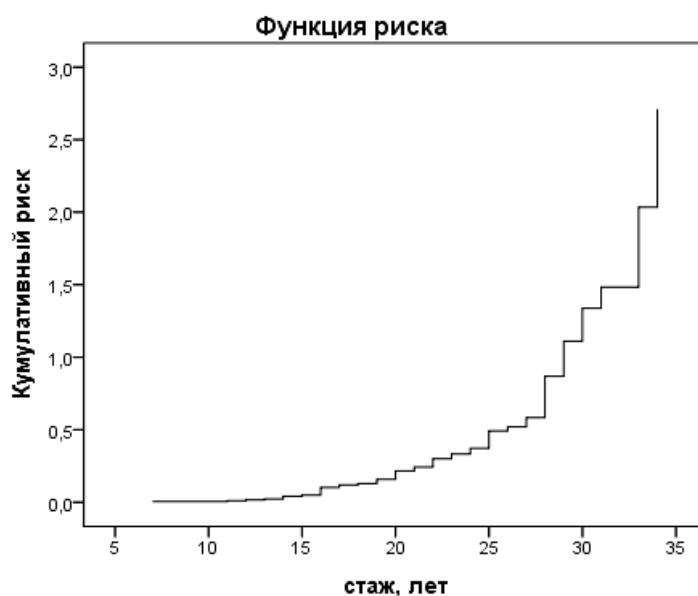


Рис. 1. Динамика кумулятивного риска в зависимости от стажа

Прогнозирование вероятности развития асбестоза

Представлены результаты профосмотра 370 рабочих ОАО «Ураласбест». Основную группу составили 242 человека (65,4%), которые были заняты в основных цехах асбестообогатительной фабрики. В группу сравнения были включены 128 человек (34,6%), которые не испытывали в процессе производственной деятельности воздействия пыли хризотил-асбеста и физических перегрузок. Средний возраст работников, прошедших ПМО, составил $45,04 \pm 0,53$. Средний стаж работы на производстве по группе – $19,26 \pm 0,52$ лет. Мужчин среди обследованных было 252 человека (68%). Основная группа и группа сравнения не различались по возрасту ($44,71 \pm 0,67$ лет – основная группа и $45,66 \pm 0,85$ лет – группа сравнения, $p=0,392$) и стажу работы во вредных производственных условиях ($19,06 \pm 0,65$ лет – основная группа и $19,64 \pm 0,84$ лет – группа сравнения, $p=0,591$). В основной группе мужчин было 193 человека (80%), в группе сравнения – 59 человек (46%, $p=0,000$).

Среди работников, обследованных в рамках ПМО, только у 84 человек (22,7 %) не выявлено изменений кардиореспираторной системы. АГ диагностирована у 124 человек (33,6%), повышение уровня сахара крови натощак отмечено у 76 рабочих (20,6%), гиперхолестеринемия зарегистрирована у 64 человек (17,3%). В среднем по когорте зафиксировано превышение ИМТ, который составил $26,57 \pm 0,25$ кг/м² (от 15,78 до 48,07). Нормальная масса тела регистрировалась у 161 человека (43,6%). Всего наблюдалось превышение значения ИМТ у 253 человек (68,4%), среди них избыточная масса тела зафиксирована у 133 человек (36%), ожирение различной степени выраженности – у 120 пациентов (32,4%), таким образом, более половины наблюдаемых работников имели избыточный вес. Распространенность ожирения оказалась несколько выше, чем в общей популяции (Ng M., Fleming T., Robinson M., 2014), в том числе выше, чем в популяции населения России (Муромцева Г.А., 2014).

Достаточно часто (20,6%) отмечались нарушения углеводного обмена, что в целом соответствует распространенности предиабета в популяции (Дедов И.И., 2016; Дедов И.И., 2017), но значительно выше, чем распространенность СД 2 типа в популяции, что не исключает участие нарушений углеводного обмена в развитии патологии. Реже всего наблюдались изменения липидного обмена (17,3 %), что ниже средней популяционной распространенности (Журавлева М.В., 2005; Ахмеджанов Н.М., 2015).

В сравнительном аспекте проанализирована частота регистрации метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии у рабочих основной группы, работающих в условиях воздействия повышенных концентраций пыли хризотил-асбеста и физических перегрузок, и группы сравнения, не подвергавшихся воздействию пыли и физических перегрузок, сопоставимых по возрасту и стажу работы. Не выявлено значимых различий между группами по частоте случаев абдоминального ожирения, АГ, нарушений липидного и углеводного обмена. Наблюдались достоверные различия по показателю ИМТ среди работников основной группы и группы

сравнения. Так, в основной группе ИМТ составил $26,11 \pm 0,28$, а в группе сравнения – $27,51 \pm 0,50$ ($p=0,008$). Имелась выраженная тенденция к более частой регистрации среди работников группы сравнения сочетания ожирения, АГ и гипергликемии.

В условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 112 работников ОАО «Ураласбест» в возрасте от 32 до 73 лет, средний возраст составил $53,13 \pm 0,89$ лет, вредный стаж $21,53 \pm 0,91$ год. Среди обследованных было 59 мужчин (52,7%). У 36 человек (32,14%) был установлен диагноз асбестоз, у 3 больных (2,7%) – профессиональный пылевой бронхит, 73 пациента (65,2%) входили в группу риска (группа сравнения). Среди работников, прошедших углубленное обследование в клинике ЕМНЦ, нарушения углеводного обмена были выявлены у 34 человек (30,4%). Нарушенная гликемия натощак диагностирована у 20 больных (17,8%), нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 5 пациентов (4,46%), 9 больных (8,04%) страдали СД 2 типа.

В среднем по группе зафиксировано превышение ИМТ, который составил $29,97 \pm 0,49$ (от 19,50 до 48,33). У 64 из обследованных пациентов (57,14%) была диагностирована АГ, при этом только 8 из 34 больных с нарушениями углеводного обмена не имели данной патологии. Таким образом, в наблюдаемой группе выявлена высокая распространенность ожирения и АГ, значительно превышающие аналогичные показатели в общей популяции, а у 57 человек (50,9%) данные заболевания сочетались с нарушениями углеводного обмена, то есть был диагностирован метаболический синдром (МС). Показатели состояния здоровья рабочих асбестообогатительного производства представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели состояния здоровья рабочих асбестообогатительного производства

№ п/п	Показатели	Значения
1	Число случаев нарушений углеводного обмена, (%)	34 (30,4 %)
2	Число случаев гипергликемии натощак, (%)	20 (30,4 %)
3	Число случаев нарушения толерантности к глюкозе, (%)	5 (4,46 %)
4	Число случаев СД 2 типа, (%)	9 (8,04 %)
5	Число случаев наследственной предрасположенности к СД	8 (7,2 %)
6	Число случаев ожирения, (%)	50 (44,7 %)
7	Средний уровень общего холестерина, ммоль/л	$5,62 \pm 0,12$
8	Число случаев гиперхолестеринемии, (%)	69 (61,6 %)
9	Средний уровень сахара крови, ммоль/л	$5,85 \pm 0,15$
10	Число случаев АГ, (%)	64 (35,8 %)
11	Среднее значение ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,97 \pm 0,49$
12	Число случаев избыточной массы тела, (%)	43 (38,4 %)
13	Средний уровень ЛПНП, ммоль/л	$3,43 \pm 0,12$
14	Средний уровень ЛПВП, ммоль/л	$1,30 \pm 0,04$
15	Средний уровень ТГ, ммоль/л	$1,75 \pm 0,08$
16	Число случаев ИБС, (%)	21 (18,8 %)

На следующем этапе проводился сравнительный анализ метаболических нарушений у больных с пылевой патологией (39 человек) и пациентов группы риска (73 человека). Эти группы были сопоставимы по полу ($p=0,074$) и вредному стажу ($20,30\pm 1,15$ и $23,88\pm 1,38$ года ($p=0,060$), но отличались по возрасту ($60,15\pm 1,09$ и $49,37\pm 0,99$ лет, $p=0,000$). Лица обеих групп имели равнозначные условия труда: не установлено достоверных различий по уровню максимальных разовых значений концентрации пыли хризотил-асбеста ($46,89\pm 5,87$ и $55,10\pm 15,52$ мг/м³; $p=0,600$), среднему уровню концентрации пыли ($6,87\pm 0,59$ и $5,82\pm 0,50$ мг/м³; $p=0,527$), а также среднесменной концентрации (ССК) пыли ($3,04\pm 0,49$ и $2,85\pm 0,45$ мг/м³; $p=0,882$). В группе пациентов, имеющих установленный диагноз пылевой патологии, значимо чаще наблюдались случаи СД 2 типа (6 и 3 наблюдения соответственно, $p=0,080$), ИБС (18 и 3 случая соответственно, $p=0,000$), АГ (по 32 наблюдения, $p=0,000$).

Средний уровень ЛПНП в группе с пылевой патологией был достоверно выше ($3,80\pm 0,29$ ммоль/л против $3,26\pm 0,11$ ммоль/л, $p=0,037$). Достоверно чаще в этой группе наблюдались случаи МС: 86,2% и 44,4% наблюдений, соответственно, $p=0,000$), в том числе МС с сочетанием ожирения, АГ и нарушением гликемии натощак (20,7% и 1,4% наблюдений соответственно, $p=0,019$), сочетанием ожирения, дислипидемии и нарушением гликемии натощак (3,4% и 1,4% наблюдений, соответственно, $p=0,013$).

