

**Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны  
здравья рабочих промпредприятий»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека**

*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)**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научные консультанты:  
д.м.н. Гурвич Владимир Борисович  
д.м.н., проф. Будкарь Людмила Николаевна**

Екатеринбург 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	5
<b>ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА (обзор литературных данных) .....</b>	16
1.1. Математическое моделирование в медицине труда.....	16
1.2. Производственно-обусловленная патология в медицине труда.....	22
1.3. Прогнозирование развития профессиональной хронической интоксикации фтором.....	29
1.4. Прогнозирование вероятности развития профессионального легочного фиброза .....	38
1.5. Ведущие факторы профессионального риска у рабочих алюминиевого, огнеупорного и абестообогатительного производств.....	50
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....</b>	66
2.1. Этапы исследования и принципы формирования исследуемых групп .....	66
2.2. Методы диагностики профессиональных заболеваний.....	77
2.3. Методы диагностики сопутствующих и производственно обусловленных заболеваний.....	80
2.4. Программные средства, использованные для статистической обработки материала.....	84
<b>ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....</b>	94
3.1. Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у работников алюминиевого производства по результатам профосмотра.....	94

3.2. Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у больных профессиональным флюорозом и стажированных работников электролизного производства без профпатологии .....	99
3.3. Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами однофакторного анализа.....	105
3.4. Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами математического моделирования.....	139
<b>ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АСБЕСТОЗА.....</b>	<b>163</b>
4.1. Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у работников асбестообогатительного производства по результатам ПМО.....	163
4.2. Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у больных асбестозом и стажированных работников асбестообогатительного производства без профпатологии.....	168
4.3. Прогнозирование вероятности развития асбестоза методами однофакторного анализа.....	177
4.4. Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у рабочих асбестообогатительного производства.....	186
4.5. Оценка вероятности развития асбестоза с использованием логистической регрессии.....	193
4.6. Прогнозирование развития асбестоза с использованием регрессии Кокса .....	198
<b>ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СИЛИКОЗА.....</b>	<b>204</b>
5.1. Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у работников огнеупорного производства по результатам ПМО.....	204
5.2. Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у больных силикозом и стажированных работников огнеупорного производства без профпатологии.....	210
5.3. Прогнозирование вероятности развития силикоза методами однофакторного анализа.....	216

5.4. Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у рабочих огнеупорного производства.....	226
5.5. Оценка вероятности развития силикоза с использованием логистической регрессии.....	230
<b>ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>236</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>263</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>266</b>
<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>268</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>270</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1 (акты внедрения, патенты) .....</b>	<b>318</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Одной из стратегических угроз национальной безопасности в области экономики является прогрессирующая трудонедостаточность [167]. Огромное значение для обеспечения профессионального и соматического здоровья имеют условия труда работников. В этой связи особую актуальность приобретает модернизация медико-профилактической помощи работающему населению, в том числе изучение влияния общесоматической заболеваемости, развитие и прогрессирование которой связано или усугубляется влиянием неблагоприятных производственных факторов [219, 177]. При этом особенно важное значение придается внедрению инновационных технологий, связанных с оценкой, прогнозированием и управлением риском для здоровья работающего населения [85]. 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 [166, 209]. По результатам аттестации на алюминиевых заводах более 80% рабочих мест отнесены к вредным условиям труда, где в структуре вновь выявленной профессиональной патологии преобладает хроническая фтористая интоксикация [2, 211, 222, 216].

При этом основное внимание уделяется поражению опорно-двигательного аппарата, которое проявляется преимущественно в виде фтористой остеопатии [1, 24, 135, 216, 407, 425]. В настоящее время представлены убедительные клинические данные об облигатности развития при костном флюорозе также и остеопороза, которые обсуждаются через призму новой парадигмы

ремоделирования костной ткани [227]. Изменения других органов и систем рассматриваются как неспецифические признаки заболевания вследствие общетоксического действия фтора [239]. Следует отметить, что недостаточное внимание уделяется соматической патологии, ассоциированной с профессиональным флюорозом и оказывающей возможное влияние на развитие хронической фтористой интоксикации. Профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей занимают третье место и составляют 16,37% в структуре профессиональной заболеваемости Российской Федерации [166, 219]. В современной профпатологической практике все большее внимание уделяется заболеваниям, ассоциированным с условиями труда. Отмечается высокая частота кардиоваскулярной патологии среди лиц, работающих в условиях повышенной запыленности [10, 20, 45, 138, 266, 275].

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 [13, 178]. Особая тревога в связи со значительными экономическими потерями вызвана высокими показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации [9, 92, 134, 164, 188, 363, 404].

В клинике медицины труда активно обсуждается вопрос о влиянии производственных вредностей на здоровье рабочих как дополнительного фактора риска развития кардиоваскулярной патологии [18, 67, 222]. Убедительно показано влияние многих факторов производственной среды (шума, вибрации, токсических веществ, хронического стресса) на развитие кардиоваскулярной патологии [45, 77, 128, 255]. Внимание профпатологов в последние годы привлекает факт достаточно частой ассоциации метаболических нарушений с хроническими профессиональными заболеваниями легких [16, 120]. В то же время малоизученными остаются вопросы производственной обусловленности кардиоваскулярной патологии у рабочих пылевых производств. В современной медицине труда выстраивается система прогнозирования вероятности развития

профессиональных, а также производственно-обусловленных заболеваний на основе инновационных технологий, в связи, с чем применение математического моделирования становится особенно актуальным [81, 130, 165, 291].

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 [282].

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 технологии к снижению риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. Все вышеизложенное явилось предпосылкой для выполнения исследовательской работы в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016 – 2020 гг.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Использование математического моделирования подтверждает, что совокупность действия эндогенных факторов приводит к тому, что результаты воздействия одного и того же экзогенного фактора одинаковой интенсивности у различных индивидуумов могут значительно различаться [261]. Б.А. Кацнельсоном с соавторами убедительно показано наличие индивидуальной реакции организма на одинаковое агрессивное пылевое воздействие [198]. Шпагина Л.Н. сообщает о сочетании комплекса коморбидных хронических неинфекционных заболеваний у подавляющего большинства (95,2%) больных с профессиональной патологией [290].

По данным Кузьминой О.Ю., распространенность метаболического синдрома среди пациентов с профессиональными заболеваниями составляет от 39 до 62%, а СД 2 типа выявляется у 14-15% больных пневмокониозом [120].

Имеются работы, посвященные ассоциации СД 2 типа и профессиональных пылевых бронхитов [16]. В некоторых исследованиях показано, что распространенность ИБС и других проявлений атеросклероза у больных профессиональной патологией значимо выше, чем у лиц без профпатологии, длительно работающих в тех же вредных условиях труда [67, 68, 160]. Существует предположение, что профессиональная патология может служить «маской» общесоматических болезней, что подтверждается результатами анализа массовых профилактических осмотров [25]. Сообщается о влиянии на развитие и скорость прогрессирования профессиональной патологии не только неблагоприятных производственных факторов, но также возрастных, половых, социальных факторов, образа жизни, вредных привычек [117]. В последние годы доказано, что характер развивающейся профессиональной патологии, особенности клинического проявления определяются не только вредными факторами производственной и окружающей среды, но и индивидуальными особенностями организма [219].

В настоящее время огромное внимание уделяется производственной обусловленности сердечно-сосудистой патологии [20]. Особое значение придается изучению индивидуального производственного риска, оценка которого базируется на исследовании процессов взаимодействия производственных и непроизводственных факторов [221]. Именно поэтому особенно актуальной представляется задача выявления и своевременного лечения сопутствующей соматической патологии как существенного элемента управления риском развития профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости.

### **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, асбестообогатительного и огнеупорного производств.

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

### **Практическая значимость**

Предложен перечень факторов производственной среды и соматической патологии работников алюминиевого, огнеупорного и асбестообогатительного 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 асбестообогатительного 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.

### **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 токическое 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.

### **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.); 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 кардиоваскулярных 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 труда и профзаболеваний и кафедры гигиены и профессиональных болезней с курсом физиотерапии, ЛФК и спортивной медицины.

### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации определены дизайном исследования, адекватным выбором методологии с использованием современных методов исследования, достаточным объемом собранной и проанализированной информации, а также подтверждены полученными результатами исследований, выполненных на современном научно-методическом уровне.

### **Апробация работы**

Работа доложена и обсуждена на Ученом совете ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (2016-2019 гг.); 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 журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

## **Объём и структура диссертации**

Работа изложена на 318 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 301 отечественный и 123 иностранных источника, приложения (акты внедрения, патенты).

## **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%.

# ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА (обзор литературных данных)

## 1.1 Математическое моделирование в медицине труда

В современной медицине научное прогнозирование находит все более широкое применение. С точки зрения современной медицинской науки человек, как объект изучения, представляет собой сложнейшую многопараметрическую динамическую систему, которая функционирует в непрерывно изменяющихся условиях окружающей среды [219].

Первопроходцем прогнозирования в России считается великий русский ученый М.В. Ломоносов, который еще в 1761 г. предложил одну из первых демографических моделей [131]. Прогноз в медицине определяют как диагноз будущего [252, 259]. Медицинский прогноз – предсказание вероятного развития и исхода заболевания, основанное на знании закономерностей патологических процессов и течения болезни, а также оценки общего состояния больного и предположительных результатов лечения [298].

Под отрицательным исходом подразумевается ухудшение здоровья, например, смерть, инвалидизация и т.п., под положительным – улучшение здоровья, например, выживаемость, улучшение функционального состояния и т.д. [149, 354, 390]. Значение прогноза определяется основными целями практической медицины – предупреждением заболеваний и лечением больных [212].

В настоящее время имеется тенденция к замене прочно вошедших в медицину субъективно-эмпирических прогнозов на более точные и объективные математические [212]. В основу современного прогнозирования в медицине положено «отражение этиопатогенетической феноменологии болезни или формирование нарушения здоровья» [130]. Причем в медицинских и биологических

науках математический и компьютерный подход сейчас используется все чаще, так как признается наиболее мощным орудием познания [383].

Основным инструментом научного прогнозирования является моделирование, то есть изучение процесса на модели [153].

Процесс построения математической модели называется математическим моделированием [154].

В отношении здоровья человека применение математического моделирования представляют собой синтез подхода структурного моделирования физика и статистического подхода биолога [409]. То есть за основу анализа с использованием моделей принимаются как гипотезы, описывающие современное понимание взаимосвязи между различными процессами и переменными (структура модели), так и интегрированный анализ параметров модели, полученных экспериментальным путем или в результате клинического наблюдения [408]. При этом в отличие от подхода к моделированию в математике и физике, в биологических науках, в том числе в медицине, более распространен описательный эмпирический подход к статистическому анализу, то есть акцент делается не на априорной структуре модели, а на обобщении накопленных наблюдательных данных [130, 409].

Наиболее приближенными к действительности считаются модели, которые феноменологически согласуются с опытными и (или) наблюдаемыми данными. В настоящее время в медико-биологических науках математический и компьютерный подходы признаны самыми мощными орудиями познания [50, 130].

В настоящее время разработаны математические модели для прогнозирования уровня инфекционных и онкологических заболеваний [315, 317, 358, 380]. Апробированы и успешно применяются в клинической практике имитационные математические модели иммунологического ответа на вирусную инфекцию [140, 141, 142]. Описаны математические модели работы системы кровообращения и сердца [26]. С помощью метода математического моделирования с учетом множества механизмов и факторов работы сердечной

мышцы активно изучается функционирование сердечно-сосудистой системы в нормальных и патологических состояниях [28, 385].

Разработаны математические модели для мониторирования глюкозы в сыворотке крови у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [395].

Методы факторно-типологического и кластерного анализа и математического моделирования используются для обоснования и разработки научно-методических подходов к оценке влияния санитарно-гигиенических, социально-экономических факторов, а также образа жизни на состояние здоровья населения трудоспособного возраста [86, 115].

Построение математической модели социально-экономической эффективности дистанционного мониторинга артериального давления признано современным и эффективным подходом к улучшению контроля артериальной гипертензии на популяционном уровне [108].

В современной медицине труда также отчетливо прослеживается тенденция перехода дизайна научных работ от клинических и экспериментальных с последующей обработкой материала стандартными статистическими методами к изучению воздействия различных факторов риска на организм человека при помощи построения математических моделей [76]. Этот подход обусловлен не только экономией финансовых ресурсов и значительным сокращением времени на решение поставленной научной задачи, но также позволяет осуществлять анализ влияния на человеческий организм факторов экологической и производственной среды, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне [124]. Исследователи все чаще обращаются к прогностическим математическим моделям для описания взаимосвязи между показателями здоровья человека и факторами среды обитания [143, 148]. Применение математического моделирования в медицине труда представляется особенно актуальным, поскольку эта наука занимается проблемой определения риска здоровью, то есть вероятностью развития неблагоприятного или негативного эффекта у отдельного индивидуума или группы людей при воздействии определенной дозы или концентрации опасного агента в конкретных обстоятельствах [288].

Основой современной медицины труда считается оценка и управление профессиональным риском [150]. Понятие профессионального риска в медицине труда определяется как риск для жизни и здоровья, связанный с трудовой деятельностью. Кроме риска смерти и травмы в результате острого или хронического действия профессиональных вредностей, профессиональный риск включает в себя вероятность развития профессиональных заболеваний, вызванных воздействием факторов, связанных с профессиональной деятельностью и возникших за период более одного рабочего дня или смены [222]. Особенno важна оценка и управление риском в таких отраслях, как горнорудная, обрабатывающая и строительная, где большинство рабочих мест относятся к вредным и опасным условиям труда [247].

Реакция организма на внешние воздействия зависит как от внутренних (генетические особенности), так и внешних факторов (экологическая ситуация, агрессивное воздействие производственной среды). В связи с этим научное математическое прогнозирование является очень важным разделом медицины труда. Математическое моделирование позволяет построить математическое описание функционирования системы, что создает условия для управления профессиональными рисками с помощью прогнозирования вероятности развития профессиональных заболеваний [150].

Согласно «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» одной из главных стратегических угроз национальной безопасности в экономической сфере признается «прогрессирующая трудонедостаточность» [167]. В этой связи формирование риск-ориентированной модели обеспечения безопасности работников на производстве становится одной из важных задач медицины труда [81].