Результаты сравнительной оценки показателей состояния здоровья у больных асбестозом и рабочих группы риска представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты сравнительной оценки показателей состояния здоровья у больных асбестозом и рабочих группы риска

№ п/п	Показатели	Значения у больных асбестозом	Значения у рабочих группы риска	Уровень значимости, p
1	Возраст, лет	60,15±1,09	49,37±0,99	P=0,000
2	Пол	41 %	59 %	P=0,074
3	Стаж, лет	23,88±1,38	20,30±1,15	P=0,060
4	Наследственность по СД	25 %	12 %	P=0,020
5	ССК пыли	3,04±0,49	2,85±0,45	P=0,882
6	СД 2 типа	15 %	4 %	P=0,080
7	ИБС	51 %	4 %	P=0,000
8	АГ	82 %	44 %	P=0,000
9	МС	86 %	44 %	P=0,000

Так как группы различались по возрасту, для исключения ложной значимой связи между показателями через возраст был проведен корреляционный анализ показателей, для которых установлены достоверно значимые различия. При исключении возраста получены следующие достоверные корреляции: установленного диагноза пылевой патологии со стажем ($\kappa=0,224$, $p=0,024$), в том числе асбестоза со стажем ($\kappa=0,213$, $p=0,051$), наличием

СД 2 типа ($\kappa=0,310$, $p=0,004$), ИБС ($\kappa=0,441$, $p=0,000$), АГ ($\kappa=0,308$, $p=0,004$), МС ($\kappa=0,276$, $p=0,011$), сочетанием ожирения, дислипидемии и нарушенной глюкозы натощак ($\kappa=0,2158$, $p=0,049$), а также стажа с сочетанием ожирения, дислипидемии и нарушенной гликемии натощак ($\kappa=0,334$, $p=0,002$) и наличием МС ($\kappa=0,226$, $p=0,039$). Независимо от возраста отмечены значимые корреляции наличия подозрения на пылевую патологию со стажем ($\kappa=0,212$, $p=0,053$), СД 2 типа ($\kappa=0,242$, $p=0,024$), ИМТ ($\kappa=0,22$, $p=0,043$), ИБС ($\kappa=0,356$, $p=0,001$), АГ ($\kappa=0,302$, $p=0,005$), МС ($\kappa=0,266$, $p=0,014$), а также сочетания ожирения, АГ и нарушенной гликемии натощак ($\kappa=0,272$, $p=0,012$). Не получено значимых корреляций между стажем, ИБС и АГ, видимо, все три показателя зависят от возраста.

Сопоставление сроков развития патологии дыхательной системы показало, что пылевые заболевания лёгких и бронхов развиваются достоверно раньше в группах пациентов с нарушениями углеводного обмена по сравнению с остальными пациентами. Так, средний стаж до постановки диагноза составил для пылевого бронхита от воздействия пыли хризотил-асбеста 43,65 года у больных без НУО и 36,78 лет у больных с признаками НУО ($p=0,04$), для асбестоза этот показатель составил 35,34 лет у больных без НУО и 31,71 года у больных с НУО ($p=0,03$). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена представлен на рисунке 2.

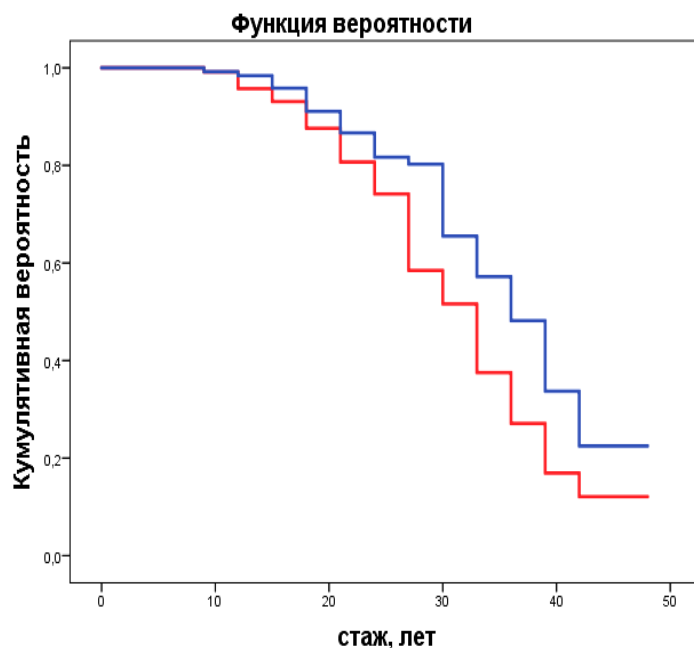


Рис. 2. График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с НУО (красная линия) и без НУО (синяя линия).

Для проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 383 работников асбестообогатительной фабрики ОАО «Ураласбест», проходивших обследование в Профцентре ЕМНЦ с 2000 по 2017 годы, средний возраст которых составил $58,02 \pm 0,43$ лет

(от 31 до 79 лет), средняя продолжительность вредного стажа – $25,48 \pm 0,46$ лет (от 2 до 51 года). Основную группу составили пациенты с установленным диагнозом асбестоз (161 человек), группу сравнения – работники без профессионального заболевания (222 человека). Группы также были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 51 % в основной группе и 53% в группе сравнения, $p=0,733$), по возрасту (в основной группе средний возраст составил $58,94 \pm 0,55$ лет, в группе сравнения – $57,34 \pm 0,62$ лет, $p=0,066$), а также по пылевому стажу ($25,49 \pm 0,65$ и $25,47 \pm 0,64$ лет, соответственно, $p=0,985$).

При анализе распространенности кардиоваскулярной патологии у рабочих асбестообогатительной фабрики наличие АГ достоверно чаще встречалось среди больных асбестозом (66% и 49%, соответственно, $p=0,001$). Кроме того, у больных асбестозом значимо чаще (29% и 9%, соответственно, $p=0,001$) по данным эхокардиографии регистрировалась гипертрофия ГЛЖ.

Достоверно чаще у больных основной группы была зарегистрирована коронарная болезнь (42% и 22%, соответственно, $p=0,000$). При анализе состояния липидного обмена выявлена достоверно более низкий средний по группе уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных асбестозом ($1,26 \pm 0,06$ и $1,47 \pm 0,08$ ммоль/л, соответственно, $p=0,042$). Распространенность пациентов с пониженным уровнем ЛПВП в основной группе также оказалась значимо выше (74% и 53%, соответственно, $p=0,027$).

В то время как распространенность ЛПНП у больных асбестозом была хотя и не достоверно, но существенно выше (39% и 23%, соответственно, $p=0,074$). Кроме того, отмечалось достоверное ускорение сроков развития асбестоза у рабочих при повышении уровня ЛПНП (28,58 и 31,92 год, соответственно, $p=0,049$, Breslow) и снижении уровня ЛПВП (27,65 и 35,36 лет, соответственно, $p=0,0032$, Log-Rank).

Сравнительная оценка характеристик состояния здоровья пациентов с асбестозом и рабочих без профпатологии представлена в таблице 5.

В то же время, хотя изменения показателей углеводного обмена чаще наблюдались среди стажированных рабочих, но число случаев СД 2 типа достоверно чаще регистрировалось у пациентов с асбестозом.

Развитие АГ установлено у 66% рабочих основной группы и у 49% рабочих группы сравнения ($p=0,001$). Для расчета риска развития АГ у работающих в условиях экспозиции пыли хризотил-асбеста были изучены факторы риска развития АГ и общего сердечно-сосудистого риска у наблюдаемых рабочих (табл. 6).

Таблица 5 – Сравнительная оценка основных характеристик состояния здоровья пациентов с асбестозом и рабочих без профпатологии

№ п/п	Показатели	Больные асбестозом	Стажированные рабочие	p
1	Возраст, лет	58,94±0,55	57,34±0,62	P=0,066
2	Пол	51 %	53 %	P=0,733
3	Стаж, лет	25,49±0,85	25,47±0,64	P=0,985
4	ССК пыли	2,59±0,24	1,92±0,10	P=0,003
5	Пылевые нагрузки	2,21±0,18	1,54±0,15	P=0,037
6	Число случаев выше 5 ПДК	80 %	69 %	P=0,042
7	Число случаев выше ПДК	69 %	34 %	P=0,001
8	Число случаев ХБ, %	46 %	35 %	P=0,026
9	Число случаев ХОБ, %	48 %	14 %	P=0,000
10	Число случаев ГЛЖ, %	29 %	9 %	P=0,001
11	Число случаев СД 2 типа, %	18 %	8 %	P=0,021
12	Число случаев ИБС, %	42 %	22 %	P=0,000
13	Число случаев АГ, %	66 %	49 %	P=0,001
14	ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,06	1,47±0,08	P=0,049
15	ИМТ кг/см ²	31,39±0,61	29,73±0,47	P=0,033
16	Число случаев НУО, %	44 %	67 %	P=0,002
17	Гипергликемия, %	52 %	71 %	P=0,009
18	Гликир. гемоглобин, %	5,34±0,23	5,89±0,15	P=0,040
19	Число случаев НК, %	45 %	19 %	P=0,009

Таблица 6 – Основные факторы риска развития АГ и общего сердечно-сосудистого риска у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста

№ п/п	Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p
1	ИМТ	31,4±0,6	29,7±0,5	0,032
2	Нормальная масса тела, частота наблюдений	0,03±0,019	0,18±0,034	0,000
3	ГЛЖ, частота наблюдений	0,29±0,05	0,09±0,03	0,001
4	СД, 2 типа, частота наблюдений	0,18±0,04	0,08±0,02	0,021
5	ИБС, частота наблюдений	0,42±0,04	0,22±0,03	0,000
6	КИМ справа, мм	1,020±0,03	0,86±0,04	0,007
7	КИМ слева, мм	1,023±0,03	0,85±0,04	0,006
8	Повышение КИМ справа, частота наблюдений	0,60±0,09	0,20±0,13	0,029

В дальнейшем оценивался риск развития метаболических нарушений на фоне АГ и без АГ. Для работников, имеющих артериальную гипертензию, наблюдались следующие метаболические изменения: нарушения жирового обмена (установлено ожирение в 62% наблюдений против 35% без АГ ($p=0,000$), нарушения углеводного обмена в виде повышенного уровня глюкозы в 67% случаях против 53% без АГ ($p=0,038$) и развитие СД 2 типа в 18% случаях против 5% наблюдений у работников без АГ ($p=0,004$). Кроме того, для пациентов с АГ установлена более высокая средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), $p=0,014$.

При проведении корреляционного анализа получены следующие коэффициенты корреляции Пирсона: прямая значимая связь между развитием асбестоза и наличием АГ ($\kappa=0,171$; $p=0,001$), СД 2 типа ($\kappa=0,148$; $p=0,021$); прямая связь между развитием асбестоза и ИБС ($\kappa=0,206$; $p=0,00$); а также гипертрофией миокарда левого желудочка ($\kappa=0,259$; $p=0,00$).

При анализе влияния сердечно-сосудистой патологии на сроки развития асбестоза выявлено, что срединное время развития асбестоза у пациентов с АГ 3 степ. оказалось достоверно меньше и составило 25,8 лет, а у пациентов без АГ 3 степ. – 33,42 года ($p=0,042$, Wilcoxon-Gehan). Значимо позже прогнозируется развитие асбестоза у пациентов с ГЛЖ: так медиана для этих больных составила 28,63 лет, в то время как для остальных работников – 35,71 лет ($p=0,028$, Wilcoxon-Gehan). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с ГЛЖ и без ГЛЖ представлен на рисунке 3.

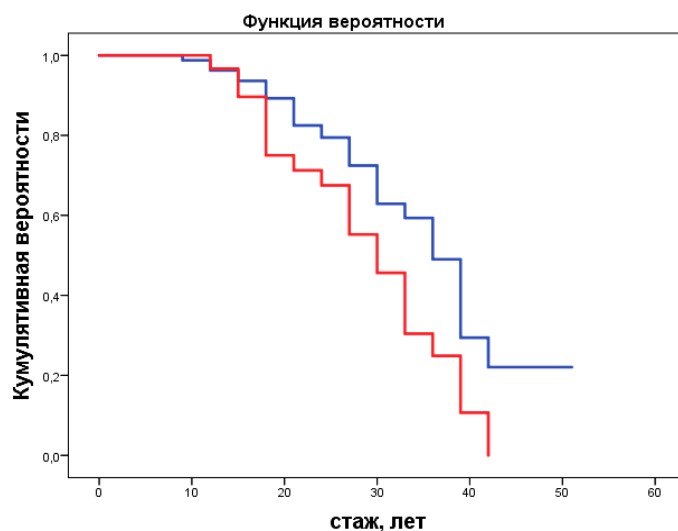


Рис. 3. График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, имеющих ГЛЖ (красная линия) и не имеющих ГЛЖ (синяя линия).

Срединное время развития асбестоза у пациентов с избыточной массой тела оказалось значимо меньше и составило 32,3 года, а у пациентов с нормальным весом – 45 лет ($p=0,034$, Wilcoxon-Gehan). Срединное время развития асбестоза у пациентов, страдающих ожирением, также оказалось значимо меньше и составило 30,56 лет, а у пациентов с нормальным весом –

36,63 лет ($p=0,038$, Log-Rank). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, имеющих ожирение и не имеющих ожирения, представлен на рисунке 4.

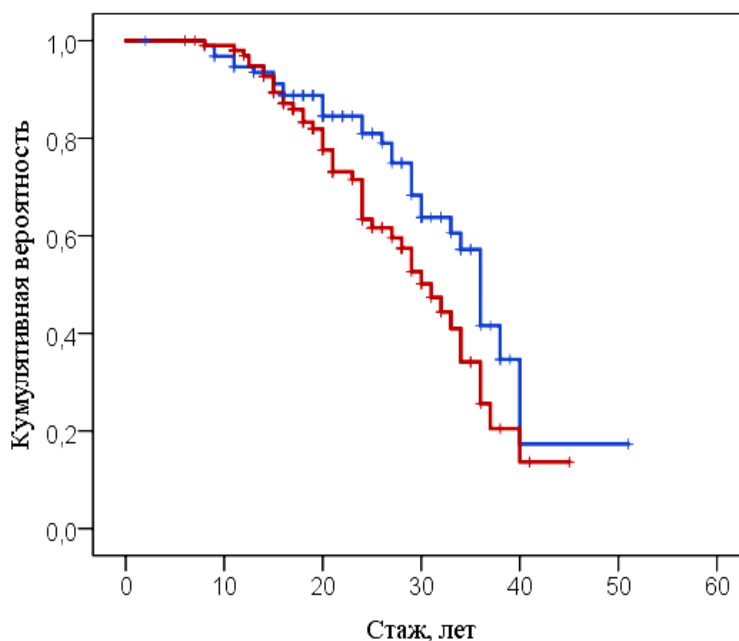


Рис. 4. График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с ожирением (красная линия) и без ожирения (синяя линия).

Оценка производственной обусловленности соматической патологии у рабочих асбестообогатительного производства. Относительный риск АГ в группе рабочих, имеющих профессиональную патологию (асбестоз), составил 1,353 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,136-1,612 и этиологической фракции (EF) 26,1%. Полученные данные ($1 < RR < 1,5$ и $EF < 33\%$) позволяют расценивать степень связи развития АГ с работой в соответствии с Р 2.2.1766-03 как достоверную, но малую. Для частоты наблюдений ГЛЖ по данным эхокардиографии в группе больных асбестозом $RR=3,217$ (95% ДИ 1,647-6,243) с этиологической долей 69,0%. Полученные данные соответствуют очень высокой профессиональной обусловленности данного состояния. При анализе связи СД 2 типа с работой получен $RR=2,189$ (95% ДИ 1,105-4,336), EF 54,32%, что также отражает высокую степень производственной обусловленности данного заболевания. При анализе связи ИБС с работой получено значение относительного риска $RR=1,864$ (95% ДИ 1,369-2,536) и EF 46,48%, что свидетельствует о средней степени производственной обусловленности данного заболевания.

Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у рабочих асбестообогатительного производства. Методами пошагового отбора переменных было построено уравнение логистической регрессии, в модель были включены 6 показателей: наличие асбестоза, ожирения, ИБС, уровень глюкозы, сатурация, и ЧСС (табл. 7).

Таблица 7 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития АГ для рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста

Предикторы	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Наличие асбестоза	1,187	0,594	0,046	3,276	1,022	10,497
Наличие ИБС	3,773	1,223	0,002	43,532	3,957	478,855
Уровень глюкозы крови	0,736	0,353	0,037	2,088	1,044	4,174
Наличие ожирения	1,381	0,574	0,016	3,979	1,291	12,281
Сатурация,%	-0,791	0,281	0,005	0,453	0,262	0,786
ЧСС уд/мин	0,063	0,023	0,007	1,065	1,018	1,115
Constant	66,902	27,150	0,014	1,136 E+29		

B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; SE – стандартная ошибка среднего; Sig. – значимость коэффициента B; Exp(B) – относительный риск развития АГ при изменении предиктора на одну единицу.

Таким образом, было получено 6 предикторов исхода в виде развития АГ у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста: наличие у рабочего профессионального заболевания – асбестоз (наличие асбестоза повышает риск развития АГ); наличие ожирения повышает риск формирования АГ; наличие ИБС повышает риск развития АГ; уровень глюкозы крови (чем выше уровень глюкозы – тем выше риск развития АГ); повышение ЧСС по данным ЭКГ увеличивает риск развития АГ; снижение уровня сатурации повышает риск развития у рабочего АГ. Приведем формулу для уравнения логистической регрессии и дальнейшего расчета вероятности развития АГ у наблюдаемых рабочих:

$$y = 66,902 + 1,187 \times (1 - \text{при наличии у рабочего асбестоза или } 0 - \text{при отсутствии асбестоза}) + 0,736 \times \text{уровень глюкозы в сыворотке} + 1,381 \times (1 - \text{при наличии ожирения или } 0 - \text{при отсутствии ожирения}) + 3,773 \times (1 - \text{при наличии ИБС у рабочего и } 0 - \text{при отсутствии}) - 0,791 \times \text{уровень сатурации} + 0,063 \times \text{ЧСС по данным ЭКГ}.$$

При этом вероятность развития АГ составит: $P = \exp(y) / (1 + \exp(y))$, где P – вероятность развития АГ; $\exp(y)$ – относительный риск развития АГ при изменении предиктора на одну единицу.

Построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (83,2%), при этом чувствительность модели составляет 84,2%, специфичность – 81,4%.

Построение математической модели вероятности развития асбестоза. Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа позволили выделить для наблюдаемых рабочих ряд факторов, значимо ассоциированных с развитием асбестоза: СД 2 типа и нарушение гликемии натощак, развитие ГЛЖ, АГ, ИБС и нарушение кровообращения

(НК). Для оценки вероятности формирования асбестоза была построена модель с использованием логистической регрессии. В качестве возможных факторов, поданных на вход модели, были выбраны те, которые при проведении однофакторного анализа оказались значимыми. Программа SPSS в результате построения модели оставила 5 значимых независимых факторов, ассоциированных с развитием асбестоза: возраст, ССК, снижение ЖЕЛ (%), ИМТ, НК (табл. 8).

Таблица 8 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития асбестоза у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста

Предикторы	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Возраст	0,187	0,057	0,001	1,205	1,077	1,348
ССК	0,484	0,255	0,058	1,622	0,985	2,672
ИМТ	0,261	0,074	0,000	1,298	1,123	1,500
Наличие НК	1,711	0,850	0,044	5,534	1,047	29,259
Снижение ЖЕЛ (%)	2,258	0,712	0,002	9,518	2,357	38,438
Constant	-21,722	5,024	0,000	0,000		

Пояснение: В – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; SE – стандартная ошибка среднего; Sig. – значимость коэффициента В; Exp(B) – отношение шансов развития асбестоза при изменении соответствующего предиктора на одну единицу.