В настоящее время на основе концепции доказательности в медицине труда выстраивается система прогнозирования вероятности развития профессиональных, а также связанных с работой заболеваний, в том числе методология качественной и количественной оценки причинно-следственных связей нарушения здоровья с работой на производстве [81]. В ФГБНУ «НИИ

медицины труда» на основе современных информационных технологий разработан электронный директорий-справочник, который позволяет проводить расчеты по прогнозированию с учетом уровня вредного фактора, стажа работы, а также пола и возраста работника [222]. В научной работе А.В.Мельцера проведена многофакторная апробация использования моделей профессионального риска, основанная на априорных оценках риска в зависимости от гигиенических факторов, обоснована модель прогнозирования комплексного и комбинированного риска, рассчитанного по данным санитарно-эпидемиологического надзора и гигиенической экспертизы [146].

Риск-ориентированный подход к профилактике профессиональных заболеваний продемонстрирован в научной работе В.Ф. Пфафф, в которой на основании анализа информативности стандартных шкал оценки сердечно-сосудистого риска у работников железнодорожного транспорта разработаны алгоритмы прогнозирования сердечно-сосудистых событий и создана риск-ориентированная модель сбережения здоровья и продления профессионального долголетия [223].

В медицине наиболее часто используются «модели данных», определяемые как «модели, которые не требуют, не используют и не отображают каких-либо гипотез о физических процессах (системах), из которых эти данные получены», существуют также модели систем, которые разрабатываются «на базе физических законов и гипотез о том, как система структурирована и, возможно, о том, как она функционирует» [53]. При этом все модели, построенные с использованием методов математической статистики, относятся к типу «моделей данных» [251, 261, 262].

После разработки математической модели обязательной считается интерпретация полученных результатов и проверка адекватности модели, которая осуществляется с помощью метода верификации (проверка правильности созданного алгоритма на конкретном примере) и валидации (проверка соответствия модели целям и задачам исследования, в том числе проверка пригодности использования модели на практике) [53].

Для построения модели используются вводные данные, которые принято называть входными факторами, при этом выходные переменные обозначаются как выходные факторы. Именно поэтому построение и исследование моделей по входным и выходным факторам называется факторным анализом [219]. В зависимости от количества входных факторов процесс моделирования обозначается как однофакторный, двухфакторный или многофакторный. При изучении любой биологической системы входные факторы подразделяются на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные). Для человека экзогенными факторами являются экологические и производственные условия, то есть «любое физическое, химическое или социальное явление в окружающей среде, воздействующее непосредственно или опосредовано через другие факторы или структуры на органы чувств человека, его рецепторы, ткани или отдельные клетки» [261]. В отличие от экзогенных, эндогенные факторы зависят от генетических, морфологических, биохимических особенностей живого организма, а также его возраста и его состояния в конкретный промежуток времени. Совокупность действия эндогенных факторов приводит к тому, что результат воздействия одного и того же экзогенного фактора одинаковой интенсивности у различных индивидуумов оказывается не одинаковым.

Важной составляющей статистического анализа является процесс моделирования зависимости типа «фактор-отклик» и «доза-эффект». Установление количественных соотношений между факторами позволяет разработать математически обоснованные прогнозы с указанием их точности. В процессе анализа устанавливаются корреляционные связи, когда изменение одной случайной величины приводит к изменению среднего другой случайной величины, такие случайные величины при этом называются коррелированными [97]. Мерой корреляции (зависимости) двух случайных признаков (факторов) служит коэффициент корреляции  $r$ , числовое значение которого всегда менее или равно 1. Чем слабее зависимость, тем ближе к нулю коэффициент корреляции. Корреляционная зависимость может быть прямой, когда значение  $r > 0$ , и обратной, когда  $r < 0$ .

Особенности математического моделирования в медицине определяются тем, что объекты исследования представляют из себя сложные многокомпонентные системы с множеством внутренних связей. Исследование таких объектов отличается сбором значительного числа первичных данных, подлежащих предварительному системному анализу, одним из направлений которого является метод вероятностно-статистического моделирования, направленный на изучение закономерностей функционирования человеческого организма как биологической системы. Наиболее применимы в таких случаях методы многомерного статистического анализа, при помощи которых можно не только систематизировать и обрабатывать данные медицинских исследований, но и выявлять характер и структуру сложных взаимосвязей между компонентами исследуемых многомерных признаков [207]. Использование вероятностно-статистического подхода к процессу обработки и анализа информации позволяет избежать недостатков стандартной статистики и с высокой степенью вероятности разработать прогностические критерии профессионального риска, что отвечает требованиям современной медицинской науки, взявшей курс на внедрение инновационных технологий с целью снижения профессиональной заболеваемости [214].

## **1.2 Производственно-обусловленная патология в медицине труда**

Состояние условий труда предприятий Свердловской области характеризуется большой долей работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов, не отвечающих гигиеническим нормативам. В динамике за 2013-2017 гг. этот показатель колебался в пределах 42,5%-47,6% (в пересчете на общую численность занятого населения Свердловской области), при этом работой во вредных условиях труда занято свыше 1,5 млн. человек [166].

Одной из основных причин возникновения профессиональных заболеваний в настоящее время признается длительное воздействие на работника комплекса производственных факторов, которое воспринимается организмом как хроническая стрессовая ситуация [210]. Это обуславливает преобладание хронического течения различных соматических заболеваний и, в конечном итоге,

полисистемное поражение организма. Отмечается, что сочетанное действие факторов может вызвать как односторонние, так и антагонистические реакции [221].

Ведущими российскими профпатологами показано, что хронические неинфекционные заболевания, причем, с преобладанием мультизологии, выявляются у 95,2% больных профессиональными заболеваниями [290]. Профессиональная патология при этом может служить «маской» общесоматических болезней, что подтверждается результатами анализа массовых профилактических осмотров [25].

К факторам риска развития профессиональной патологии относятся и соматические заболевания, связанные с работой, изучению которых на современном этапе развития медицины труда уделяется большое внимание специалистов. Это заболевания, частота которых в определенной профессиональной группе значительно выше, чем в общей популяции, и достоверно нарастает с увеличением стажа работы в контакте с вредными производственными факторами [74]. Данные заболевания определяют продолжительность и качество жизни работающего населения. Всемирная организация здравоохранения определяет производственно-обусловленные заболевания как состояния, в патогенезе которых трудовой процесс является фактором, усугубляющим патогенетические нарушения, способствующие более раннему развитию, быстрому прогрессированию и более тяжелому течению общих заболеваний [404].

В настоящее время считается, что методической основой обследования индивидуального здоровья, в том числе касающегося индивидуальной устойчивости и чувствительности к тому или иному производственному фактору, должны стать базовые алгоритмы, отличные от традиционного клинического подхода [48].

Кроме того, на развитие и скорость прогрессирования профессиональной и производственно обусловленной патологии оказывают влияние не только

неблагоприятные факторы производственной среды, но также возрастные, половые, социальные факторы, образ жизни, вредные привычки [117].

В последние годы доказано, что характер развивающейся профессиональной патологии, особенности клинического проявления определяются не только вредными факторами производственной и окружающей среды, но и индивидуальными особенностями организма, поэтому при организации мониторинга состояния здоровья лиц, имеющих профессиональный контакт с АПФД, особое внимание следует уделять оценке состояния не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем. А в группу риска развития профессиональной пылевой патологии следует включать работников с начальными признаками гипоксемии, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной систем, включая ожирение [219]. Профессиональному риску высокого уровня по гигиеническим показателям, как правило, соответствует значимая производственная обусловленность нарушений здоровья (от средней до почти полной степени) по большинству медико-биологических показателей [221].

Учитывая значительные экономические потери, связанные с преждевременной смертностью и нарушениям трудоспособности в результате воздействия профессиональных факторов, в настоящее время в международной практике стран – членов ВОЗ профилактика производственно-обусловленных заболеваний приобретает приоритетное значение [221]. Исследованиями российских специалистов в области медицины труда показано, что при оценке индивидуального риска влияние эндогенных (не производственных) факторов следует оценивать в совокупности по крайней мере, с одним из ведущих экзогенных факторов профессионального риска. В качестве чувствительных и доступных для измерения биомаркеров чаще всего используются клинические, функциональные и лабораторные показатели состояния здоровья работающих. В отличие от группового (популяционного) профессионального риска, при котором условия труда изучаются по величине экспозиций (воздействию доз, состоящих из уровня и длительности действия агента), экзогенных или внешних факторов,

оценка индивидуального риска базируется на исследовании процессов взаимодействия производственных и непроизводственных факторов [221].

Лидирующими причинами смертности трудоспособного населения нашей страны остаются заболевания сердечно-сосудистой системы и связанные с ними сосудистые катастрофы. Именно поэтому производственной обусловленности сердечно-сосудистой патологии уделяется огромное внимание [20].

Значимыми факторами риска развития кардиоваскулярной патологии признаны метаболический синдром и отдельные его компоненты: артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена [105]. Сегодня 30 % населения Земли страдают ожирением, не считая тех, кто просто имеет избыточную массу тела [173].

По данным российских исследований, не менее 30 % трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела, а 25 % – ожирение [173]. По мере увеличения числа лиц с избыточным весом и ожирением значительно возрастает среди населения распространенность метаболического синдрома. Среди лиц в возрасте 25-64 лет в среднем 75 % имеют хотя бы один из признаков метаболического синдрома, а почти у 40 % обследованных имеется два и более признаков [158, 232].

Признается, что заболеваемость артериальной гипертензией во всем мире носит характер пандемии [105, 352, 364]. При этом по данным эпидемиологических исследований, сочетание артериальной гипертонии и гиперлипидемии в клинической практике достигает 70 % [65]. В целом, распространенность АГ находится в диапазоне 30-45 % общей популяции, с резким возрастанием по мере старения [236].

Современное понимание патогенеза АГ основано на представлении об АГ как о мультифакторном, полигенном заболевании, возникающем вследствие взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, с возможным изменением ведущей роли того или иного патогенетического механизма с возрастом [105, 238].

Множество существующих на сегодняшний день концепций этиологии и патогенеза АГ не исключают друг друга, а дополняют представления о механизмах развития заболевания. Классические теории, начиная от «нейрогенной», «мембранный», теории оксидативного стресса, атерогенеза, обменных нарушений, воспалительных и иммунологических изменений, нарушенной регуляции со стороны симпатаоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, дополняются представлениями о роли эндотелиальной дисфункции и преждевременного сосудистого старения.

В последние годы огромное внимание российских и зарубежных исследователей привлечено к проблеме артериальной гипертензии на рабочем месте, распространенность которой изучалась в многочисленных исследованиях. Большинство этих исследований касалось так называемой стресс-индуцированной АГ, поскольку прогипертензивный фактор является одним из ведущих в развитии гипертонической болезни у лиц, работающих в условиях хронического производственного стресса [91, 296, 336, 340, 372, 373, 389, 403].

Имеются научные исследования, посвященные прогипертензивному действию производственного шума, вибрации, неблагоприятного микроклимата [38, 49, 70, 94, 110, 111, 112, 121, 217, 278].

Изучено прогипертензивное действие некоторых химических факторов производства, таких как свинец, окись углерода и сероводород, бензол [20, 111, 217]. Опосредованным прогипертензивным эффектом вследствие нарушения легочного газообмена, альвеолярной гипоксии, рефлекторной вазоконстрикции по механизму Эйлера-Лильестранда и последующей функциональной гипертензии в системе легочной артерии обладают производственные фиброгенные аэрозоли [22, 59, 98, 163].

Подробный анализ влияния условий труда на сердечно-сосудистую систему и развитие АГ у работников промышленных предприятий представлен в монографии С.А. Максимова и Г.В. Артамоновой [138].

Наряду с артериальной гипертензией, малоподвижным образом жизни, ожирением и нерациональным питанием важными факторами риска развития

сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений являются нарушения углеводного и липидного обмена. Нарушения углеводного обмена и, в особенности, сахарный диабет 2 типа, на сегодняшний день являются одной из важнейших проблем современной медицины. За последние 30 лет по темпам прироста заболеваемости СД 2 типа приобрел, по мнению экспертов ВОЗ, черты пандемии [287].

Распространенность СД 2 типа в странах Европы и США составляет от 2 до 6% всей популяции. По данным российских исследователей для большинства районов России при активном выявлении с использованием пробы с нагрузкой глюкозой распространенность СД 2 типа составила от 2,5 до 3,8 % обследованной популяции [29]. При этом частота данного заболевания прогрессивно нарастает с возрастом, достигая 8-11 % у лиц старше 60 лет, а в возрасте старше 80 лет составляет более 20 % [63].

Доказано, что уже на ранних стадиях нарушений углеводного обмена наблюдаются признаки системного изменения сосудистого русла, при этом макрососудистые поражения обнаруживаются у 20 % пациентов с нарушенной гликемией натощак, у 40 % больных с нарушением толерантности к глюкозе, а на момент манифестации СД 2 типа 80% больных имеют выраженную патологию сосудов сердца, почек, головного мозга и нижних конечностей [161].

Инсулинорезистентность периферических тканей на сегодняшний день признается главным патогенетическим звеном СД 2 типа, важнейшими последствиями которой являются развитие гиперинсулинемии, дислипидемии, артериальной гипертензии и связанного с ними атеротромбоза. Все эти нарушения могут быть генетически детерминированными, а также усугубляться при наличии ряда факторов риска [29]. Внимание профпатологов в последние годы привлекает факт достаточно частой ассоциации метаболических нарушений с хроническими профессиональными заболеваниями легких. По данным некоторых исследований, распространенность МС среди пациентов с профессиональными заболеваниями составляет от 39 до 62% [121].

Опубликованы работы, посвященные ассоциации СД 2 типа и профессиональных пылевых бронхитов [16]. Некоторые исследования указывают на высокую распространенность нарушений углеводного обмена и, в частности, СД 2 типа (14-15 %) у больных пневмокониозом [121].

Исследованиями российских профпатологов выявлена высокая частота общесоматической, прежде всего кардиоваскулярной, патологии среди лиц, работающих в условиях повышенной запыленности [37, 276].

Данные литературы свидетельствуют, что сочетание бронхолегочной и кардиоваскулярной патологии приводит к взаимному отягощению и во многом изменяет их течение и прогноз, что обусловлено общностью патогенетических механизмов развития заболеваний. Качество и продолжительность жизни данной категории пациентов определяется как профессионально обусловленными изменениями в состоянии здоровья, так и выраженностью сопутствующей патологии [37, 219, 276].

Имеются экспериментальные и клинические работы, свидетельствующие о влиянии метаболических и иммунных нарушений при воздействии углепородной пыли на развитие кардиоваскулярной патологии [77, 102, 151, 255].

В некоторых исследованиях показано, что распространенность ИБС и других проявлений атеросклероза у больных профессиональной патологией значительно выше, чем у лиц без профпатологии, длительно работающих в тех же вредных условиях труда [67, 68, 89, 160].