Таким образом, получено 5 предикторов исхода в виде развития асбестоза у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста: возраст рабочего (при увеличении возраста повышается риск развития асбестоза); уровень ССК пыли (чем выше ССК, тем выше риск формирования асбестоза); ИМТ (чем больше величина ИМТ, тем выше риск формирования асбестоза); наличие НК повышает риск развития асбестоза; наличие снижения ЖЕЛ (%) повышает риск развития асбестоза.

Приведем формулу для уравнения логистической регрессии и дальнейшего расчета вероятности развития асбестоза у наблюдаемых рабочих:

$$y = -21,722 + 0,187 \times \text{возраст рабочего} + 0,484 \times \text{значение ССК} + 2,253 \times (1 - \text{при наличии снижения ЖЕЛ или } 0 - \text{при отсутствии снижения ЖЕЛ}) + 0,261 \times \text{ИМТ рабочего} + 1,711 \times (1 - \text{при наличии НК или } 0 - \text{при отсутствии НК}).$$
 При этом вероятность развития АГ составит: $P = \exp(y) / (1 + \exp(y))$, где P – вероятность развития асбестоза; $\exp(y)$ – расчетная величина, при увеличении которой вероятность развития асбестоза увеличивается.

Построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (86,1%), при этом чувствительность модели составляет 70%, а специфичность – 92,3%.

Прогнозирование вероятности развития силикоза

В наблюдаемой когорте работников, обследованных в рамках ПМО (449 человек), средний возраст составил $41,59 \pm 0,45$ год, средний стаж работы на производстве – $14,47 \pm 0,42$ лет. Мужчин среди обследованных было 304 человека (67,7%). АГ диагностирована у 90 работников (20%), при этом случаев ИБС среди данной группы зарегистрировано не было. СД 2 типа страдали только 9 человек (2%), при этом отмечалась высокая распространенность гипергликемии: так, повышение уровня глюкозы крови натощак выявлено у 90 работников (20%). Обращает на себя внимание тот факт, что практически у половины обследованных рабочих (216 человек, 48,1%) был зарегистрирован повышенный уровень ОХ крови. При этом средние значения общего холестерина по наблюдаемой когорте ($5,31 \pm 0,06$ ммоль/л), а также средние значения сахара крови ($5,68 \pm 0,06$ ммоль/л) были выше нормативных величин.

Среди работников, обследованных в рамках ПМО, только у 25 человек (5,57%) не выявлено изменений соматического здоровья. В среднем по когорте зафиксировано превышение ИМТ, который составил $26,43 \pm 0,23$ кг/м². Нормальная масса тела регистрировалась у 173 человек (38,5 %). Всего диагностировано превышение значения ИМТ у 337 человек (75,05%), среди них избыточная масса тела зафиксирована у 167 человек (37,2%), ожирение различной степени выраженности – у 170 пациентов (37,9%). Таким образом, более половины наблюдаемых работников имели избыточный вес. Общие показатели состояния рабочих наблюдаемой когорты по данным ПМО представлены в таблице 8.

Таблица 8 – показатели состояния здоровья рабочих огнеупорного производства по данным ПМО.

№ п/п	Показатели	Средние значения (М ± м)
1	Возраст, лет	$41,59 \pm 0,45$
2	Стаж, лет	$14,47 \pm 0,42$
3	Пол, мужчин, (%)	304 (68 %)
4	Число случаев АГ, (%)	90 (20 %)
5	Среднее значение ИМТ, кг/м ²	$26,43 \pm 0,23$
6	Число случаев ожирения, (%)	170 (37,9 %)
7	Средний уровень ОХ, ммоль/л	$5,31 \pm 0,06$
8	Число случаев гиперхолестеринемии, (%)	216 (48,1 %)
9	Средний уровень сахара крови, ммоль/л	$5,68 \pm 0,06$
10	Число случаев гипергликемии натощак	90 (20 %)

Обращает на себя внимание высокая распространенность нарушений липидного обмена, которые выявлены у 216 работника (48,1%), что значительно превышает распространенность данных нарушений в общероссийской популяции (Журавлева М.В., 2005; Ахмеджанов Н.М., 2015). Достаточно часто наблюдались нарушения жирового обмена в виде ожирение, которое зарегистрировано у 170 человек (37,9%). Реже всего наблюдались

изменения углеводного обмена (20%), что сопоставимо с общепопуляционными показателями популяции (Дедов И.И., 2016; Дедов И.И., 2017).

В сравнительном аспекте проанализирована частота регистрации метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у рабочих основной группы (311 чел.), работающих в условиях воздействия повышенных концентраций пыли кремния диоксида и физических перегрузок, и группы сравнения (53 чел.), сопоставимых по полу ($p=0,149$), возрасту ($p=0,068$) и стажу работы ($p=0,201$). Не выявлено достоверных различий между группами по частоте регистрации случаев СД 2 типа, (0,784) артериальной гипертензии ($p=0,620$). Не наблюдалось значимых отличий между группами по уровню сахара крови натощак и уровню общего холестерина. При этом зарегистрированы достоверные различия по распространенности нарушений жирового обмена у рабочих сравниваемых групп. Достоверно чаще регистрировались случаи абдоминального ожирения у рабочих группы сравнения по сравнению с основной группой (42% и 60% соответственно, $p=0,016$).

В дальнейшем проводился анализ распространенности метаболических нарушений, АГ и изменений показателей ФВД в зависимости от длительности стажа работы во вредных производственных условиях для рабочих основной группы (не более 5 лет, от 6 до 10 лет, от 11 до 20 лет, от 21 до 30 лет, от 31 до 40 лет и более 40 лет). Каждая стажевая группа достоверно отличалась от предыдущей также по возрасту. При сравнении групп со стажем до 5 лет и от 6 до 10 лет, кроме того, наблюдалось значимое снижение всех показателей ФВД у пациентов со стажем от 6 до 10 лет, наблюдалось значимое повышение уровня общего холестерина крови ($p=0,012$), уровня сахара крови ($p=0,016$), а также достоверное увеличение числа случаев повышения ОХ ($p=0,018$), и глюкозы крови натощак ($p=0,021$). При сравнении групп со стажем от 6 до 10 лет и пациентов со стажем от 11 до 20 лет, кроме значимой разницы в возрасте, наблюдалось достоверное увеличение среднего значения ИМТ от $25,60 \pm 0,44$ кг/м² до $26,89 \pm 0,39$ кг/м² ($p=0,038$). Кроме того, за этот же период стажа отмечено, хотя и недостоверное, увеличение числа случаев ожирения с 15% до 23% ($p=0,135$), увеличение среднего уровня сахара крови (от $5,52 \pm 0,09$ ммоль/л до $5,86 \pm 0,13$ ммоль/л, $p=0,061$). Кроме того, существенно возросло число случаев развития АГ с 13% до 21% ($p=0,113$). Динамики показателей ФВД в данный стажевой период не наблюдалось. При сравнительном анализе стажевых групп 21-30 лет и 31-40 лет кроме возраста, отмечено значимое снижение таких показателей ФВД, как ЖЕЛ ($p=0,013$) и ОФВ1 ($p=0,034$), что свидетельствует в пользу формирования как рестриктивных, так и обструктивных изменений органов дыхания. При сравнении характеристик состояния здоровья рабочих в стажевой период с 21 года до 30 лет и с 31 года до 40 лет кроме значимой разницы в возрасте отмечается существенное нарастание числа случаев АГ (с 27% до 43%, $P=0,180$) и развитие у 5 рабочих СД 2 типа ($p=0,062$).

То есть у работников, экспонированных к пыли диоксида кремния, значимое снижение показателей ФВД наблюдается уже в период стажа до 10 лет. В последующие 10 лет стажа (от 11 до 20 лет стажа) наблюдаются значимые увеличение сахара крови, ИМТ и, как следствие, увеличение числа случаев ожирения. Можно высказать предположение, что начальные метаболические нарушения (атерогенные изменения и нарушения углеводного обмена) у работников, экспонированных к силикозоопасной пыли, развиваются в сроки до 20 лет производственного стажа.

В условиях клиники ЕМНЦ был обследован 101 работник ОАО «Первоуральский динасовый завод» в возрасте от 26 до 69 лет, средний возраст составил $53,38 \pm 20,94$ лет, средний «пылевой» стаж по группе – $24,47 \pm 1,07$ лет. Основную группу составили 52 пациента с установленным диагнозом силикоз (51,5 %), группу сравнения – 49 работников без профессионального заболевания. Группы были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 58% в основной группе и 76% в группе сравнения, $p=0,059$) и возрасту (в основной группе средний возраст составил $55,08 \pm 1,01$ лет, в группе сравнения – $51,57 \pm 1,59$ лет, $p=0,067$), а также по пылевому стажу ($22,96 \pm 1,25$ лет и $26,06 \pm 1,74$ лет, соответственно, $p=0,148$). Среди работников, прошедших углубленное обследование в клинике ЕМНЦ (101 чел.), нарушения углеводного обмена были выявлены у 32 человек (31,7%). Повышенная гликемия натощак диагностирована у 18 больных (17,8%), нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 14 пациентов (13,9%). Четверо больных (3,9%) страдали СД 2 типа. Оказалось, что 69 из 101 пациентов (68,3%) имели повышенную массу тела (ожирение или избыточную массу тела). Только 7 больных с НУО не страдали той или иной степенью ожирения. В среднем по группе зафиксировано превышение ИМТ, который составил $27,43 \pm 0,51$ (от 18,1 до 43,2). У 45 из обследованных пациентов (44,5%) была диагностирована АГ. Таким образом, в наблюдаемой группе больных с пылевыми заболеваниями легких выявлена высокая распространенность ожирения и АГ, значительно превышающие аналогичные показатели в общей популяции. ИБС диагностирована у 13 пациентов (12,9%).

Рабочие основной группы были достоверно старше (средний возраст рабочих основной группы составил $5,84 \pm 0,96$ лет, стажированных работников $49,72 \pm 0,84$ лет соответственно, $p=0,000$). При анализе распространенности кардиоваскулярной патологии у рабочих сравниваемых групп наличие АГ достоверно чаще встречалось у больных силикозом (58% рабочих основной группы и у 31% рабочих группы сравнения, $p=0,006$). Причем, у пациентов основной группы достоверно чаще диагностировалась высокая степень АГ (12% и 0%, соответственно, $p=0,014$). Кроме того, у больных силикозом достоверно чаще по данным эхокардиографии регистрировалась ГЛЖ (52% и 27%, соответственно, $p=0,052$), что могло свидетельствовать о развитии более высокой стадии АГ. Закономерно, что у больных силикозом выявлена более высокая распространенность синусовой тахикардии

(53% и 26%, соответственно, $p=0,020$), что отражает преобладание избыточной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы у данной категории пациентов. Существенные различия выявлены по распространенности ожирения среди рабочих исследуемой когорты. Так, ожирением страдали 50% больных силикозом и 27% пациентов группы сравнения ($p=0,015$). При этом среднегрупповой показатель ИМТ у больных основной группы составил $28,59\pm 0,77$, что значимо выше аналогичного показателя группы сравнения ($26,20\pm 0,63$, $p=0,019$). При анализе состояния липидного обмена выявлен достоверно более высокий и превышающий референсные значения уровень ТГ у больных силикозом ($2,09\pm 0,42$ и $1,35\pm 0,08$ ммоль/л, соответственно, $p=0,017$). Анализ НУО в изучаемой когорте показал, что в группе больных силикозом по данным теста толерантности к глюкозе уровень гликемии натощак превышал референсные значения и был существенно, хотя и не достоверно выше, чем у рабочих группы сравнения без профзаболевания ($6,20\pm 0,37$ и $5,48\pm 0,07$ ммоль/л, соответственно, $p=0,076$). При этом зарегистрирована значимо более высокая распространенность гипергликемии натощак в основной группе (38% и 9%, соответственно, $p=0,011$).

При проведении корреляционного анализа получены следующие достоверные корреляции: установленного диагноза пылевой патологии с ИМТ ($\kappa=0,234$, $p=0,019$); ожирением ($\kappa=0,241$, $p=0,015$); АГ ($\kappa=0,272$, $p=0,006$); АГ 2 степени ($\kappa=0,204$, $p=0,040$); АГ 3 степени ($\kappa=0,244$, $p=0,014$); АГ 2 степени и выше ($\kappa=0,318$, $p=0,001$); ТГ ($\kappa=0,313$, $p=0,017$); уровнем глюкозы при проведение ТТГ ($\kappa=0,356$, $p=0,017$); повышением уровня глюкозы при проведение ТТГ ($\kappa=0,352$, $p=0,011$); фибриногеном ($\kappa=0,418$, $p=0,047$); повышением фибриногена ($\kappa=0,467$, $p=0,025$); ЖЕЛ ($\kappa=-0,292$, $p=0,009$); ОФВ1 ($\kappa=-0,300$, $p=0,007$); ФЖЕЛ ($\kappa=-0,288$, $p=0,010$); снижением ФЖЕЛ ($\kappa=0,256$, $p=0,023$); индексом Генслера ($\kappa=0,449$, $p=0,000$); снижением индекса Генслера ($\kappa=-0,297$, $p=0,000$); повышением ЧСС ($\kappa=0,227$, $p=0,043$). Так как основная группа и группа сравнения были не различимы по возрасту, полу и пылевому стажу, необходимости в использовании частных корреляций не было.

Для определения комплекса факторов, ассоциированных с развитием профессионального заболевания с использованием результатов проведенного однофакторного анализа, в дальнейшем была подготовлена прогностическая модель развития силикоза.

Для проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 172 работника ОАО «Первоуральский динасовый завод», проходивших обследование в Профцентре ЕМНЦ с 2000 по 2017 годы. В основную группу вошли пациенты с установленным диагнозом силикоз (75 человек), и 97 человек составили группу стажированных работников без профессионального заболевания. Группы были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 53% в основной группе и 68% в группе стажированных

рабочих, $p=0,052$), по пылевому стажу ($21,11\pm 1,03$ и $20,85\pm 1,05$ лет, соответственно, $p=0,862$). Рабочие основной группы были достоверно старше (средний возраст рабочих основной группы составил $55,84\pm 0,96$ лет, стажированных работников $49,72\pm 0,84$ лет соответственно, $p=0,000$). При анализе распространенности кардиоваскулярной патологии у рабочих огнеупорного производства наличие АГ достоверно чаще встречалось среди больных силикозом (65% и 43% , соответственно, $p=0,005$).

Кроме того, у больных силикозом также значимо чаще по данным эхокардиографии регистрировалась ГЛЖ (48% и 20% , соответственно, $p=0,002$), в том числе увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и увеличение среднего давления в легочной артерии (СДЛА). Достоверно чаще у больных основной группы была зарегистрирована ИБС (20% и 7% , соответственно, $p=0,010$).

При анализе состояния липидного спектра выявлен существенно более низкий средний по группе уровень ЛПВП у больных силикозом ($1,29\pm 0,05$ и $1,41\pm 0,06$ ммоль/л, соответственно, $p=0,147$). В наблюдаемой когорте (при отсутствии сопоставимости возраста) распространенность пациентов с пониженным уровнем ЛПВП в основной группе и среди стажированных рабочих практически не отличалась (54% и 56% , соответственно, $p=0,842$). В то время частота наблюдений повышения ЛПНП у больных силикозом была хотя и не достоверно, но существенно выше (36% и 25% , соответственно, $p=0,298$). Результаты сравнительного анализа распространенности основных показателей нарушения здоровья для пациентов с силикозом и стажированных рабочих представлены в таблице 9.

При проведении корреляционного анализа получены следующие коэффициенты корреляции Пирсона: прямая достоверная связь между развитием силикоза и наличием АГ ($\kappa=0,272$; $p=0,006$), в том числе АГ высокой степени ($\kappa=0,244$; $p=0,014$); повышением уровня ТГ крови ($\kappa=0,313$; $p=0,017$); повышенным ИМТ ($\kappa=0,275$; $p=0,019$); ожирением ($\kappa=0,241$; $p=0,015$); уровнем глюкозы крови натощак ($\kappa=0,352$; $p=0,011$); синдромом синусовой тахикардии ($\kappa=0,273$; $p=0,02$).

Получено уменьшение сроков развития силикоза у пациентов с сердечной аритмией: срединный стаж до постановки диагноза силикоз составил $30,98$ лет у пациентов без аритмии и $18,22$ года у работников с нарушениями сердечного ритма ($p=0,009$, Wilcoxon-Gehan). Следует отметить, что значимо сокращает сроки развития силикоза наличие у работников снижения уровня гемоглобина ниже референсных значений ($31,77$ и $20,23$ года, соответственно, $p=0,033$, Wilcoxon-Gehan).

Сопоставление сроков развития патологии дыхательной системы показало, что пылевые заболевания лёгких развиваются достоверно раньше в группах пациентов с АГ 3 степени (по сравнению с пациентами без АГ 3 степени).

Таблица 9 – Сравнительная оценка основных характеристик состояния здоровья пациентов с силикозом и стажированных рабочих

№ п/п	Показатели	Больные силикозом	Стажированные рабочие	p
1	Возраст, лет	55,84±0,96	49,72±0,84	P=0,000
2	Пол	53 %	68 %	P=0,052
3	Стаж, лет	21,11±1,03	20,85±1,05	P=0,862
4	Класс условий труда	3,030±0,05	2,49±0,09	P=0,000
5	ССК пыли	3,19±0,26	1,87±0,12	P=0,000
6	Тяжесть труда (класс)	2,65±0,08	2,81±0,07	P=0,147
7	Аритмия, %	15 %	1 %	P=0,006
8	НК, %	25 %	2 %	P=0,000
9	Увеличение ИММЛЖ, %	71 %	24 %	P=0,022
10	ГЛЖ, %	48 %	20 %	P=0,002
	СДЛА, мм рт. ст.	18,50±1,9	14,76±0,64	P=0,029
11	НТГ, %	7 %	23 %	P=0,021
12	ИБС, %	20 %	7 %	P=0,010
13	АГ, %	65 %	43 %	P=0,005
14	АГ 2 степ., %	28 %	14 %	P=0,028
15	АГ 3 степ., %	17 %	3 %	P=0,001
16	Уровень гемоглобина, г/л	135,84±1,87	140,50±1,39	P=0,043
17	Снижение гемоглобина, %	21 %	8 %	P=0,022
18	Снижение ЖЕЛ, %	38 %	15 %	P=0,007
19	Снижения ОФВ1, %	44 %	28 %	P=0,033
20	Снижение ФЖЕЛ, %	50 %	24 %	P=0,001

Так, срединный стаж до постановки диагноза силикоз составил 31,64 год у больных без АГ 3 степени и 22,70 года у больных с АГ 3 степени (Log Rank p=0,047). График функции вероятности не заболеть силикозом представлен на рисунке 6.

Функция вероятности

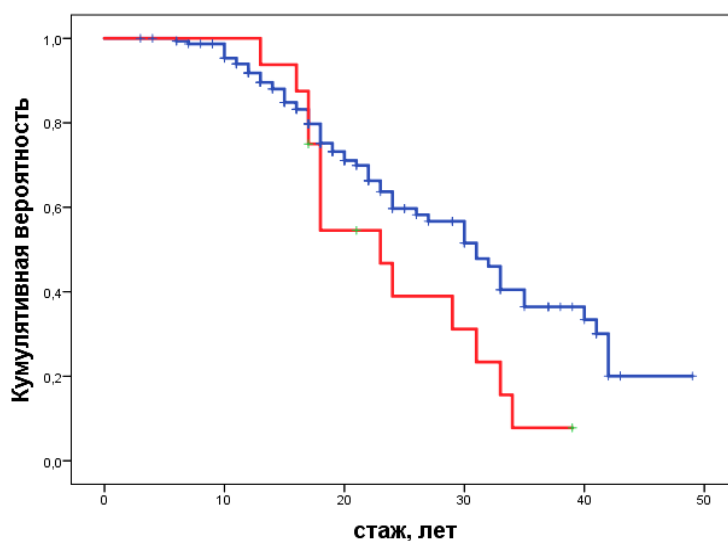


Рис. 6. График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов, имеющих АГ 3 степени (красная линия) и пациентов, не имеющих АГ 3 степени (синяя линия).