У шахтеров с профессиональной пылевой патологией авторами выявлены выраженные нарушения липидного обмена, подтвержденные экспериментальными данными [69, 77, 147, 294].

В настоящее время признается, что проблема системного подхода к ранней диагностике пылевых заболеваний легких и прогнозированию их течения является не только пульмонологической, профпатологической, но, и во многом, кардиопульмонологической проблемой [219, 295, 368].

Именно поэтому существенным элементом управления риском профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости является

необходимость выполнения дополнительных медицинских рекомендаций по лечению сопутствующей патологии, которая по сердечно-сосудистой патологии составляет до 30% от общей заболеваемости работников предприятий и входит в перечень медицинских противопоказаний к допуску к работе во вредных и (или) опасных условиях труда.

### **1.3 Прогнозирование развития профессиональной хронической интоксикации фтором**

Среди промышленных предприятий Уральского региона ведущее место занимают металлургические заводы, в частности, крупные предприятия по производству алюминия. По результатам аттестации на алюминиевых заводах более 80% рабочих мест отнесены к вредным условиям труда [2, 211].

Одним из основных неблагоприятных факторов алюминиевого производства являются неорганические соединения фтора, повышенные концентрации которых определяются в воздухе рабочей зоны. Содержание фтористых соединений в основных цехах алюминиевых заводов превышает предельно допустимые концентрации. По совокупности всех неблагоприятных факторов производства условия труда рабочих основных профессий (электролизник и анодчик) оцениваются как соответствующие классам 3.3 и 3.4 [2, 211].

В структуре вновь выявленной профессиональной патологии преобладает хроническая фтористая интоксикация (профессиональный флюороз) [216].

При любом пути поступления в организм неорганических соединений фтора токсический эффект обусловлен резорбтивным действием фтор-иона. Обладая исключительно высокой резорбцией через гистогематические барьеры и являясь одним из микроэлементов метаболизма, фтор способен вызывать многовариантные нарушения обмена, что предполагает политропные эффекты в организме. Первичным звеном в экзотоксикозе от неорганических фторидов является изменение активности внутриклеточных ферментных систем. Токсический фтор-ион способен к образованию комплексных соединений с

кальцием, магнием, железом, цинком, марганцем и медью, активирующими ферменты, участвующие в гликолизе, окислительном цикле Кребса, транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий, в окислении аминокислот и жирных кислот. Токсичность фтора провоцирует поражение многих органов соматической системы, что опосредует политропное влияние его на организм.

К другим значимым последствиям неблагоприятного воздействия соединений фтора следует отнести подавление активности многих ферментных систем, нарушения различных видов обмена, в том числе, липидного и углеводного [82]. Фтор-ион является общепризнанным специфическим ингибитором гликолиза, в особенности анаэробного, тормозя активность энолазы и фосфоэнолпируваткиназы. Имеются экспериментальные исследования, указывающие на более тяжелое (по уровню гликемии) протекание сахарного диабета у крыс, подвергавшихся воздействию фтора, с другой стороны, экспериментальный диабет повышал накопление фтора в костной ткани [348].

Как показывают научные исследования на животных, длительный контакт с повышенными концентрациями фтора может привести к повышению уровня глюкозы крови, нарушенной толерантности к глюкозе и развитию СД 2 типа [325, 414].

Механизм, с помощью которого фтор повышает уровень глюкозы в крови, еще не полностью понятен. Предполагается, что фтор-ион, являясь полиферментным ядом, подавляет активность более 60 ферментов (в том числе подавляет синтез инсулина, ингибирует активность энолазы, отвечающей за процесс гликолиза). Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о прямом ингибирующем влиянии фтора на синтез инсулина в островках Лангерганса поджелудочной железы [79].

В других исследованиях показано, что фтор может оказывать воздействие как на выработку, так и на чувствительность тканей к инсулину [422, 398].

При этом секреция инсулина менее зависит от влияния фтора, чем биосинтез гормона [260]. Считается, что воздействие фтора нарушает толерантность к глюкозе через выраженное снижение уровня инсулина и окислительный стресс, который

способствует повреждению панкреатических  $\beta$ -клеток, лишая их энергии, необходимой для синтеза инсулина [260, 325, 349, 367].

Воздействие фтора проявляется не только в значительном увеличении уровня глюкозы плазмы, но также повышением перекисного окисления липидов в почках и печени, активности печеночных ферментов, снижением содержания гликогена в печени, изменении антиоксидантного статуса [416].

Учитывая, что фториды, включённые в состав микроэлементов организма, действуют на различные ферментные системы, процессы гликолиза, синтез макроэргических соединений, аденилатциклазный комплекс, они опосредованно влияют на нейрогуморальную и эндокринную системы, что со временем может привести к развитию патологического процесса. Названные биохимические изменения могут служить показателями воздействия фторидов на возникновение профессионального флюороза у лиц, занятых в производстве алюминия [216].

В клинике профессиональных заболеваний флюороз – это хроническая интоксикация, развивающаяся в процессе работы при длительном, избыточном поступлении в организм фтора и его соединений, специфическим признаком которой является поражение опорно-двигательного аппарата в виде фтористой остеопатии [211, 218].

Одновременно в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и системы (гепато-билиарная, сердечно-сосудистая, вегетативная, нервная, эндокринная, желудочно-кишечный тракт). Обычно заболевание развивается при стаже работы более 10 лет (в зависимости от концентрации соединений фтора в воздухе рабочей зоны и их растворимости). В настоящее время средний стаж для развития профессионального флюороза составляет 20 лет. Возраст больных колеблется от 34 до 64 лет, в среднем – 49 лет [279]. В настоящее время не вызывает сомнений факт формирования профессиональной фтористой интоксикации при наличии у работающих экспозиции к неорганическим соединениям фтора и имеющейся генетической предрасположенности к заболеваниям опорно-двигательного аппарата [51, 136, 306].

При этом основное внимание уделяется поражению опорно-двигательного аппарата, которое проявляется преимущественно в виде фтористой остеопатии [407, 425].

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 [226, 230].

В настоящее время появились экспериментальные исследования, демонстрирующие различные типы реакции костных клеток на воздействие фтора, которые показали, что остеоциты обладают значительной устойчивостью к высоким концентрациям фтора, диапазон анаболического действия фторидов на остеобласти незначителен, в то время как остеокласты более чувствительны к изменениям дозы фтора [333].

Исследования, проведенные на больших контингентах рабочих, показывают, что начальными признаками хронической фтористой интоксикации является патология опорно-двигательного аппарата. Предельно допустимая концентрация гидрофторида (в пересчете на фтор) в воздухе рабочей зоны производственных помещений составляет  $0,05 \text{ мг}/\text{м}^3$  (максимально-разовая) и  $0,01 \text{ мг}/\text{м}^3$  (среднесменная) [205, 206].

Результаты, полученные при сопоставлении клинических данных с индивидуальной фтористой нагрузкой свидетельствуют, что в группу риска по развитию ХПИСФ входят рабочие со средним стажем 10,5 и более лет и индивидуальной профессиональной фтористой нагрузкой (ИПФН) 67,75 и более грамм. Группой повышенного риска, являются работники со средним стажем 13,7 лет и ИПФН 89,8 грамм и более, при этом длительность профессионального стажа до появления патологических изменений в среднем составляет 15 - 20 и более лет [245]. В то же время при имеющихся уровнях загрязнения воздуха рабочей зоны соединениями фтора профессиональный флюороз у особо чувствительных рабочих может развиться значительно раньше (при стаже работ 6,6 года и более),

при этом наиболее уязвимыми являются работники со стажем работы выше 9,4 года [240].

Диагноз профессионального флюороза устанавливается при наличии патогномоничных для флюороза рентгенологических изменений в трех или более отделах скелета [231, 279]. Изменения других органов и систем рассматриваются лишь как неспецифические признаки заболевания, обусловленные общетоксическим действием фтора.

В то же время появляются научные данные, свидетельствующие о поражении различных органов и систем при профессиональном флюорозе. Неблагоприятные условия алюминиевого производства приводят к значимым изменениям в деятельности сердечно-сосудистой системы в виде гемодинамических нарушений, электрической нестабильности миокарда и нарушений сердечного ритма [123].

Имеются указания на сочетанное поражение органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем у работников, контактирующих с соединениями фтора [100, 281].

Противоречивые данные имеются в литературе об изменении содержания общего холестерина в крови при воздействии фторидов. Некоторые экспериментальные работы указывают на снижение холестерина при воздействии фтористого натрия [125].

В клиническом исследовании Кониковой Г.С. сообщается о разнонаправленном в зависимости от длительности вредного стажа изменении липидного обмена у рабочих электролизного производства [107].

Также противоречивы данные о влиянии факторов алюминиевого производства на развитие коронарного атеросклероза. Так, имеются сообщения о протекторном влиянии фторидов на течение атеросклеротического процесса в организме рабочих [1, 90, 174].

В то же время в исследовании Филимонова С.Н. подчеркивается, что длительное воздействие фторидов способствует развитию атеросклероза коронарных артерий, являющегося морфологической основой ИБС. Между тем в

этой работе констатируется, что влияние фторидов на липидный обмен оказалось необычным: обнаружено значительное нарастание у рабочих уровня антиатерогенной фракции (липопротеидов высокой плотности). Несмотря на этот факт, исследователи зарегистрировали достоверно большую распространенность артериальной гипертензии, ИБС и мультифакторного атеросклероза у металлургов алюминиевого производства с профессиональным флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профпатологии [189, 275, 280].

Экспериментальным путем убедительно показано, что накопление фтора в организме с течением времени приводит к развитию иммунодефицитного состояния, особенностью которого является отсутствие периода адаптации [84, 293].

Несмотря на то, что выведение фтора из организма происходит, главным образом, через почки (до 80%) и велика вероятность повреждения данного органа, публикации, посвященные действию фтора на функцию почек очень разрознены и касаются, в основном, экспериментальных данных. В эксперименте российских исследователей показано, что хроническая фтористая интоксикация сопровождалась развитием полиурии на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации, а также снижения реабсорбционной способности канальцевого аппарата нефона [252]. Теми же авторами установлено, что к концу эксперимента (12 недель) по изучению функции почек в динамике развития флюороза формируется «токсическая почка» и длительное воздействие фторида натрия на организм сопровождается развитием хронической нефропатии на фоне стойких нарушений водно-солевого баланса и необратимых дегенеративно-дистрофических изменений паренхимы почек [254].

Результаты других исследователей указывают на вероятность серьезного нарушения функции печени и почек у подвергшихся воздействию птиц [366].

Действие фторидов на функцию почек в клинических исследованиях отражено в единичных работах. По мнению некоторых ученых фторид является нефротоксическим веществом и ингибирование кислотных фосфатаз в афферентных артериолах и клубочках может быть почечной мишенью нефротоксичности фтора [391].

Основное количество публикаций о воздействии на почки относится к использованию фторированной питьевой воды и свидетельствует о том, что потребление неорганического фторида может вызвать значительное нефротоксическое действие на проксимальные извитые каналы почек [323]. В других работах сообщается о статистически значимом снижении клиренса креатинина и некоторых структурных аномалиях в почках [419].

В работе Ядыкиной Т.К. с соавт. показано развитие прогрессирующих необратимых изменений почечных функций в условиях экспериментальной длительной фтористой нагрузки [300]. К. М. Anjum с соавторами на основании изучения уровня мочевой кислоты, как маркера функционального состояния почек, показали наличие взаимосвязи повышенных концентраций фторидов и развития хронической болезни почек [366].

Роль мочевой кислоты активно изучается в настоящее время не только в качестве маркера повреждения почек, но также в патогенезе, диагностике и стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [406]. Известно, что мочевая кислота представляет собой конечный продукт метаболизма пуринов и 70 % ее экскретируется почками вместе с мочой [337]. Поскольку ключевым ферментом в ее метаболизме является ксантинооксидаза, которая связана с образованием кислородных радикалов и реализуемым таким образом окислительным стрессом, дискутируется прогностическое значение мочевой кислоты при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как АГ, ИБС, цереброваскулярная патология, хроническая сердечная недостаточность [213, 376].

Кроме того, ранее было проведено исследование, в котором найдена значимая связь уровня мочевой кислоты с фракцией выброса и индексом конечного диастолического объема левого желудочка, а также значимую связь повышенного уровня мочевой кислоты с сердечно-сосудистой смертностью пациентов с хронической сердечной недостаточностью [405].

Повышению уровня мочевой кислоты также могут способствовать гиперинсулинемия и инсулинерезистентность при ожирении в связи с тем, что

инсулин увеличивает реабсорбцию натрия, а это, в свою очередь, повышает реабсорбцию мочевой кислоты. Кроме того, к повышению мочевой кислоты приводят заболевания почек и патогенетически связанное с ними снижение скорости клубочковой фильтрации [370].

В масштабном исследовании ARIC, включавшем 15382 пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, убедительно показано, что мочевая кислота является также независимым предиктором развития фибрилляции предсердий [313].

Прогнозирование вероятности развития профессиональной хронической фтористой интоксикации в зависимости от расчетной величины суммарной дозы фтора, полученной за весь период производственного контакта, впервые было предпринято С.В. Щербаковым [291]. Построение математической зависимости с использованием логистической регрессии между суммарной дозой токсического вещества и вероятностью возникновения ХПИСФ было научно обосновано и предложено для практического использования [292]. Предложенная методика также применялась для комплексной оценки риска нанесения ущерба здоровью работников алюминиевой промышленности [175].

В дальнейшем проводилась оценка риска развития ХПИСФ по прогнозной модели на основе расчета индивидуальной профессиональной фтористой нагрузки и сопоставлении прогнозных данных с патогномоничными для профессионального флюороза рентгенологическими изменениями. Показано, что прогноз развития ХПИСФ на основе расчета ИПФН согласуется с клиническими проявлениями токсического действия фтора [273].

Математический анализ, основанный на модели поверхности отклика, использовался Б.А. Кацнельсоном с соавторами для экспериментальной оценки комбинированной токсичности фторидов и постоянного магнитного поля [165].

Вероятностные зависимости в виде кривой логистического типа между дозой фтора, попадающей ингаляционным путем в организм рабочих основных профессий алюминиевого производства, и заболеваемостью профессиональным флюорозом, описана в работе И.П. Данилова [60]. Способ диагностики профессионального флюороза на ранней доклинической стадии с использованием

двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии и применением методов математического моделирования разработан О.Л. Лахманом с соавторами [211].

С помощью методов многомерного статистического анализа из 37 симптомов, описывающих состояние опорно-двигательного аппарата и метаболического обмена, обоснованы информативные показатели для диагностики начальной формы профессионального флюороза. Обращает на себя внимание, что в результате анализа не выявлено отдельных высокоспецифичных клинических симптомов раннего развития данного заболевания, подчеркивается необходимость учета совокупности рентгенологических и клинических параметров, что предполагает персонализированный подход в каждом конкретном случае.

Недостаточное развитие системы профилактики ХПИСФ в настоящее время по-прежнему определяется отсутствием высоко информативных методов оценки комплекса биологических маркеров повреждения организма фтором и его соединениями [60]. Именно системность поражения тканей и органов обуславливает актуальность применения математического моделирования как современного и перспективного способа, позволяющего учитывать широкий спектр факторов, ассоциированных с неблагоприятным воздействием алюминиевого производства для разработки системы профилактики риска развития профессионального флюороза.

Это диктует необходимость продолжения поиска факторов, ассоциированных с признаками профессиональной патологии, для расширения возможности воздействия на них и определения основных направлений профилактических мероприятий.

## 1.4 Прогнозирование вероятности развития профессионального легочного фиброза

Заболевания органов дыхания относятся к одной из главных проблем современной профпатологической клиники, составляя более пятой части всех профзаболеваний [3, 196]. При этом поражения легких, вызываемые воздействием промышленных аэрозолей, занимают второе место по распространенности в структуре профессиональных болезней, приводя к значительным социально-экономическим потерям, связанным со снижением и утратой трудоспособности работающих [155, 216, 219].

Это обусловлено как недостаточным контролем экспозиции производственной пыли в неблагоприятных условиях труда, так и поздней диагностикой заболеваний в связи с длительным латентным течением.

По современной классификации пневмокониозы относятся к группе интерстициальных заболеваний легких с известной этиологией (от вдыхания неорганических веществ из окружающей среды) [211, 309].

Пневмокониозы составляют значительную часть всех интерстициальных заболеваний легких, от 4% до 18% диагностированных ранее и от 13% до 19% новых случаев, согласно European Registries - Thomeer MJ, и встречаются чаще, чем интерстициальные заболевания, вызванные патологией соединительной ткани, лекарствами, облучением и ваккулитами, вместе взятыми [387].

По данным разных авторов, пневмокониозом заболевает от 26,6 до 53% рабочих различных «пылевых профессий» [219].

Согласно результатам анализа и систематического поиска англоязычной литературы, в электронной базе PubMed в период с 1980 по 2016 год пневмокониозы занимают третье место по распространенности среди профессиональных заболеваний после хронической обструктивной болезни легких и мезотелиомы [32].

Пылевые заболевания легких характеризуются необратимостью течения, приводят к потере трудоспособности, сокращают срок жизни больных [42, 219]. Промышленные пыли представляют собой аэрозоли, являющиеся одним из

наиболее распространенных вредных факторов производственного процесса, обладающими доказанной способностью вызывать необратимый легочный фиброз, прогрессирующий с различной скоростью [308, 303, 318, 328, 339, 374, 377, 378, 382, 392, 420].

Самый большой вред здоровью наносят взвешенные в воздухе твердые частицы, которые попадают через дыхательные пути в легкие, а наиболее мелкие частицы способны проникать в кровеносное русло. В связи с этим нарушается работа не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой систем, что обусловлено действием окислительного стресса, нарушения электрической активности сердца с последующим возникновением системного воспалительного процесса, приводящего к эндотелиальной дисфункции, повышению артериального давления, нарушению ритма сердца и изменению процессов коагуляции крови [219].

Наиболее распространенные в промышленности пыли, не имеющие токсического действия, но в тоже время оказывающие комплексное неблагоприятное воздействие на организм, принято называть аэрозолями преимущественно фиброгенного действия (АПФД). При воздействии АПФД на работника возможно развитие пневмокониозов, что обусловлено присутствующими в составе пыли нерастворимыми частицами диоксида кремния, силикатов, минеральных волокон, которые при вдыхании способны длительно задерживаться и накапливаться в органах дыхания в количествах, способствующих запуску патологического процесса [219].

Механизмы развития легочного фиброза в течение многих десятилетий изучаются российскими и зарубежными исследователями. Процесс фиброгенеза в ответ на повреждение реализуется путем сложных клеточных взаимодействий, при которых имеют значение определенные молекулярные пути [401].

В основе патологического процесса в легких лежит длительная задержка в них пылевых частиц на фоне недостаточной эффективности механизмов самоочищения дыхательных путей, при этом неодинаковая эффективность самоочищения в значительной степени объясняет различную восприимчивость, благодаря которой в одинаковых условиях экспозиции заболевание у разных

индивидуумов развивается в различные сроки [198]. По мнению авторов этой работы в патогенезе пневмокониоза и, в частности, силикоза играет важную роль клеточная коопeração макрофаг-фибробласт-лейкоцит, которая запускает процесс избыточной активации иммунной системы: развивается хроническое воспаление с иммунным компонентом, обусловленное иммуномодулирующим действием кварца на иммунную систему. Кроме того, убедительно показано наличие индивидуальной реакции организма на одинаковое агрессивное пылевое воздействие, что может быть связано с влиянием регулирующих систем организма, в частности с преобладанием симпатотонических или парасимпатотонических воздействий вегетативной нервной системы и от соотношения между про- и противовоспалительными гормонами коры надпочечников.

По данным Б.Т. Величковского все разнообразие патологических изменений, вызываемых фиброгенной пылью, обусловлено негативным воздействием на фагоцитирующие пыль альвеолярные макрофаги и нейтрофилы. Благодаря активации фагоцитов пылевыми частицами стимулируется длительное, избыточное образование в легких активных форм кислорода и оксида азота, то есть развивается состояние оксидативного стресса. В кониофаге (фагоците, поглотившем пылевую частицу) формируется энергодефицитное состояние – внутриклеточная гипоксия. Повреждение клеточных мембран и гибель кониофагов приводит к развитию асептического воспаления. Альвеолярные макрофаги стимулируют производство коллагена фибробластами и синтез большого количества цитокинов. Многочисленные медиаторы, выделяемые альвеолярными макрофагами, участвуют в индукции воспалительного процесса и последующего развития фиброза легких.

Также существуют доказательства повреждения и извращенной реакции иммунной системы в развитии пылевых заболеваний органов дыхания. Хроническое поступление в органы дыхания фиброгенной пыли способствует нарушению липидного обмена, происходят глубокие изменения метаболизма липидов и накопление их в легких. Содержание всех липидных фракций (общие

липиды, холестерин, триглицериды, липопротеиды) увеличивается параллельно нарастанию веса легочной ткани [39, 42].

Следует констатировать, что современные представления о сущности пылевой патологии органов дыхания сложились в основном на фоне изучения ее экспериментальными методами исследований [228]. В работах В.В. Разумова большое значение придается феномену эпителиально-мезенхимальной трансформации в морфогенезе пневмокониозов. Клинико-морфологическими исследованиями группы новокузнецких ученых показано, что атрофическая бронхопатия в сочетании с признаками поражения сосудов малого круга кровообращения может служить маркером начальных проявлений кониотического процесса, при этом пневмокониоз рассматривается как общепатологическая проблема межтканевых и межклеточных взаимодействий [195, 228].

В последние годы причины пылевого фиброза активно исследуются на молекулярном уровне изучаются состояние клеточных рецепторов, сигнальных путей, экспрессии одних генов и репрессии других. Несмотря на многочисленные исследования, выполненные по проблеме в различных странах мира, полностью механизм действия пылевых частиц на организм человека неизвестен до настоящего времени, и триггер перехода клеточных фаз к склерозу остается неуловимым [195, 219, 228, 297, 299, 342, 356, 375, 379, 381].

В настоящее время не вызывает сомнений, что для развития пылевой патологии органов дыхания необходимо присутствие в легких критической массы пыли и определенный стаж работы в запыленных условиях [40, 41, 193].

Состояние длительного избыточного образования активных форм кислорода получило название оксидативного или окислительного стресса, который считается центральным звеном в развитии пылевой патологии и играет главную роль в патогенезе интерстициальных заболеваний легких. При поступлении пыли в организм человека оксидативный стресс происходит раньше, чем развиваются силикоз, асбестоз и другие пылевые заболевания органов дыхания [219].

По современным представлениям, молекулярные механизмы пылевой патологии, главным образом, связаны с железом, входящим в уголь, кварц и асбест. В основе процесса лежит электростатическое связывание, которое обусловлено неравномерным распределением электронной плотности на поверхности излома, создающим суммарный заряд частицы. Показано, что чем выше дзета-потенциал пылинки, тем больше ее способность активировать фагоциты. Причем, участки электростатического связывания на поверхности клетки, которые представлены фосфолипидами клеточных мембран, универсальны для всех видов пыли [219].

Для кремнийсодержащей пыли характерен особый тип взаимодействия. Под влиянием водяных паров, содержащихся в воздухе, происходит гидратация поверхности кремнезема и на ней возникают силанольные группы, способные к образованию водородных связей, вследствие этого связывание происходит с помощью белковых компонентов клеточной мембраны (клеточных рецепторов). Для пыли кремнезема характерны быстрая активация фагоцитов, высокая цитотоксичность и фиброгенность, которыми обусловлена особая иммуновоспалительная реакция в виде образования гранулем [219]. Кроме того, скорость и сила активации фагоцитов пылевыми частицами определяется реакцией трансформации активных форм кислорода и азота, образованных фагоцитами, в гидроксильный радикал. Эта реакция происходит на каталитических центрах пограничного слоя частицы, содержащих ионы железа или других переходных металлов. По наличию в пограничном слое пылевой частицы ионов металлов с переходной валентностью все аэрозоли делятся на обладающие и не обладающие каталитической активностью. К пыли первого рода относятся волокна асбеста. Кремнекислородный скелет минерала активирует фагоциты и генерацию ими активных форм кислорода и азота, а на поверхности асбестового волокна ионы  $Fe^{2+}$  превращают их в гидроксильные радикалы, которые «запускают» перекисное окисление липидов клеточных мембран, окисляют ДНК, вызывая мутации хромосом [219].

В отличие от асбестового волокна, где ионы железа представляют собой обязательный структурный компонент, поверхность кварца содержит минимальное количество ионов железа, что определяет неодинаковую скорость каталитических реакций на поверхности данного вида пыли. Поэтому профиль продуктов радикального окисления, накапливающихся в суспензии фагоцитов, активированных пылью кварца и асбеста, различен. В активированных асбестом макрофагах не определяется пероксид водорода, так как каталитические центры на поверхности волокна полностью трансформируют его в гидроксильный радикал. В то время как для активированных кварцем фагоцитов характерно накопление пероксида водорода. Таким образом, действие пыли кварца на организм обусловлено в основном супероксидным анион-радикалом и пероксидом водорода. А влияние волокон асбеста связано с гидроксильными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов клеточных мембран. В то же время при воздействии обоих видов пыли происходит ускоренное расходование энергетических ресурсов клетки – аденоинтрифосфата. Следствием энергодефицитного состояния является повреждение митохондрий, которые сами становятся источником генерации большого количества супероксидного анион-радикала. В результате в клетке формируется новый очаг образования активных форм кислорода. Таким образом, фагоцит все более активно производит средства своей бактерицидной защиты - свободные радикалы. Однако, если для микробного, вирусного или грибкового возбудителя они губительны, то пылевая частица к ним не чувствительна и эволюционно выработанный стандартный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов становится опасен не только для самой клетки, но и для окружающих тканей [219, 338].

При фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли механизм гибели кониофага иной, однако гибель кониофага может произойти под влиянием любых практически нерастворимых пылевых частиц. Разница заключается в различных уровнях запыленности воздуха и длительности пребывания в запыленной атмосфере [40].

Развитие патологического процесса при воздействии пылевых частиц на легочную ткань сопровождается перестройкой клеточных структур легочной ткани, изменением клеточного состава бронхоальвеолярного секрета, изменением иммунной реактивности [132, 133].

В то же время существуют исследования, свидетельствующие в пользу наличия системного характера ответной реакции организма на длительное воздействие промышленной пыли, подтвержденное регистрацией морфологических изменений в различных органах [193]. Имеются экспериментальные работы, указывающие на повреждение печени, почек, сердца, сосудов, а также нарушение различных метаболических процессов в организме [274, 289, 334, 350, 412, 423].

В экспериментальных работах показано, что пыль двуокиси кремния вызывает изменение состава мембранных фосфолипидов, уменьшая количество фосфолипидов с ненасыщенными жирными кислотами, что приводит к нарушению проницаемости мембран, изменению активности липидозависимых ферментов и, как следствие, нарушению обменных процессов в клетке [219]. Гибель кониофагов приводит к развитию асептического воспаления, в становлении которого участвуют как продукты активации фагоцита, так и продукты его распада, резко увеличивается синтез провоспалительных медиаторов [113, 183, 322].

Хроническое поступление в органы дыхания фиброгенной пыли, и последующее развитие системного воспаления способствует существенному нарушению липидного обмена. В эксперименте установлено, что при силикозе происходят глубокие изменения метаболизма липидов и накопление их в легких, что, вероятно, связано с усилением липопексической функции легких в период формирования фиброза. Содержание всех липидных фракций увеличивается параллельно нарастанию веса легочной ткани. В период выраженного пневмофиброза в легких преимущественно накапливаются нейтральные липиды, снижается доля фосфолипидов, продолжает расти уровень свободных жирных кислот. В крови лиц, длительно контактирующих с кварцевой пылью, с

«подозрением» на силикоз и больных силикозом наблюдается повышение содержания липидов [219].

В возникновении пневмокониозов имеет значение наследственный фактор. Как гиперчувствительность, так и устойчивость к действию различных видов фиброгенной пыли определяется разными генами HLA-системы [43, 219, 321, 326, 384, 413].

Доказано достоверное повышение уровней нейтрофильной эластазы и наличие дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз» на уровне металлопротеиназ и их ингибитора [43, 116, 199, 277, 413].

Интенсивность воспаления в легочной ткани и выраженность цитотоксического эффекта при пылевых заболеваниях обусловлена выработкой активированными макрофагами большого количества цитокинов (интерлейкинов, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) [118, 181, 201, 277, 329, 331, 332].

По современным представлениям кремнезем считается наименее регулируемым агентом из всех пылевых факторов производства, поскольку при его обработке на поверхности свежих изломов образуются химически активные частицы, при этом из всех форм кремнезема наиболее патогенными признаны кварц, кристобалит, тридимит и стишовит [338].