Оценка производственной обусловленности кардиоваскулярной патологии у рабочих огнеупорного производства. Относительный риск АГ в группе рабочих, имеющих профессиональную патологию (силикоз), составил 1,818 при 95% ДИ 1,032-3,204 и EF 45%. Полученные данные ($1,5 < RR < 2$ и EF 33-50%) позволяют расценивать степень связи развития АГ с работой в соответствии с Р 2.2.1766-03 как среднюю. Аналогично для частоты наблюдений ГЛЖ по данным эхокардиографии в группе больных силикозом $RR=2,476$ (95% ДИ 1,131-5,423) и EF 59,7%.

Полученные данные соответствуют высокой профессиональной обусловленности данного состояния. При анализе связи синдрома синусовой тахикардии с работой получено значение относительного риска $RR=2,073$ (95% LB 1,119-3,84) с этиологической долей 51,8%, что также отражает высокую степень производственной обусловленности данного состояния. При оценке данных характеристик для ожирения получен относительный риск $RR=2,094$ (95% ДИ 1,170-3,748) и EF 52,3%, то есть, связь с работой развития ожирения при экспозиции силикозоопасной пыли также высокая. Обращает на себя внимание, что для частоты наблюдений гипергликемии натощак в группе больных силикозом относительный риск составил $RR=4,375$ (95% ДИ 1,249-15,321) и EF 77,2%, что свидетельствует в пользу очень высокой профессиональной обусловленности данного состояния.

Построение математической модели вероятности развития силикоза. Для оценки вероятности формирования силикоза была построена модель с использованием логистической регрессии. Программа SPSS в результате построения модели оставила 4 значимых независимых фактора, ассоциированных с развитием силикоза: возраст, ССК пыли, значение ОФВ1 (%), ПДК пыли. Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития силикоза для рабочих огнеупорного производства представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития силикоза для рабочих огнеупорного производства

Фактор	B	Среднеквадратичная ошибка	Значимость	Exp(B)	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Возраст	0,131	0,043	0,002	1,140	1,047	1,240
ССК	0,750	0,277	0,007	2,117	1,231	3,641
ОФВ1(%)	-0,046	0,017	0,007	0,955	0,923	0,988
ПДК пыли	-2,801	0,716	0,000	0,061	0,015	0,247
Constant	-0,955	2,640	0,718	0,385		

B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; SE – стандартная ошибка среднего; $Sig.$ – значимость коэффициента B ; $\text{Exp}(B)$ – отношение шансов развития силикоза при изменении соответствующего предиктора на одну единицу.

Таким образом, было получено 4 предикторов исхода в виде развития силикоза у рабочих огнеупорного производства: возраст рабочего – при увеличении возраста повышается риск развития силикоза); уровень ССК пыли – чем выше ССК, тем выше риск формирования силикоза; значение ПДК – чем ниже уровень ПДК и, соответственно, более агрессивная пыль, тем выше риск формирования силикоза; ОФВ1 (%) – чем меньше значение ОФВ1, тем выше риск формирования силикоза. Приведем формулу для уравнения логистической регрессии и дальнейшего расчета вероятности развития силикоза у наблюдаемых рабочих:

$$y = - 0,955 + 0,131 \cdot \text{Чвозраст рабочего} + 0,750 \cdot \text{Чзначение ССК} - 0,046 \cdot \text{ЧОФВ1(\%)} - 2,801 \cdot \text{ЧПДК (мг/м}^3\text{)}.$$

При этом вероятность развития силикоза составит: $P = \text{exp}(y) / (1 + \text{exp}(y))$,

Где:

P – вероятность развития силикоза, exp .

(y) – расчетная величина, при увеличении которой вероятность развития силикоза увеличивается.

Построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (82,8%), при этом чувствительность модели составляет 85,2%, а специфичность – 80,0%.

Полученные в представленном исследовании результаты свидетельствуют, что изначально имевшиеся и сформировавшиеся в течение жизни патологические изменения в состоянии работников, безусловно, оказывают влияние на развитие профессиональных заболеваний. Следовательно, профилактика профессиональных заболеваний у работников вредных производств должна проводиться с учетом имеющейся соматической патологии. В связи с этим представляется целесообразным изменение методических подходов к оценке риска развития профессиональной патологии с учетом наличия у работников соматических заболеваний. Пациенты с соматической патологией должны наблюдаться в качестве дополнительной группы риска развития профессиональных заболеваний. При проведении ПМО следует обращать внимание не только на состояния, которые могут стать причиной ограничения профпригодности и свидетельствуют о риске развития профессиональных заболеваний, но также активно выявлять весь спектр соматической патологии работника, что также потребует изменения методических подходов к проведению ПМО у работников вредных производств.

ВЫВОДЫ

1. Состояние здоровья основной части работников характеризуется выраженной отягощенностью соматической патологией, что влечет за собой дальнейшее ускоренное развитие как общих, так и профессиональных заболеваний. Установлена высокая распространенность соматической патологии у рабочих изученных предприятий при проведении ПМО, то есть еще до формирования профессиональной патологии: общих заболеваний не выявлено только у 5,57% работников огнеупорного производства, 1,5% работников алюминиевого производства и 22,7% работников асбестообогатительного производства. В структуре преобладали метаболические нарушения. Так, независимо от производства по данным ПМО наиболее часто регистрировалось абдоминальное ожирение (до 68%). Нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия) отмечена в 46% случаев на огнеупорном производстве, в 17,3% случаев на асбестообогатительном производстве и только в 1,8% случаев на алюминиевом производстве. Нарушения углеводного обмена регистрировались в 19,8% случаев на огнеупорном производстве, в 22,3% случаев на алюминиевом производстве и в 22,6% случаев на асбестообогатительном производстве. На фоне метаболических нарушений распространенность артериальной гипертензии составила 19,5 % (огнеупорное производство), 23,1%, (алюминиевое производство) и 33,6% (асбестообогатительное производство).

2. Соматическая патология широко распространена у работников современного алюминиевого производства: у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профпатологии на протяжении трудового стажа формируется значимо большая распространенность АГ, ИБС, нарушений углеводного обмена, гиперурикемии, хронической болезни почек, хронического гастрита, ожирения, но меньшая распространенность дислипидемии (увеличения ЛПНП). У больных асбестозом по сравнению со стажированными рабочими без профпатологии выявлена значимо большая распространенность АГ, ГЛЖ, ИБС и СД 2 типа. У больных силикозом - АГ, ГЛЖ, ИБС, аритмии, а также смешанных (обструктивных и рестриктивных) нарушений механики дыхания. Установлена производственная обусловленность различной степени выраженности следующей соматической патологии: средняя производственная обусловленность для АГ (огнеупорное и алюминиевое производство), СД 2 типа (алюминиевое производство) и ИБС (асбестообогатительное производство), высокая производственная обусловленность для ГЛЖ, синдрома синусовой тахикардии и ожирения (огнеупорное производство), хронического гастрита (алюминиевое производство) и очень высокая производственная обусловленность для нарушенной гликемии натощак и СД 2 типа (асбестообогатительное производство).

3. У работников электролизного производства выявлена диссоциация углеводного и липидного обменов при достоверно более высокой распространенности нарушений углеводного обмена уже при стаже до 10 лет работы ($p=0,037$), причем с увеличением «вредного» стажа частота регистрации данных нарушений существенно не изменялась, то есть регистрируется диабетогенный путь развития патологии. С увеличением стажа работы у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, развиваются нарушения липидного обмена, которые в дальнейшем трансформируются в нарушения жирового обмена. То есть в пылевом производстве наблюдается атерогенный путь формирования патологии. У работников огнеупорного производства уже в период стажа до 10 лет наблюдается значимое снижение показателей ФВД. Кроме того, с увеличением стажа на огнеупорном производстве регистрируется достоверное увеличение среднего значения ИМТ ($p=0,025$), среднего уровня сахара крови ($p=0,045$) и распространенности ожирения ($p=0,041$).

4. Установлены показатели, значимо ассоциированные с развитием профессиональных заболеваний, Широкое распространение у работников соматических заболеваний обуславливает их значимое влияние на сроки развития профессиональной патологии:

1) ускоряют сроки развития профессионального флюороза ожирение (на 3,9 года), хронический гастрит (на 6 лет), СД 2 типа (на 5 лет), наличие кист почек (на 5,6 года), снижение рСКФ (на 5,4 года), гиперурикемия (на 6 лет), АГ (на 4,4 года), в том числе АГ 2 степени и выше – на 5 лет, ИБС (на 4,8 лет);

2) ускоряют сроки формирование асбестоза АГ высокой степени (на 7,6 лет), ГЛЖ (на 7 лет), ИБС (на 4,6 года), избыточная масса тела (на 12,7 лет), ожирение (на 6 лет), в том числе ожирение 3 степени – на 15,4 лет, снижение ЛПВП (на 7,7 лет);

3) ускоряют сроки формирование силикоза принадлежность к женскому полу (на 10,8 лет), АГ высокой степени (на 11,5 лет), сердечные аритмии (на 13 лет), снижение гемоглобина (на 11,5 лет).