Даже при отсутствии клинически выраженного силикоза воздействие пыли кремнезема увеличивает риск развития туберкулеза на протяжении всей жизни [310, 394]. Кроме того, воздействие кремнезема увеличивает риск развития хронической почечной недостаточности и аутоиммунных заболеваний, таких как склеродермия, ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера [351].

Особенности возникающего кониотического фиброза легочной ткани во многом определяются иммунологическими механизмами, задействованными в развитии пылевой патологии [5, 284].

Длительный производственный контакт с пылью асбеста приводит к формированию асбестообусловленных заболеваний, основными из которых являются асбестоз и хронический пылевой бронхит [36, 396].

В результате многолетних исследований методами аналитической эпидемиологии с учетом вероятностных характеристик загрязнения воздуха рабочей зоны была исследована зависимость «доза – эффект», выявлены количественные связи в развитии асбестообусловленных заболеваний [80]. На основании результатов проведенных исследований показатель кумулятивной экспозиции был дополнен коэффициентом  $Q$ , учитывающим объем легочной вентиляции за смену в зависимости от тяжести выполняемой работы (тяжелый физический труд, труд средней тяжести, легкий труд) [170].

Таким образом, был введен показатель пылевой нагрузки, которая является суммарной экспозиционной дозой, накопленной за все годы профессионального контакта с пылью. Этот показатель, по мнению отечественных исследователей, наиболее полно отражает характер действия на организм пылевых аэрозолей, обладающих длительным скрытым (латентным) периодом развития пневмокониозов [73, 80].

Использование показателя пылевой нагрузки становится еще более информативным в связи с предпринятым в России официальным переходом с 1998 г. нормирования концентрации пылевых аэрозолей от максимально-разовых к среднесменным [54, 55].

Используя анализ дозо-эффективной зависимости с помощью показателя пылевой нагрузки, Л.Т. Еловская в 1995 г. впервые сформулировала представление о существовании критических величин пылевых нагрузок (величин экспозиционных доз на органы дыхания). Автором было показано, что лица с ПН, равной 100 граммам, должны относиться к группе наивысшего риска, с ПН в пределах от 50 до 100 граммов – к группе высокого риска [73].

В исследованиях Т.Б. Бурмистровой также убедительно продемонстрировано наличие отчетливой дозо-эффективной зависимости на основе анализа данных массовых медицинских осмотров рабочих, имеющих производственный контакт с пылью хризотил-асбеста и подобранных с учетом условий их труда и углубленных клинико-рентгенологических характеристик [36]. Исследования последних лет с использованием корреляционного анализа

позволили выделить три группы риска по критериям воздействия волокон хризотилсодержащей пыли на органы дыхания: по развитию профессионального бронхита, хризотилового асбестоза и «подозрения» на асбестоз (группа 0 – 1). При этом среди групп риска по развитию хризотилового асбестоза и бронхита получена четкая взаимосвязь частоты отдельных признаков воздействия хризотилсодержащей пыли, появляющихся при пылевой нагрузке, близкой к 50 граммам [197]. С использованием показателя ПН проводилась оценка рисков смерти от всех причин у рабочих, занятых на добыче и обогащении асбестовых месторождений Сибири [188].

В настоящее время стало очевидно, что характер развивающейся патологии бронхов и легких, клиническое течение и осложнения определяются не только пылевыми нагрузками, составом промышленных аэрозолей, их агрессивностью, но также индивидуальными особенностями организма, которые могут вести к повышенной устойчивости или предрасположенности и могут быть обусловлены рядом причин: различиями в протекании биохимических реакций, в механизмах регуляции физиологических систем, гуморально-эндокринных факторах, в иммунореактивности организма. Особенno значителен диапазон активности протекания биохимических процессов, совокупность которых характеризуют термином «биохимический статус», в основе которого лежит генетический биохимический полиморфизм по биохимическим, иммунологическим, физиологическим признакам [117].

Использование современных лабораторных методов существенно расширяет подходы к изучению патогенетических механизмов развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, способствует разработке и внедрению биомаркёров индивидуальной восприимчивости или устойчивости к воздействию производственных факторов, а внедрение в практику медицины труда новейших информационных технологий позволит разработать эффективные методы прогнозирования вероятности развития профессиональных заболеваний [117, 119, 424].

В клинике медицины труда для прогнозирования вероятности развития профессиональных заболеваний органов дыхания все чаще находит применение математическое моделирование, поскольку реабилитация уже сформировавшейся бронхолегочной патологии требует значительных финансовых затрат и зачастую малоэффективна. Вопросам моделирования с целью составления прогноза развития профессиональных заболеваний уделено значительное внимание в Национальном руководстве по профессиональным заболеваниям органов дыхания [119].

Опубликованы работы российских исследователей, посвященные разработке системного подхода к диагностике и прогнозированию пылевых заболеваний легких, учитывающего максимально широкий комплекс генетических, клинических, инструментальных и лабораторных факторов. По результатам эпидемиологического анализа производственно обусловленных заболеваний проведено эволюционное математическое моделирование зависимости экспозиция-стаж-ответ с оценкой параметров зависимостей от уровня экспозиции производственного фактора и стажа работы [208].

Комплексное изучение факторов риска, особенностей экспозиции и маркеров развития патологии органов дыхания с использованием построения логистической регрессионной модели выполнено Алексеевым В.Б. с соавторами у работников современного титаномагниевого производства [187].

На основе материалов периодических медицинских осмотров шахтеров-угольщиков Ростовской области разработана модель оценки апостериорного профессионального риска, позволяющая оценивать характер и динамику развития профессиональной заболеваемости работников различных профессиональных групп [109].

Прогностическая модель с использованием дискриминантного анализа разработана С.А. Бабановым и Д.С. Будаш с целью комплексной оценки профессионального риска, иммунологического профиля, факторов роста, ранней диагностики и прогнозирования течения профессиональных заболеваний органов дыхания у лиц, контактирующих с фиброгенными аэрозолями. В исследовании

Будаш Д.С. предлагается подход к прогнозированию пылевых заболеваний легких с использованием математической модели на основе комплексного анализа соотношения клинических, функциональных и иммунологических биомаркеров, при этом особое внимание уделяется ассоциации пылевого стажа, показателей функции внешнего дыхания, сонографического исследования сердца и уровня некоторых цитокинов [18, 21, 34].

В работе О.А. Морозовой на основе изучения комплексного влияние производственных условий, клинических особенностей течения силикоза и генетических факторов разработана система прогнозирования исходов и выживаемости у работников черной металлургии, а также предложены алгоритмы ранней диагностики и прогноза исходов у больных с различным течением пневмокониоза, включающие в себя стаж работы в условиях высокой концентрации двуокиси кремния в воздухе, информативные генетические факторы предрасположенности к заболеванию [157].

В работе А.М. Егоровой представлено клинико-гигиеническое обоснование системы управления профессиональным риском для здоровья рабочих горячих цехов металлургического производства, в котором на основании определения профессиональных и стажевых групп риска предложена прогнозная оценка развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний [72].

Методы математического моделирования с использованием методики интегральных балльных оценок вклада производственных и непроизводственных факторов риска применяются в работе З.Ф. Гимаевой для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний и научного обоснования системы многофакторной профилактики кардиоваскулярного риска у работников химических производств [56].

Комплексной оценке совокупного влияния эндокринной, иммунной систем, окислительно-метаболических процессов при воздействии пылевого фактора для оценки риска развития профессиональных заболеваний легких у лиц пылеопасных производств посвящена работа Л.А. Андриенко [10].

Таким образом, в современной медицине труда вопросам прогнозирования возможного ущерба здоровью, в том числе развития профессиональных заболеваний органов дыхания, уделяется особое внимание. В связи с этим представляется актуальным создание прогнозных моделей определения вероятности развития профессиональных заболеваний с использованием современных информационных технологий для профилактики формирования патологического процесса на ранних этапах развития и предотвращения прогрессирования заболеваний, а также сохранения профессиональной трудоспособности.

## **1.5 Ведущие факторы профессионального риска у рабочих алюминиевого, огнеупорного и абестообогатительного производств**

### **1.5.1 Ведущие факторы профессионального риска при электролитическом получении алюминия**

Российская алюминиевая промышленность – сложное многоэтапное производство, включающее в себя добычу руд, получение глинозема, фторсолей, анодной массы или предварительно обожженных анодов, непосредственно электролиз алюминия, получение чистого алюминия, либо сплавов на его основе, сопутствующих веществ и разнообразных изделий. С гигиенических позиций одним из наиболее массовых и неблагоприятных технологических процессов алюминиевой промышленности является электролиз алюминия – высокотемпературный ( $\sim 960^0\text{C}$ ), процесс электролитического разложения глинозема ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) в расплаве электролита ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ), содержащем различные солевые добавки ( $\text{AlF}_3$ ,  $\text{NaF}$  и др.), протекающий при действии постоянного тока [145].

Действующий алюминиевый электролизер представляет собой неглубокую шахту (ванну) заполненную электролитом, в который опущен анод из угольной массы. Катодом служит угольное дно, называемое подиной, на котором собственно и происходит выделение металла в работающем электролизере. К

аноду и подине (катоду) подвешены токоподводящие шины. Над расплавом на границе с воздухом образуется корка застывшего электролита [172].

Эксплуатируемые алюминиевые электролизеры условно можно разделить на три поколения: с самообжигающимся анодом (СА) и боковым токоподводом (БТ) – максимальная сила тока 100 кА; с самообжигающимся анодом и верхним токоподводом (ВТ) – максимальная сила тока 175 кА; с предварительно обожженным анодом – максимальная сила тока 500 кА.

Корпуса Уральских алюминиевых заводов (Уральский и Богословский алюминиевые заводы – УАЗ и БАЗ) включали серии расположенных 4 ряда электролизных ванн малой мощности (сила тока 73-95 кА) с самообжигающимися анодами и боковым токоподводом (СА БТ), и расположенных в 2 ряда электролизеров с силой тока 165кА с предварительно обожженными анодами (ОА). Обслуживание серии электролизеров заключается в регламентировано-поточной обработке электролизных ванн, которая заключается в разрушении электролитной корки, образующейся на поверхности электролита для добавления новых порций сырья (глинозема) и необходимых добавок (фтористых солей и др.); периодической замене отработавших анодов на новые. В интервалах между технологическими обработками проводится контроль технологического процесса. Основными профессиями, занятыми электролитическим получением алюминия, являются электролизники расплавленных солей, анодчики и машинисты электромостовых кранов. Рабочие вспомогательных профессий (электромонтеры, слесари по ремонту оборудования) до 76,3% рабочей смены проводят у расположенного в цехе оборудования и подвергаются воздействию тех же факторов профессионального риска, что и рабочие основных профессий, при этом отличаются только уровнями экспозиции [145].

В электролизных цехах алюминиевого производства рабочие подвергаются воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов: неорганических соединений фтора и фтористоводородной кислоты, полициклических ароматических углеводородов, в том числе бенз(а)пирена, пыли сложного химического состава, вредных газов (оксид углерода, сернистый газ),

неблагоприятного микроклимата, шума, вибрации, постоянного электромагнитного поля, а также физического и психоэмоционального перенапряжения [145, 272].

Фтористые соединения присутствуют в воздухе рабочей зоны в виде газообразного фтористого водорода и аэрозолей солей фтористоводородной кислоты [291].

При эксплуатации электролизеров Уральского и Богословского алюминиевых заводов разовые концентрации фтористых соединений в воздухе рабочей зоны в межоперационный период и при выполнении технологических операций, как правило, были на уровне или превышали установленные ПДК.

Наиболее высокие уровни воздействия регистрировались в воздухе рабочей зоны при эксплуатации электролизеров с самообжигающимися анодами, особенно при использовании в качестве сырья фторированного глинозема. В зависимости от этапа технологического процесса, разовые концентрации гидрофторида (ПДК<sub>Мр</sub> - 0,5 мг/м<sup>3</sup>) были в пределах 0,48-6,31 мг/м<sup>3</sup> при использовании чистого глинозема и 0,96-14,86 мг/м<sup>3</sup> – при использовании фторированного, превышения ПДК составили до 12,6 и до 29,7 раз, соответственно. Разовые концентрации фторида натрия в первом случае превышали соответствующую ПДК (1,0 мг/м<sup>3</sup>) до 6,1 раз и регистрировались в пределах 0,16-6,13 мг/м<sup>3</sup>; во втором – до 10,1 раз, находясь в интервале 0,22-10,1 мг/м<sup>3</sup>.

Среднесменные концентрации гидрофторида (ПДК<sub>сс</sub>-0,1 мг/м<sup>3</sup>) регистрировали на уровне 1,44-2,14 мг/м<sup>3</sup> при использовании чистого глинозема и 3,92-5,09 мг/м<sup>3</sup> – фторированного, кратность превышения среднесменной концентрации гидрофторида достигла, соответственно, 14,4-21,4 раза (класс условий труда 3.3 и 3.4) и 39,2-50,9 раз (класс условий труда 3.4). Среднесменные концентрации фторида натрия в первом случае регистрировались в пределах 1,23-2,04 мг/м<sup>3</sup>; во втором - 2,47 – 3,11 мг/м<sup>3</sup>, кратность превышения соответствующей ПДК составила 6,2 – 10,2 раз (класс условий труда 3.2 и 3.3) при использовании чистого глинозема и в 12,7-15,6 раз (класс условий труда 3.3 и 3.4) при использовании фторированного глинозема.

При эксплуатации электролизеров с обожженными анодами, в зависимости от этапа технологического процесса, разовые концентрации гидрофторида регистрировались на уровне 0,01–1,45 мг/м<sup>3</sup> (превышение ПДК до 2,9 раз), фторида натрия - на уровне 0,07-3,25 мг/м<sup>3</sup>(превышение ПДК до 3,2 раз). Среднесменные концентрации гидрофторида регистрировались на уровне 0,07-1,03мг/м<sup>3</sup>, превышая ПДК до 10,3 раз, среднесменные концентрации фторида натрия – на уровне 0,3-1,88 мг/м<sup>3</sup>, превышая ПДК до 9,4 раз. По содержанию фтористых солей в воздухе рабочей зоны условия труда работающих основных профессий при эксплуатации электролизеров с обожженными анодами соответствовали 3 классу 2 степени вредности [145, 240, 270, 273].

Так как электролизеры работают на постоянном токе, они являются источником образования постоянного магнитного поля (ПМП), уровни которого при эксплуатации электролизеров СА БТ (73–95 кА) находились в интервале 5,3–15,7 мТл, а при эксплуатации электролизеров ОА (165кА) - в пределах 4,4-16,6 мТл. Результаты измерений свидетельствуют о наличии в электролизных корпусах зон различной напряженности ПМП. Полученные данные свидетельствуют, что условия труда по показателю «электромагнитные поля» относятся к 3 классу первой степени вредности [246, 271, 272].

Метеорологические условия в электролизных корпусах крайне неблагоприятны. При обслуживании электролизеров рабочие подвергаются воздействию теплового излучения интенсивностью от 300 до 1200 Вт/м<sup>2</sup>. При этом, несмотря на значительное тепловыделение, в холодный период года в электролизных цехах регистрируется низкая температура и повышенная подвижность воздуха. Кроме того, зимой после прекращения производственной операции рабочие подвергаются воздействию резких перепадов температуры воздуха амплитудой в 28-30°C от интенсивного лучистого тепла до резко охлаждающего микроклимата. В то же время летом на рабочих местах при обслуживании электролизеров температура воздуха часто превышает 30°C при температурном перепаде около 15-19°C [145].

Большая часть трудовых операций при производстве алюминия требует значительных физических усилий, выполняемых в довольно быстром темпе циклами по 15-20 минут. Как основные, так и вспомогательные операции, в течение 50- 70% рабочего времени являются трудоемкими, в том числе до 30% времени рабочей смены занимают ручные операции. Неблагоприятные микроклиматические условия в сочетании с физическими усилиями приводят к выраженным физиологическим сдвигам в течение рабочей смены. Физиологические исследования, проведенные в корпусах электролиза, показали, что среднерабочая ЧСС составила 109 уд/мин, среднесменная – 104 уд/мин. В целом по физиологическим и эргономическим показателям тяжесть труда рабочих основных профессий, обслуживающих электролизеры как с самообжигающимися, так и с предварительно обожженными анодами соответствует 3 классу 1-2 степени вредности [145, 244].

Таким образом, электролитическое получение алюминия на уральских алюминиевых заводах сопровождается выделением в воздух рабочей зоны комплекса токсических веществ, основными из которых являются неорганические соединения фтора в концентрациях, превышающих предельно допустимые величины.

### **1.5.2 Ведущие факторы профессионального риска у работников асбестообогатительного производства**

Из нескольких разновидностей волокнистого природного минерала в современной промышленности в основном используется хризотиловый (белый) асбест, производство которого включает добычу, измельчение, обогащение и последующую транспортировку к месту использования [307].

Основным производителем хризотилового асбеста является Российской Федерации, на ее долю приходится более половины мирового производства [302, 305, 419].

Разработка крупнейшего в мире Баженовского месторождения хризотил-асбеста, расположенного в Свердловской области, проводится комбинатом

«Ураласбест», который вырабатывает в настоящее время до 20% всего хризотилового мирового производства [411].

В состав комбината входят три рудоуправления, три обогатительных фабрики, цех горноранспортных и путевых машин, цех взрывных работ, ремонтно-механический завод и другие подразделения.

Добытая в карьере асbestовая руда железнодорожным составом доставляется на обогатительные фабрики. Основными подразделениями обогатительной фабрики являются дробильно-сортировочный комплекс (ДСК), цех обогащения и упаковочный цех. Перемещение полупродукта между цехами и внутри цехов осуществляется ленточными транспортерами. В цехе крупного дробления руда ссыпается в специальный воронкообразный бункер, оттуда самотеком поступает в щековые дробилки. Далее измельченная руда попадает на конвейер, направляющийся по галерее к конусным дробилкам цеха среднего дробления. На сортировочных грохотах крупные куски отделяются от мелких. Затем руда поступает в шахтные сушильные печи. Сушка производится восходящими топочными газами при температуре около 300°. Высушенная руда поступает через специальные разгрузители – автостеллы на склад сухой руды, а затем по транспортеру в цех обогащения.

В ДСК основными профессиями являются машинисты оборудования и конвейеров, которые наблюдают за работой транспортеров, регулируют поступление руды в дробилки, устраняют мелкие неполадки.

В цехе обогащения руда проходит несколько стадий дробления на короткоконусных дробилках, а затем поступает на поверхность грохota. При движениях грохota асbestовая руда вследствие большей парусности «всплывает» на поверхность. Через сопло, расположенное в конце грохota, волокно с мелкими частицами породы отсасывается. Сход с грохota поступает на следующую стадию дробления, а концентрат (вскрытое волокно с частичками пыли) – в циклоны для очистки от породы и пыли. Очистка заключается в многократном грохочении и пневматическом отсасывании волокна.

Следующие стадии дробления осуществляются в дезинтеграторах, а также кулачковых и стержневых дробилках. После каждой стадии дробления вскрытое асбестовое волокно подвергается грохочению и обеспыливанию. В цехе обогащения заняты машинисты оборудования и регулировщики, в основном женщины. Они наблюдают за работой агрегатов, смазывают машины и убирают рабочие места. Работа регулировщика требует большого напряжения и внимания, так как он следит за сопряженной работой аппаратов всей секции, которые расположены на нескольких этажах.

Завершается процесс обогащения асбеста разделением очищенного асбестового волокна по длине в сортировочных ситах и отсевах. Отсортированный асбест по ленточным транспортерам поступает в упаковочный цех и ссыпается в складские отсеки, где производится шихтовка, то есть смешивание асбеста с разной длиной волокна для получения партии требуемой кондиции. Из отсеков волокно передается вначале на элеватор, затем затаривается в мешки на упаковочных машинах [106]. Таким образом, основными этапами технологии обогащения асbestовых руд являются процессы дробления, грохочения и рассева сухих материалов при непрерывном транспортировании и многократных пересыпках [411]. Все эти операции сопровождаются пылевыделением. Труд рабочих-обогатителей не сопряжен с тяжелыми физическими усилиями в связи с практически полной механизацией технологического процесса, однако в отличие от операций по добыче руд воздействие пыли не прекращается на протяжении практически всей смены [58].

Недостаточная герметизация пылящего оборудования, трудность уборки осевшей пыли являются причинами того, что запыленность производственных помещений до настоящего времени не достигла ПДК, несмотря на то, что понизилась в десятки раз по сравнению с данными 50-х годов [239].

Промышленная пыль асbestообогатительного производства состоит из мелких волоконец асбеста и частиц вмещающей его горной породы серпентинита [57]. Крупность отдельных частиц зависит от характера производства и колеблется от 100 мкм (при дроблении) до десятых долей мкм (при обогащении).

Крупные частицы в спокойном воздухе быстро оседают, мелкие (размером менее 0,15 мкм) оседать не способны, в связи с чем распространяются от источников выделения. Существенной особенностью технологического процесса обогащения асбестовых руд является потребление большого количества воздуха как на технологические нужды (сушка руды, извлечение черновых асбестовых концентратов), так и на санитарно-гигиенические (отсос пыли из корпусов и укрытий транспортного и технологического оборудования). До 1950 г. очистка воздуха на обогатительных фабриках осуществлялась в пылеосадочных камерах и циклонах. Низкая эффективность этих устройств позволяла снизить запыленность воздуха не более чем в три раза. В последующие годы были введены в эксплуатацию более эффективные электрофильтры, которые позволили снизить концентрации пыли в отходящем воздухе в 10 раз. Однако в производственных помещениях концентрации пыли все еще значительно превышали ПДК. С 1969 г. для очистки воздуха стали внедряться матерчатые рукавные фильтры, эффективность которых составляет 99,99%.

Наряду с совершенствованием системы отсоса и улавливания пыли принимались меры, направленные на снижение пылевыделения: внедрение автоматизированной системы упаковки и брикетированию асбеста. На участке упаковки значительное снижение пылеобразования было достигнуто заменой тканевых мешков на пыленепроницаемые пропиленовые. Все эти меры привели к значительному снижению концентрации пыли в цехах обогатительных фабрик. Если в 50-х годах средняя запыленность составляла 150-25 мг/м<sup>3</sup>, в 60-х – 10-15 мг/м<sup>3</sup>, в 70-х годах концентрации пыли в среднем составляли 3-6 мг/м<sup>3</sup>, в 80-х – 3-4 мг/м<sup>3</sup> [203, 415].

В связи с механизацией и автоматизацией производственных процессов, внедрением большого числа машин и механизмов на асбестообогатительных фабриках значительно увеличилась численность рабочих, обеспечивающих ремонт и наладку оборудования. Основными неблагоприятными факторами на рабочих местах слесарей-ремонтников являются повышенная запыленность воздуха, неблагоприятный микроклимат, повышенный уровень шума.

Запыленность воздушной среды при ремонтных работах носит ярко выраженный интермиттирующий характер: периоды кратковременных «пиковых» воздействий пыли чередуются с длительными периодами относительно малых концентраций [162]. Средний уровень содержания асбеста в руде на Ураласбесте составляет 2,3% [397].

Воздействие асбеста на организм работников обычно оценивается с использованием концентрации пыли или волокон в воздухе рабочей зоны, либо их комбинации. Кумулятивное количество волокон (измеренное или оцененное по пыли) является наиболее распространенным показателем воздействия, однако воздействие также оценивалось с учетом профессии или других профессиональных характеристик [302, 320, 345, 346].

Концентрации волокон считаются более релевантным показателем для оценки профессионального воздействия, чем концентрация пыли, поскольку в состав пыли могут входить и другие находящиеся в воздухе минералы, а не только асбест [330]. В то же время, подсчеты концентрации волокон не всегда доступны, в связи, с чем исследователи используют различные коэффициенты пересчета [346, 335]. Однако оценка кумулятивного воздействия пыли в воздухе рабочей зоны по-прежнему остается общепризнанным маркером воздействия по сравнению с оценочными концентрациями волокон [302].

В исследовании Е.В. Ковалевского с соавторами из работников комбината «Ураласбест» была сформирована когорта, в которой для оценки рисков смерти от рака уровни вредного влияния асбеста оценивались по результатам более 90 тысяч измерений, при этом воздействие волокнистой фракции оценивалось с использованием коэффициентов пересчета, полученных из параллельных измерений концентрации пыли и волокон в 1995, 2007 и 2013-14 гг. [241]. С использованием большой базы данных, содержащей измеренные концентрации пыли на различных этапах добычи и производства хризотил-асбеста в течение длительного периода времени (с 1951 по 2001 гг.) проведен статистический анализ и сформулированы основные тренды уровней запыленности воздуха рабочих зон комбината «Ураласбест», свидетельствующие о том, что после

глубокой модернизации после 1970 годов уровни пыли больше не снижались [411]. В последние годы средний уровень запыленности на асбестообогатительных фабриках сохраняется в 2-3 раза выше принятого в стране ПДК для пыли, содержащей от 10 до 20% волокон асбеста ( $2 \text{ мг}/\text{м}^3$ ).

Таким образом, практически все технологические операции по добыче и обогащению хризотилового асбеста сопровождаются пылевыделением. Наиболее высокими уровнями запыленности в карьере характеризуются рабочие места бурильщиков, выгрузчиков, забойщиков и машинистов экскаваторов. На обогатительных фабриках повышенным концентрациям хризотиловой пыли подвергаются рабочие основных профессий, занятых в операциях по дроблению, обогащению и упаковке асбеста.

### **1.5.3 Ведущие факторы профессионального риска у работников огнеупорного производства**

На Урале расположена значительная часть производителей огнеупорной продукции России [159].

Работники огнеупорного производства подвергаются воздействию комплекса вредных производственных факторов, основными из которых являются аэрозоли, обладающие высокой фиброгенностью [96, 257].

Все этапы технологического процесса производства различных видов огнеупоров сопровождаются пылевыделением, связанным с дезинтеграцией сырья, полуфабрикатов и конечных изделий [127]. Наиболее пылеопасными в производстве огнеупоров считаются профессии прессовщиков, машинистов мельниц, транспортерщиков, слесарей и других рабочих, связанных с обслуживанием машин и агрегатов помольно-формовочных отделений, труд которых характеризуется высокими пылевыми нагрузками [104, 152, 224]. Наибольшей фиброгенной активностью обладают пыли с высоким содержанием кварца (кремния диоксида кристаллического). Различные виды примесей могут повышать (например, графит, хромит) или снижать (например, силикаты) фиброгенность пыли огнеупоров [71].

Другими неблагоприятными производственными факторами огнеупорного производства являются раздражающие газы, неблагоприятный микроклимат и физические перегрузки [71, 95, 126, 127, 301].

Динасовые огнеупоры (динас) являются одним из наиболее распространенных видов огнеупорных изделий. Они широко применяются в печах черной и цветной металлургии, коксохимической и стекольной промышленности в различных нагревательных печах и других тепловых агрегатах [156]. Высокое содержание свободной двуокиси кремния в пыли динаса (не менее 93%) обуславливает ее особую фиброгенность и значительно более высокую цитотоксичность по сравнению с большинством других минеральных пылей [198]. Поэтому динасное производство является одним из наиболее силикозоопасных производств, что обуславливает профессиональную заболеваемость пылевой этиологии в современном производстве динасовых изделий [87, 127].

Основным видом сырья для производства динаса являются кварциты с содержанием свободной двуокиси кремния более 95%, и небольшим содержанием примесей -  $Al_2O_3$  ( $\leq 1,6\%$ ),  $Fe_2O_3$  ( $\leq 0,7\%$ ) и др. Огнеупорной основой динаса служит кремнезем в форме тридимита и кристобалита. Содержание свободной двуокиси кремния в динасе всегда меньше, чем в исходном кварците (не менее 93%), т.к. при производстве динаса к кварциту добавляют другие вещества – минерализаторы [258].

Производство огнеупорных изделий состоит из следующих технологических переделов:

- 1) подготовки исходных компонентов;
- 2) измельчения, классификации и хранения порошков;
- 3) дозирования и смешения компонентов шихты, получения технологической массы;
- 4) формования изделий;
- 5) термообработки (сушки и обжига);
- 6) классификации, упаковки, хранения, транспортирования.

Кварцит подвергается дроблению в щековых или конусных дробилках, помолу на бегунах или короткоконусных дробилках и поступает на рассев в трубные мельницы, откуда выходит порошок с размерами частиц менее 0,09мм. В состав шихты иногда вводят также бой динасового кирпича (брак изделий – вторичный динас).