5. Выявление соматической патологии на этапе ПМО, ее дальнейшая профилактика и лечение у рабочих вредных производств будет способствовать снижению риска развития профессиональных заболеваний. На различных периодах стажа работы в неблагоприятных условиях труда существует необходимость коррекции значимых для данного производства факторов, ассоциированных с развитием профессиональной и соматической патологии

6. Построены прогностические математические модели вероятности развития профессионального флюороза, асбестоза и силикоза, а также вероятности развития АГ у рабочих пылевых производств, обладающие высокой предсказательной способностью, достаточной чувствительностью и специфичностью.

7. На примере профессионального флюороза показана наследственная предрасположенность к развитию сахарного диабета 2 типа у работников алюминиевого

производства. Полиморфизм гена TCF7L2 может рассматриваться не только как критерий для прогнозирования раннего развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета 2 типа, но также как показатель, определяющий индивидуальный риск развития профессиональных заболеваний, в том числе сочетания профессиональной патологии и нарушений углеводного обмена. Доказано токсическое воздействие соединений фтора на функцию почек: установлено значимое превышение уровня креатинина сыворотки крови и снижение рСКФ, наличие структурных изменений почек у лиц с профессиональным флюорозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Профилактика профессиональных заболеваний должна проводиться с учетом влияния соматической патологии на сроки формирования профессиональных болезней. Необходимо изменение методических подходов к оценке риска развития профессиональной патологии с учетом наличия у работников соматических заболеваний. Пациенты с соматической патологией должны наблюдаться в качестве дополнительной группы риска развития профессиональных заболеваний.

2. При проведении ПМО следует обращать внимание не только на состояния, которые могут стать причиной ограничения профпригодности и свидетельствуют о риске развития профессиональных заболеваний, но также активно выявлять весь спектр соматической патологии работника, что требует изменения методических подходов к проведению ПМО.

3. Для снижения рисков раннего развития СД 2 типа и связанной с ним сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевого производства необходимо уже в период до 10 лет вредного стажа проводить профилактику нарушений углеводного обмена, коррекцию веса и питания.

4. В различные периоды стажа работы в неблагоприятных условиях труда алюминиевого производства необходима коррекция определенных значимых факторов, ассоциированных с развитием ХПИСФ.

5. Для снижения риска раннего формирования пылевой патологии у работников, экспонированных к фиброгенной пыли, необходима профилактика метаболических нарушений (коррекция факторов риска, разработка рациональных режимов питания, определение адекватных двигательных нагрузок, терапия начальных проявлений нарушения липидного и углеводного обмена).

6. Построенные математические модели вероятности развития профессионального флюороза, асбестоза и силикоза имеют высокую общую предсказательную способность, чувствительность и специфичность, и могут быть предложены для расчета вероятности развития профессиональных заболеваний у работников алюминиевого, асбестообогатительного и огнеупорного производств.

7. Построенные математические модели развития АГ у работников асбестообогащительного и огнеупорного производств имеют высокую общую предсказательную способность, чувствительность и специфичность, и могут быть предложены для расчета вероятности развития артериальной гипертензии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахарный диабет 2 типа как предиктор развития патологии внутренних органов у лиц, контактирующих с производственной пылью / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, Л.Г. Терешина, И.В. Бугаева, Е.А. Карпова // Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда: сб. науч. тр. Всероссийской научно-практ. конф. с международным участием. – Уфа, 2010. – С. 305-308.
2. Влияние курения на развитие пневмокониозов и пылевых бронхитов / Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, **Т.Ю. Обухова**, И.В. Бугаева, Е.А. Карпова, О.Г. Шмолина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №9 (87). – С. 60-63.
3. **Обухова Т.Ю.** Распространенность метаболических нарушений у работников комбината «Ураласбест» по результатам углубленного медосмотра / **Т.Ю. Обухова** // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №9 (87). – С. 64-66.
4. Хронический обструктивный бронхит, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа у лиц, контактирующих с производственной пылью / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, И.В. Бугаева, Е.А. Карпова: Сб. тр. 21 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 17.
5. Метаболические нарушения у работающих во вредных и опасных условиях труда по результатам углубленного медосмотра работников комбината «Ураласбест»/ **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, И.В. Бугаева, Е.А. Карпова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – №1 (44). – С.71-73.
6. Влияние различных концентраций пыли хризотил-асбеста и вредного стажа на сроки развития асбестоза у работников ОАО «Ураласбест» / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №10 (102). – С. 56-58.
7. Метаболический синдром у работающих в условиях воздействия пыли хризотил-асбеста / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова // Профессия и здоровье: Матер. XI Всероссийского конгресса. – М., 2012. – С. 350-352.
8. Нарушения углеводного обмена у больных асбестообусловленными заболеваниями / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь Л.Г., Терешина, Е.А. Карпова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №10 (102). – С. 63-65.
9. Причины развития патологии бронхов у работавших в пылевых условиях в постконтактном периоде / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова: Сб. тр. 22 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2012. – С. 221.
10. Предикторы продолжительности жизни и развития кардиоваскулярной патологии у работающих во вредных производственных условиях / **Т.Ю. Обухова**, В.Б. Гурвич, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, И.В. Бугаева, Е.А. Карпова // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, №3-1 (71). – С. 128-130.
11. Терешина Л.Г. Медицинская реабилитация больных с патологией опорно-двигательного аппарата, имеющих производственный контакт с соединениями фтора / Л.Г. Терешина, Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова** // Технологии оздоровления, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения в Сибирском регионе: Сб. матер. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2013. – С. 118-119.
12. Особенности развития фтористой интоксикации у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и методы физиотерапевтического лечения этой категории больных / Л.Г. Терешина, Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, И.В. Бугаева, Е.А.

- Карпова // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №1. – С. 22-24.
13. Факторы риска и шансы развития метаболических нарушений у рабочих промышленных предприятий / Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, **Т.Ю. Обухова**, Н.И. Пряничникова, Чиркова И.А. // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – №6. – С. 22-25.
 14. Метаболический синдром у больных асбестообусловленными заболеваниями / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова: Матер. XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2014. – С. 221-222.
 15. Диссоциация нарушений углеводного и липидного обмена у рабочих алюминиевого производства по данным медицинского осмотра / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова // Медико-профилактические мероприятия в управлении химическими рисками: Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. Екатеринбург 30-31 октября 2014. – Екатеринбург, 2014. – С. 167-170.
 16. Метаболические нарушения при воздействии повышенных концентраций пыли хризотил-асбеста / **Т.Ю. Обухова**, Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Л.Г. Терешина, Л.Н. Будкарь // Актуальные вопросы эколого-зависимых и профессиональных респираторных заболеваний: Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. 16-18 апреля Ростов-на-Дону 2014. – Ростов н/Д, 2014. – С. 82-84.
 17. Клинико-иммунологические параллели онкологической настороженности по результатам исследования онкомаркеров и факторов сосудистого роста у рабочих, экспонированных к фиброгенной пыли различного состава / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, Е.А. Карпова, В.Г. Газимова, О.Г. Шмоница, С.Г. Астахова, Д.Л. Венедиктов, Ю.В. Грибова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 2 (53). – С. 25-29.
 18. Опыт исследования онкомаркеров и факторов роста сосудов для оценки состояния бронхолегочной системы у рабочих, экспонированных к фиброгенной пыли / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Т.В. Бушуева, Е.А. Карпова, Ю.Е. Шилова: Матер. XXV Национального Конгресса по заболеваниям органов дыхания 13-16 октября, Москва. – М., 2015. – С. 187-188.
 19. **Обухова Т.Ю.** Диссоциация нарушений углеводного и липидного обмена у рабочих алюминиевого производства по данным медицинского осмотра / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 67-69.
 20. Сравнительный анализ причин смерти от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у работников, контактирующих с пылью хризотил-асбеста / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова, О.И. Гоголева, Э.Г. Плотко // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 2 (53). – С. 75-78.
 21. Сравнительная оценка развития метаболических нарушений у рабочих, связанных с производством асбеста и алюминия / **Т.Ю. Обухова**, В.Б. Гурвич, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова, Ю.В. Шилова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С.106.
 22. Dissociation of carbohydrate and lipid metabolism disorders in workers of aluminum production: 31st International Congress on Occupational Health (ICOH 2015) / **T.Y. Obukhova**, V.B. Gurvich, L.N. Budkar, L.G. Tereshina, E.A. Karpova, E.V. Ryabko // Global Harmony for Occupational Health: Bridge the World: ICOH International Congress Korea, 2015 (May 31 – June 5, 2015). – Korea, 2015.
 23. **Obukhova T.** Clinical significance of the assessment of polymorphism of the genetic markers of the diabetes mellitus type II in view of cardiovascular abnormalities in workers of dusty production / **T. Obukhova**, L. Budkar, E. Karpova: 6th Global Diabetes Summit and Medicare Expo, November 02-04, 2015 //Journal of Diabetes & metabolism. – 2015. – Vol. 6, Iss.10. – P. 89.
 24. Пат. 93980 Рос. Федерация: МПКО 19-07. Схема-Алгоритм проведения лечения нарушений сердечного ритма у больных остеоартрозом /флюорозом / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, Л.Г. Терешина, Е.А. Карпова, А.Г. Столяр; №_2014503726, заявл.

23.09.2014; опублик. 16.06.2015.