В состав динасовой массы входят также минерализаторы и клеящие добавки - известково-железистый шликер (ИЖС). Все компоненты динасовых масс подвергаются смешению в смесительных бегунах, куда они поступают по крытым транспортерам. Дозирование компонентов автоматически осуществляется бегунщиком с пульта управления смесительными бегунами. Частично компоненты технологической массы (глина, кварцит, ИЖС и др.) добавляются бегунщиком вручную. Полученная масса поступает для прессования на револьверных, фрикционных или гидравлических прессах. На участке фрикционных прессов технологическая масса взвешивается вручную прессовщиками 2 разряда и засыпается в пресс. Затем масса прессуется в изделие-сырец на фрикционных прессах прессовщиками 5 разряда, вручную снимается с пресса и укладывается на тележки. На револьверных и гидравлических прессах дозирование компонентов массы и прессование осуществляется автоматически, съем изделий – сырца с пресса может осуществляться вручную (на полуавтоматических прессах) или автоматически. Работу на этих прессах выполняют прессовщики 2 разряда. Периодически, в течение рабочей смены, прессовщики проводят чистку лицевых поверхностей пресса от технологической массы с помощью металлических щеток.

Сформованные изделия подвергаются сушке и обжигу в сушильно-печном агрегате туннельного типа или в сушилах и газокамерных печах периодического действия. Затем изделия направляются на сортировку и отправляются потребителю.

Процессы приготовления и прессования технологической огнеупорной массы не оказывают влияния на параметры микроклимата, но применяемая для пылеподавления влажная уборка способствует значительному повышению

влажности воздуха рабочих помещений прессо-формовочного отделения (до 90%) в теплый период года при температуре воздуха в помещении от 20<sup>0</sup>С и выше. Параметры микроклимата на рабочих местах прессовщиков, как в теплый, так и в холодный период года, не превышали ПДУ (класс условий труда 2, допустимый). Однако показатели температуры воздуха в производственных помещениях прессо-формовочного отделения в теплый период года во многом зависели от наружной температуры воздуха. Так, при температуре наружного воздуха 12-13,6<sup>0</sup>С, средняя температура воздуха в помещении прессо-формовочного отделения огнеупорного цеха составляла 17,4-17,5<sup>0</sup>С. На рабочем месте бегунщика при выполнении операций по управлению оборудованием, соответствующих категории энерготрат 1б, показатели температуры воздуха на уровне 17,4-17,5<sup>0</sup>С оказываются ниже допустимых, формируя охлаждающий микроклимат и соответствующий вредным условиям труда первой степени (класс 3.1). В холодный период года показатели температуры (в пределах 17,4<sup>0</sup>С) также были ниже допустимых и оценивались классом 3.1 [156].

Основными источниками шума в прессо-формовочном отделении огнеупорного цеха являются технологическое оборудование: прессовое оборудование, смесительные бегуны; рельсовый электротранспорт – тельферы, электролафеты. Кроме того, на общий уровень шума в отделении оказывает влияние оборудование и механизмы соседних участков - краны мостовые электрические, мельницы, дробилки и др.

Прессовое оборудование является источником импульсного шума, эквивалентные уровни которого на исследуемых рабочих местах прессовщиков колебались в пределах 87-96 дБ, что превышает ПДУ эквивалентного уровня звука за 8-часовую рабочую смену на 7-16 дБ и соответствует вредному классу условий труда второй-третьей степени (класс 3.2-3.3).

Бегунщики смесительных бегунов при работе подвергаются действию постоянного шума, эквивалентные уровни которого составляют 74-75 дБ, что не превышает допустимого уровня (класс условий труда 2 - допустимый).

Исследования воздуха рабочей зоны показали, что содержание кремния диоксида кристаллического в пыли на рабочих местах прессо-формовочного отделения огнеупорного цеха находится в пределах 44,74-47,67 %.

Источниками поступления пыли в воздух рабочей зоны являются различные операции технологического процесса, такие как дозирование компонентов технологической массы, перегрузка технологической массы в приемные бункера, взвешивание технологической массы, прессование, а также вспомогательные операции: периодическое перемешивание массы перед взвешиванием, смет остатков технологической массы с поверхностей оборудования, уборка рабочего места.

Среднесменная концентрация аэрозоля пыли у бегунника смесительных бегунов составила 1,53 мг/м<sup>3</sup> (превышения ПДКсс=2мг/м<sup>3</sup> не было обнаружено), при этом максимальные концентрации пыли в воздухе рабочей зоны колебались от 0,76 мг/м<sup>3</sup> до 2,07 мг/м<sup>3</sup>, что также ниже ПДКмр=6мг/м<sup>3</sup> (класс условий труда 2 – допустимый). Среднесменная концентрация аэрозоля пыли у прессовщика фрикционного пресса 2 разряда составила 0,98 – 4,05 мг/м<sup>3</sup> (превышение ПДКсс до 2,02 раза, класс условий труда вредный 3.1), установлено колебание максимальных концентраций пыли в воздухе рабочей зоны от 2,03 до 5,06 мг/м<sup>3</sup> в теплый период года и от 0,17 до 1,61 мг/м<sup>3</sup> в холодный период года, что не превышало ПДКмр. Среднесменная концентрация аэрозоля пыли у прессовщика фрикционного пресса 5 разряда составила 2,43 мг/м<sup>3</sup> (превышение ПДКсс в 1,2 раза), колебание максимальных концентраций пыли в воздухе рабочей зоны составило от 0,17 до 7,39 мг/м<sup>3</sup>, что уже выше ПДКмр в 1,23 раза, класс условий труда вредный 3.1. Среднесменная концентрация аэрозоля пыли у прессовщика револьверного пресса 2 разряда составила 2,14 мг/м<sup>3</sup> (превышение ПДК в 1,1 раза класс условий труда вредный 3.1), при этом максимальные концентрации (в пределах от 0,34 до 4,08 мг/м<sup>3</sup>) ПДКмр не превышали [156].

В целом, условия труда на рабочих местах прессо-формовочного отделения характеризуются как вредные для здоровья работника и оцениваются классом

вредности 3.2-3.3 на рабочих местах прессовщиков, и вредным классом первой степени (класс 3.1) на рабочих местах бегунников смесительных бегунов.

Таким образом, санитарно-гигиенические условия труда в прессо-формовочном отделении огнеупорного цеха характеризуются рядом неблагоприятных производственных факторов. В воздух производственных помещений поступает аэрозоль пыли, содержащей кремний диоксид кристаллический в пределах 45-48%, что позволяет отнести ее к умеренно фиброгенным пылям ( $\text{ПДКмр}/\text{ПДКсс} = 6/2 \text{ мг}/\text{м}^3$ ). На участке прессов работники подвергаются воздействию импульсного шума и вибрации. На участке смесительных бегунов микроклимат можно охарактеризовать как охлаждающий. Сочетание повышенных концентраций умеренно фиброгенной пыли и непылевых факторов, таких как тяжелый физический труд прессовщиков фрикционных прессов и (или) неблагоприятный микроклимат (охлаждающий) у бегунников повышает риск развития профессиональной пылевой патологии [156].

Обобщая литературные данные, посвященные условиям труда работников производства динасовых огнеупоров, следует отметить, что основным фактором риска развития профессиональной патологии остается пылевой фактор, агрессивность которого зависит от используемых сырьевых материалов. Наибольшей фиброгенной активностью обладают пыли с высоким содержанием кварца, различные виды примесей могут повышать или снижать фиброгенность пыли огнеупоров. В настоящее время на Первоуральском динасовом заводе используется сырье с различным содержанием кварца и разнообразными примесями в зависимости от технологического процесса на каждом участке. К другим факторам профессионального риска относятся раздражающие газы, смолистые вещества, неблагоприятный микроклимат, тяжелый физический труд. Комплекс вредных производственных факторов производства огнеупорных изделий обуславливает повышенный риск развития профессиональных заболеваний бронхов и легких.

## РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре показано значение использования математического прогнозирования в современной клинике медицины труда. Риск развития профессиональных заболеваний определяется не только гигиеническими критериями, но также наследственными факторами, условиями жизни, особенностями питания, наличием вредных привычек, а также сопутствующей соматической, прежде всего, сердечно-сосудистой патологией. Оценка индивидуального риска базируется на исследовании процессов взаимодействия производственных и непроизводственных факторов. Существующие прогностические математические модели направлены в основном на производственные условия и недостаточно учитывают индивидуальные биологические особенности организма. В доступной литературе нам не встретились публикации, посвященные анализу влияния соматической патологии на сроки развития профессиональных заболеваний. Использование математического моделирования в качестве современного комплексного подхода прогнозирования вероятности развития профессиональной патологии, позволяющего учитывать взаимодействие производственных факторов и фонового состояния организма, наличия сопутствующей соматической патологии позволит выработать научно обоснованные подходы к снижению риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнена на базе ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 гг., направление №2 «Научное обоснование комплексных мер по оценке и управлению риском для здоровья работающего населения в ведущих отраслях экономики на основе совершенствования персонализированной системы мониторинга вредных производственных факторов и состояния здоровья» (Пункт 2.9. «Апробация и научное обоснование методов профилактики, диагностики и реабилитации при оказании медицинской помощи населению, подверженному воздействию вредных факторов окружающей и производственной среды»).

Объект исследования: работники промышленных предприятий Свердловской области, обследованные в Екатеринбургском медицинском научном центре в период с 2000 по 2018 годы.

### **2.1 Этапы исследования и принципы формирования исследуемых групп**

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 асбестообогатительного производства (Асбестообогатительная фабрика ОАО «Ураласбест»).

План обследования был одобрен этическим комитетом «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора.

Исследование выполнено в 3 этапа: первый этап представляет собой поперечное исследование, второй и третий этап – проспективное исследование с ретроспективным анализом медицинских данных. Дизайн работы представлен на рисунке 2.1.

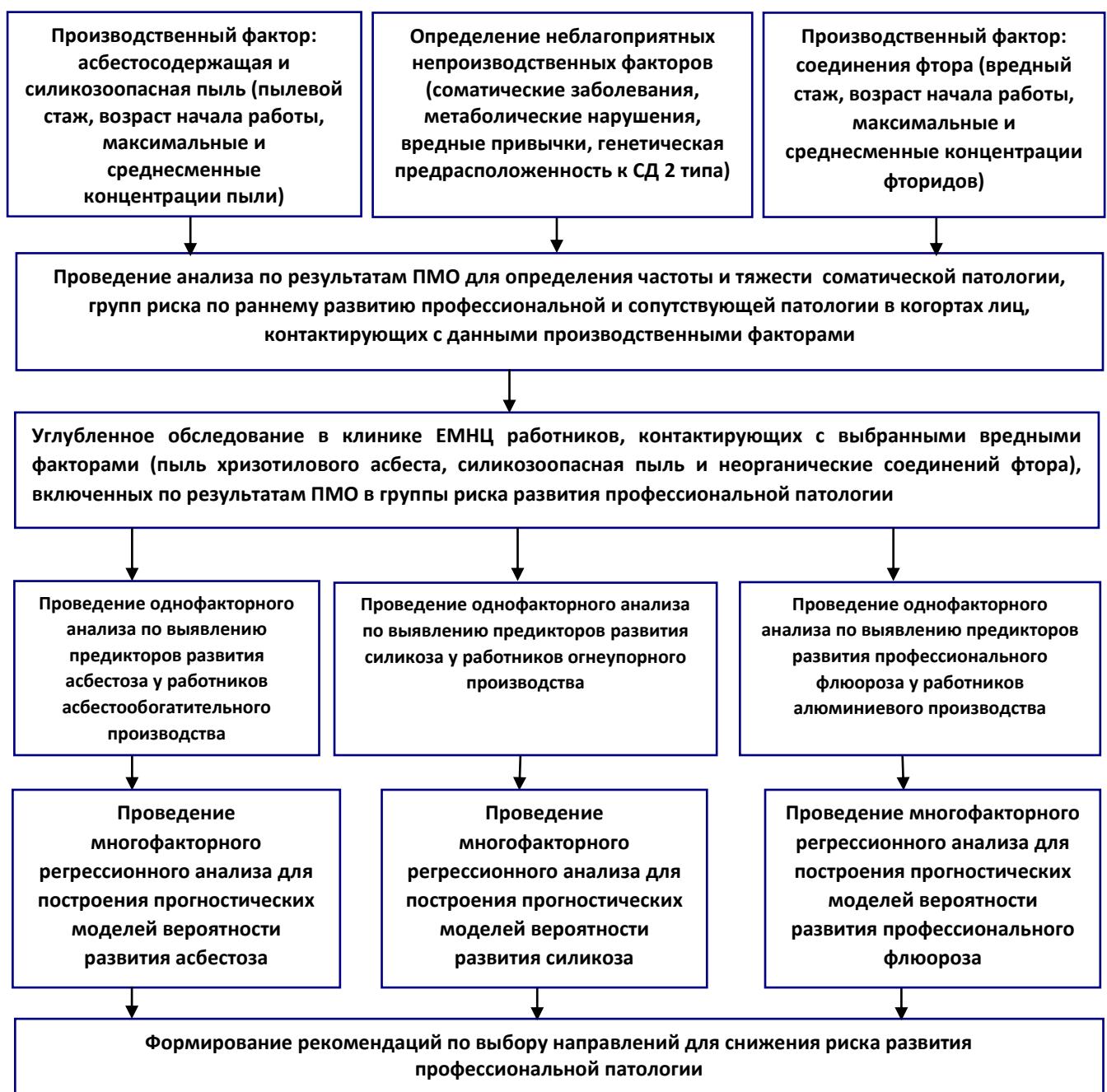


Рисунок 2.1 – Этапы исследования и принципы формирования исследуемых групп.

Были сформированы следующие когорты пациентов: на алюминиевом производстве 427 работников в рамках ПМО и 281 пациент, прошедший углубленное обследование в клинике ЕМНЦ; на асбестообогатительном комбинате 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 %).

В таблице 2.1 представлена характеристика работников алюминиевого производства, обследованных в рамках ПМО.

Таблица 2.1 – Характеристика работников алюминиевого производства, обследованных на ПМО

Характеристики групп	Основная группа (рабочие основных профессий)	Группа сравнения (рабочие вспомогательных профессий)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$22,34 \pm 0,47$	$20,58 \pm 2,07$	0,322
Возраст (лет)	$41,56 \pm 0,44$	$40,00 \pm 1,98$	0,350
Мужчины	338 (85,4 %)	29 (93,5%)	0,207

В основную группу вошли 396 рабочих основных профессий электролизных цехов (электролизники и анодчики), средний возраст которых 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 ( $22,34\pm0,47$  и  $20,58\pm2,12$ , соответственно,  $p=0,322$ ), возрасту ( $41,56\pm0,44$  года и  $40,00\pm1,98$  года, соответственно  $p=0,350$ ) и полу (мужчин было 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  $49,24\pm0,90$  лет, «вредный» стаж –  $23,73\pm0,83$  года, средний возраст больных флюорозом составил  $58,10\pm1,09$  лет, «вредный» стаж –  $22,00\pm1,00$  года. Больные флюорозом и стажированные работники без флюороза не различались по «вредному» стажу ( $p=0,185$ ), но больные флюорозом были достоверно старше по возрасту ( $p=0,000$ ). В таблице 2.2 представлена стажевая и возрастная характеристика работников алюминиевого производства, обследованных в клинике ЕМНЦ.