25. **Обухова Т.Ю.** Влияние нарушений углеводного обмена на сроки развития профессиональной патологии у работников, экспонированных к хризотил-асбесту / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова: Матер. XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. г. Москва 18-21 октября 2016. – М., 2016. – С.121-122.
26. **Обухова Т.Ю.** Влияние сахарного диабета 2 типа и сопутствующей кардиоваскулярной патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова // Российский Национальный конгресс кардиологов: Кардиология-2016. Вызовы и пути решения: Матер. Всерос. национального конгресса кардиологов 20-23 сентября 2016 г. Екатеринбург. – Екатеринбург, 2016. – С.164.
27. Оценка эффективности реабилитации работников приоритетных профессий с сопутствующими метаболическими нарушениями в условиях санатория-профилактория / **Т.Ю. Обухова**, Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Л.Н. Будкарь, А.С. Шастин, Е.А. Карпова // Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием, г. Шахты 14-16 сентября 2016 г. – Ростов н/Д, 2016. – С. 149-151.
28. Опыт комплексной реабилитации рабочих, подвергающихся воздействию высокофиброгенной пыли / **Т.Ю. Обухова**, Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, А.С. Шастин, В.Г. Газимова, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова, О.Г. Шмонина // Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – М., 2016. – С. 525-531.
29. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов / Л.В.Артемова, Н.В. Баскова, Т.Б. Бурмистрова, Е.А. Бурякина, И.В. Бухтияров, А.Ю. Бушманов, О.С. Васильева, В.Г. Власов, Ю.Ю. Горблянский, С.А. Жабина, О.Н. Захаринская, Н.Ф. Измеров, Е.В. Ковалевский, Г.В. Кузнецова, Л.П. Кузьмина, Т.А. Куняева, И.И. Логвиненко, Л.А. Луценко, Н.Н. Мазитова, **Т.Ю. Обухова** // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 1. – С. 36-49.
30. Некоторые аспекты иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей у рабочих предприятия, выпускающего динасовые огнеупоры / Т.В. Бушуева, Ю.В. Грибова, Н.А. Рослая, А.К. Лабзова, **Т.Ю. Обухова** // Медицина труда и экология человека. – 2017. – №33(11). – С. 60-65.
31. Некоторые аспекты иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей у рабочих предприятия, выпускающего динасовые огнеупоры / Т.В. Бушуева, Ю.В. Грибова, Н.А. Рослая, А.К. Лабзова, **Т.Ю. Обухова** //Актуальные проблемы медицины труда и экологии человека: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием г. Уфа 7-8 июня 2017 г. – Уфа, 2017.
32. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова, Ю.В. Шилова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С.142.
33. Сердечно-сосудистая патология, ассоциированная с асбестозом у рабочих, экспонированных к хризотил-асбесту / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова, О.Г. Шмонина: Матер. XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания, г. Санкт-Петербург. 17-20 октября 2017. – СПб., 2017. – С. 120.
34. Кардиоваскулярная патология, ассоциированная с условиями труда, у рабочих огнеупорного производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова, О.Г. Шмонина, К.С. Кудрина // Управление риском для здоровья работающих и населения в связи с хозяйственной деятельностью предприятий металлургической промышленности: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междун. участием. – Екатеринбург, 2017. – С. 99-102.
35. **Обухова Т.Ю.** Производственная обусловленность кардиоваскулярных заболеваний у работников, экспонированных к фиброгенной пыли / **Т.Ю. Обухова** // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 11. – С. 56-59.

36. Немедикаментозная терапия в лечении кардиоваскулярной патологии у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, Е.А. Карпова, О.Г. Шмони́на, К.С. Кудрина // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 10 (165). – С. 52-55.
37. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производств / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, О.Г. Шмони́на, Е.Е. Овчинникова, А.А. Таланкина, К.С. Кудрина // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 10 (165). – С. 66-71.
38. Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, на фоне метаболических нарушений / Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, **Т.Ю. Обухова**, С.В. Устьянцев, Е.А. Карпова, О.Г. Шмони́на, К.С. Кудрина: Методические рекомендации. – Екатеринбург, 2018. – 30 с.
39. Производственно обусловленные заболевания у работников асбестообогатительного производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, Е.А. Карпова, О.Г. Шмони́на // Опасность, оценка и управление канцерогенными рисками: Матер. VI Всеросс. симпозиума с междун. участием, 7-8 июня 2018 г. Екатеринбург. – Екатеринбург, 2018. – С. 55-56.
40. Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами однофакторного анализа / Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, **Т.Ю. Обухова**, С.И. Солодушкин, А.А. Федорук, О.Г. Шмони́на, Е.А. Ковин, К.С. Кудрина // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №59 (2). – С. 80-85.
41. Использование регрессии Кокса в клинической и функциональной диагностике профессионального флюороза / Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, **Т.Ю. Обухова**, С.И. Солодушкин, О.Г. Шмони́на, Е.А. Карпова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №7 (175). – С. 114-119.
42. Возможности бодиплетизмографии в ранней диагностике пылевой патологии органов дыхания у работников промышленных предприятий, подвергающихся воздействию кремнийсодержащих аэрозолей / Л.А. Коневских, В.Б. Гурвич, Т.А. Маслакова, **Т.Ю. Обухова**, О.Г. Омельченко, О.Г. Другова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №7(175). – С. 42-48.
43. Нарушение легочной вентиляции и газообмена у работников, занятых в производстве формованных огнеупоров / Л.А. Коневских, О.Г. Омельченко, О.Г. Другова, А.Н. Вараксин, **Т.Ю. Обухова** // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №59 (2). – С. 74-79.
44. Вероятность развития артериальной гипертензии у работников, экспонированных к фиброгенной пыли, на асбестообогатительном производстве / **Т.Ю. Обухова**, В.Б. Гурвич, Л.Н. Будкарь, С.Л. Устьянцев, С.И. Солодушкин, О.Г. Шмони́на, Е.Е. Овчинникова, А.А. Таланкина, К.С. Кудрина // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (2). – С. 68-73.
45. Профилактика пылевой патологии у работающих в контакте с фиброгенными аэрозолями с учетом сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний: Информационно-методическое письмо / Сост.: **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, С.Л. Устьянцев, О.Г. Шмони́на, К.С. Кудрина, Е.А. Карпова. – Екатеринбург: Изд-во ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2019. – 16 с.
46. Оценка функции почек у работников, подвергающихся воздействию неорганических соединений фтора: Информационно-методическое письмо / Сост.: Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, О.Г. Шмони́на, К.С. Кудрина, Е.А. Карпова. – Екатеринбург: Изд-во ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2019. – 9 с.
47. Пат. 112862 Рос. Федерация: МПКО 19-07. Схема “Алгоритм оценки состояния функции почек у работников, подвергающихся воздействию неорганических соединений фтора” / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, Е.А. Карпова, О.Г. Шмони́на, К.С. Прилепина. №_2018501904, заявл. 25.04.2018; опубли. 11.01.2019.

48. Развитие хронической болезни почек у работников алюминиевого производства / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, С.И. Солодушкин, О.Г. Шмони́на, К.С. Кудрина, Е.А. Карпова, А.Г. Столяр // Профилактическая медицина. – 2019. – Т.22, № 4-2. – С. 30-34.
49. Научно обоснованные подходы к сохранению здоровья работников промышленных предприятий, подвергающихся воздействию кремнийсодержащих аэрозолей / Л.А. Коневских, В.Б. Гурвич, О.Г. Омельченко, О.Г. Другова, **Т.Ю. Обухова**, А.Н. Вараксин // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 4-2. – С. 5-11.
50. Математическое моделирование в развитии хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевого производства / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, С.И. Солодушкин, А.А. Федорук, О.Г. Шмони́на, Е.А. Карпова // Гигиена и санитария. – 2020. – №1. – С. 115-120.
51. Кардиоваскулярная и метаболическая патология, ассоциированная с профессиональным легочным фиброзом, у рабочих пылевых производств / **Т.Ю. Обухова**, В.Б. Гурвич, Л.Н. Будкарь, С.Л. Устьянцев, С.И. Солодушкин, Е.А. Карпова, О.Г. Шмони́на // Гигиена и санитария. – 2020. – №1. – С. 97-103.
52. Влияние состояния соматического здоровья на риск развития силикоза у работников огнеупорного производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, С.И. Солодушкин, О.Г. Шмони́на, Е.А. Карпова // Анализ риска здоровью – 2020: сб. тр. X Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием 13-15 мая 2020 г. Пермь. – С. 76-82.
53. Прогнозирование риска развития профессионального легочного фиброза на фоне сердечно-сосудистой патологии у рабочих асбестообогащительного производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, С.И. Солодушкин, О.Г. Шмони́на, Е.А. Карпова, О.А. Мордвинова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – №8. – С. 140-144.
54. Пат. RU 2714294 С2 Рос. Федерация: МПКО 19-07. Способ оценки вероятности развития артериальной гипертензии у работающих в условиях экспозиции пыли хризотил-асбеста на фоне метаболических нарушений / Л.Н. Будкарь, **Т.Ю. Обухова**, О.Г. Шмони́на, К.С. Кудрина, Е.А. Карпова; Заяв. № 2018118238 от 17.05.2018; Оpubл.13.02.2020; Бюлл. №5.
55. Патент RU 118866 Рос. Федерация: МПКО 19-07. Схема-алгоритм формирования группы риска развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, С.И. Солодушкин, Е.А. Карпова. Заяв. № 2019503442 от 12.08.2019; Оpubл. 27.02.2020; Бюл. №3.
56. Прогнозирование риска развития силикоза у работников огнеупорного производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, С.И. Солодушкин, Е.А. Карпова, О.Г. Шмони́на // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 9 (330). – С. 84-90.
57. Влияние соматической патологии на риск развития профессионального легочного фиброза у работников огнеупорного производства / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, С.И. Солодушкин, О.Г. Шмони́на, Е.А. Карпова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 125-131.
58. Influence exerted by somatic pathology on risks of occupational lung fibrosis in workers employed at refractory production / **T.Yu. Obukhova**, L.N. Budkar', V.B. Gurvich, S.I. Solodushkin, O.G. Shmonina, E.A. Karpova // Health Risk Analysis. – 2020. – № 3. – С. 124-130.
59. Риск развития профессиональных заболеваний на фоне соматической патологии / **Т.Ю. Обухова**, Л.Н. Будкарь, В.Б. Гурвич, О.Г. Шмони́на, Э.Г. Плотко, О.И. Гоголева, Е.А. Карпова, О.А. Мордвинова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99(12). – С. 1386-1392.