Таблица 2.2 – Характеристика работников алюминиевого производства, обследованных в клинике ЕМНЦ

Характеристики групп	Основная группа (больные ХПИСФ)	Группа сравнения (рабочие без профпатологии)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$22,00\pm1,00$	$23,73\pm0,83$	0,185
Возраст (лет)	$58,10\pm1,09$	$49,24\pm0,90$	0,000

Для проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 201 работника (мужчин) Богословского и Каменск-Уральского алюминиевых заводов в возрасте от 32 до 75 лет, (в среднем  $53,58\pm0,55$  года), «вредный» стаж в среднем по группе составил  $23,02\pm0,43$  года (от 7 до 40 лет). В основную группу вошли 93 пациента (46,3 %) с профессиональным флюорозом, средний возраст которых составил  $57,91\pm0,68$  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  $49,85 \pm 0,67$  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-Whithney statistic). В таблице 2.3 представлена стажевая и возрастная характеристика работников алюминиевого производства.

Таблица 2.3 – Характеристика работников алюминиевого производства (многофакторный анализ)

Характеристики групп	Основная группа (больные ХПИСФ)	Группа сравнения (рабочие без профпатологии)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$22,83 \pm 0,65$ года	$23,19 \pm 0,58$ лет	0,674
Возраст (лет)	$57,91 \pm 0,68$ лет	$49,85 \pm 0,67$ года	0,000

На асбестообогатительной фабрике средний возраст работников, обследованных в рамках ПМО (370 человек), 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%).

В основную группу вошли 242 человека (65,4%), которые работали в основных цехах асбестообогатительной фабрики комбината. Средний возраст пациентов основной группы составил  $44,71 \pm 0,67$  лет, вредный стаж –  $19,06 \pm 0,65$  (от 1 года до 46 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 хризотилового асбеста и физических перегрузок. Средний возраст группы сравнения составил

45,66±0,85 лет, средний стаж во вредных условиях труда – 19,64±0,84 лет. По профессии это были инженеры, программисты, бухгалтеры, работники администрации. Группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,393$ ) и стажу ( $p=0,591$ ).

В таблице 2.4 представлена стажевая и возрастная характеристика работников асбестообогатительного производства, обследованных в рамках ПМО.

Таблица 2.4 – Характеристика работников асбестообогатительного производства, обследованных на ПМО

Характеристики групп	Основная группа (рабочие основных профессий)	Группа сравнения (рабочие вспомогательных профессий)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	19,06±0,65	19,64±0,84	0,591
Возраст (лет)	44,71±0,67	45,66±0,85	0,393
Мужчины	193 (80 %)	59 (46 %)	0,000

На следующем этапе в условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 112 работников ОАО «Ураласбест» в возрасте от 32 до 73 лет, средний возраст составил 53,13±0,89 лет, вредный стаж 21,53±0,91 год. Среди обследованных было 59 мужчин (52,7 %). Основную группу составили 39 больных с пылевой патологией (36 человек (32,14 %) с диагнозом асбестоз и 3 больных (2,7 %) с диагнозом профессиональный пылевой бронхит), в группу сравнения вошли 73 пациента (65,2 %), которые имели подозрение на асбестоз или хронический бронхит.

Эти группы были сопоставимы по полу ( $p=0,074$ ), «вредному» стажу работы ( $20,30\pm1,15$  и  $23,88\pm1,39$  года ( $p=0,060$ ), анамнестической наследственной предрасположенности к развитию СД 2 типа (5 и 3 наблюдения соответственно,  $p=0,242$ ). В таблице 2.5 представлена характеристика работников, обследованных в клинике ЕМНЦ.

Таблица 2.5 – Характеристика работников асбестообогатительного производства, обследованных в клинике ЕМНЦ

Характеристики групп	Основная группа (больные асбестозом)	Группа сравнения (рабочие без профпатологии)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$20,30 \pm 1,15$	$23,88 \pm 1,38$	0,060
Возраст (лет)	$60,15 \pm 1,09$	$49,37 \pm 0,99$	0,000
Мужчины, %	41	59	0,074

Для проведения многофакторного анализа были проанализированы истории болезни 383 работников асбестообогатительной фабрики ОАО «Ураласбест», проходивших обследование в Профцентре ЕМНЦ с 2000 по 2017 годы, среднего возраста  $58,02 \pm 0,43$  лет (от 31 до 79 лет), со средней 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 –  $57,34 \pm 0,6$  лет,  $p=0,066$ ), а также по пылевому стажу ( $25,49 \pm 0,65$  и  $25,47 \pm 0,64$  лет, соответственно,  $p=0,985$ ). В таблице 2.6 представлена стажевая и возрастная характеристика работников асбестообогатительного производства.

Таблица 2.6 – Характеристика работников асбестообогатительного производства (многофакторный анализ)

Характеристики групп	Основная группа (больные асбестозом)	Группа сравнения (рабочие без профпатологии)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$25,49 \pm 0,65$	$25,47 \pm 0,64$	0,985
Возраст (лет)	$58,94 \pm 0,55$	$57,34 \pm 0,62$	0,066
Мужчины, %	51	53	0,733

На огнеупорном производстве средний возраст работников, обследованных в рамках ПМО (449 человек), 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 %). В основную группу вошли работники основных профессий (311 человек) производства шамотно-динасовых огнеупоров (бегунщики смесительных бегунов, машинисты мельниц, прессовщики, слесари-ремонтники, транспортировщики) среднего возраста  $41,51 \pm 0,54$  год и средним стажем работы на производстве  $14,53 \pm 0,51$  лет (мужчин – 69 %). В группу сравнения были включены 53 человека (11,8 %), мужчин 31 (58 %), которые не испытывали в процессе производственной деятельности воздействия силикозоопасной пыли, средний возраст которых составил  $44,13 \pm 1,37$  года, средний стаж –  $16,25 \pm 1,18$  лет. По профессии это были инженеры, водители погрузчика, маляры, мастера участка, сортировщики, контролеры. В таблице 2.7 представлена стажевая и возрастная характеристика работников огнеупорного производства, обследованных в рамках ПМО.

В условиях клиники ЕМНЦ был обследован 101 работник ОАО «Первоуральский динасовый завод» в возрасте от 26 до 69 лет (в среднем –  $53,38 \pm 0,94$  лет).

Таблица 2.7 – Характеристика работников огнеупорного производства, обследованных на ПМО

Характеристика групп	Основная группа (рабочие основных профессий)	Группа сравнения (рабочие вспомогательных профессий)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$14,53 \pm 0,51$	$16,25 \pm 1,18$	0,201
Возраст (лет)	$41,51 \pm 0,54$	$44,13 \pm 1,37$	0,068
Мужчины, %	69	58	0,149

В основную группу вошли 52 пациента с установленным диагнозом силикоз (51,5%), в 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,  $p=0,148$ ). В таблице 2.8 представлена стажевая и возрастная характеристика работников огнеупорного производства, обследованных в клинике ЕМНЦ.

Таблица 2.8 – Характеристика работников огнеупорного производства, обследованных в клинике ЕМНЦ

Характеристика групп	Основная группа (больные силикозом)	Группа сравнения (рабочие без профпатологии)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$22,96 \pm 1,25$	$26,06 \pm 1,74$	0,148
Возраст (лет)	$55,08 \pm 1,01$	$51,57 \pm 1,59$	0,067
Мужчины, %	58	76	0,059

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), в группу сравнения – 97 стажированных работников без профессионального заболевания. Группы также 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 ( $21,11\pm1,03$  и  $20,85\pm1,05$  лет, соответственно,  $p=0,862$ ). Рабочие основной группы были достоверно старше (средний возраст рабочих основной группы составил  $55,84\pm0,96$  лет, стажированных работников  $49,72\pm0,84$  лет соответственно,  $p=0,000$ ). В таблице 2.9 представлена стажевая и возрастная характеристика работников огнеупорного производства.

Таблица 2.9 – Характеристика работников огнеупорного производства (многофакторный анализ)

Характеристика групп	Основная группа (больные силикозом)	Группа сравнения (рабочие без профпатологии)	Коэффициент достоверности
Вредный стаж (лет)	$21,11\pm1,03$	$20,85\pm1,05$	0,862
Возраст (лет)	$55,84\pm0,96$	$49,72\pm0,84$	0,000
Мужчины, %	53	68	0,052

На первом этапе проводился анализ результатов профосмотра работников указанных производств согласно приказа МЗ и СР РФ от 2011 г. №302н [168]. В соответствии с указанным приказом объем исследований включал в себя антропометрию, измерение АД, клинико-лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение уровня ОХ крови, определение уровня глюкозы крови, общий анализ мочи), ЭКГ в покое; осмотр специалистов (врач-терапевта, врача-невролога, врача-окулиста с исследованием глазного дна).

Повышенными считались уровни глюкозы при определении в капиллярной крови натощак при значении 5,6 ммоль/л и более, при определении глюкозы в венозной крови натощак – при значении 6,1 ммоль/л и более, уровень ОХ считался повышенным при значении 5,2 ммоль/л и более. Абдоминальное ожирение и степень его выраженности определяли в соответствии с критериями диагностики метаболического синдрома [238].

Диагноз АГ устанавливали согласно Национальным и Европейским рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертонии [236].

На основании полученных данных проводился анализ распространенности кардиоваскулярной патологии, ожирения, нарушения обмена веществ (углеводного, липидного, жирового) у работников изучаемых производств.

На втором этапе проводилось углубленное обследование пациентов в клинике ЕМНЦ, которое включало клинический осмотр, антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, окружность бедер) с расчетом ИМТ по формуле ИМТ= масса тела (кг)/рост (м)<sup>2</sup> по критериям ВОЗ, измерение АД по стандартной методике (метод Короткова Н.С.). Также проводилось биохимическое исследование с анализом липидного спектра крови и коагулограмма по стандартным методикам. Исследование нарушений углеводного обмена включало проведение перорального теста толерантности к глюкозе, исследование гликированного гемоглобина и иммунореактивного инсулина сыворотки крови. Нарушения углеводного обмена диагностировались в соответствии с критериями, указанными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4].

Кроме того, пациентам проводилось исследование ФВД, УЗИ сердца, почек и органов брюшной полости, по показаниям – суточное мониторирование АД и ЭКГ. Все больные в клинике были осмотрены офтальмологом, кардиологом, по показаниям – неврологом.

На третьем этапе проводился анализ производственной обусловленности, выявленной кардиоваскулярной и метаболической патологии с последующим

проводением многофакторного анализа и построением прогностических моделей вероятности развития профессиональных заболеваний на примере асбестоза, силикоза и профессионального флюороза.

## 2.2 Методы диагностики профессиональных заболеваний

Рентгенологическое исследование проводилось на рентгеновском цифровом аппарате «ТелеКоРД-МТ Плюс». Для диагностики пылевой патологии производился 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 профессионального легочного фиброза, оценивались согласно Международной рентгенологической классификации пневмокониозов МОТ, пересмотр 2011 г. [269, 357]. В соответствии с классификацией для пневмокониозов характерны диффузно-склеротические (интерстициальные), узелковые и узловые формы кониотического процесса. При асбестозе преимущественно наблюдается интерстициальная форма изменений легких, которая характеризуется усилением и деформацией легочного рисунка в виде неравномерно истонченных и утолщенных тонких линейных теней. Эти изменения отображают периваскулярный и перибронхиальный склероз. На обзорных рентгенограммах при асбестозе обычно определяется усиление и деформации легочного рисунка в нижних и средних полях по сетчатому типу с нерезким или умеренно выраженным утолщением междолльковых перегородок (асбестовый интерстициальный фиброз), а также эмфизема легких, уплотнение и расширение корней легких. Патогномоничными рентгенологическими признаками асбестоза считается наличие плевральных изменений, таких как диффузное утолщение костальной и междолевой плевры, плевральных бляшек, плевродиафрагмальных и плевроперикардиальных спаек, обызвествление плевры.

К группе контроля 0 – 1 (подозрение на пылевую патологию) относят пациентов, у которых при рентгенологическом обследовании выявляются начальные признаки воздействия пыли хризотилового асбеста, что не дает оснований на момент обследования установить диагноз профессионального заболевания. Этими признаками служат изменения легочного рисунка в виде намечающейся сетчатой деформации в нижних и средних полях легких: профузия 1/0, 0/1, 1/1, тип s, в соответствии с Международной классификацией пневмокониозов, а также признаки уплотнения и расширения корней легких.

Для силикоза в настоящее время наиболее характерной является узелковая форма кониотического процесса. Силикотические узелки отображаются на рентгенограмме в виде мелких округлых, четко очерченных, однотипных теней. Интенсивность и гомогенность узелковых теней зависит от фазы развития узелка (клеточная, фиброзная, фаза гиалиноза или кальциноза). Легочный рисунок при этом диффузно усилен, причем, у некоторых больных узелки могут выявляться на фоне диффузных интерстициальных изменений. Может наблюдаться перинодулярная эмфизема в виде мелких просветлений, располагающихся рядом с силикотическими узелками, а также обызвествление узелков. У большинства больных на ограниченном протяжении видны мелкие плевральные спайки, чаще в медиальном участке правого купола диафрагмы и тень утолщенной междолевой плевры справа. Характерно уплотнение и симметричное расширение корней легких, что отражает наличие плотных увеличенных лимфатических узлов (лимфаденопатия). Может встречаться обызвествление лимфатических узлов по типу «яичной скорлупы», иногда в сочетании с обызвествлением силикотических узелков в легочной паренхиме.

Группу сравнения составили пациенты, у которых не было выявлено совокупности клинических и рентгенологических признаков профессиональной пылевой патологии (стажированные работники, не имеющие пылевой патологии).

Диагностика профессионального флюороза проводилась в соответствии с критериями, установленными Национальными клиническими рекомендациями «Профессиональная интоксикация соединениями фтора», а также методическим

рекомендациям «Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями – флюороз» и «Клиника, диагностика, экспертиза трудоспособности и лечение профессиональной интоксикации соединениями фтора», разработанными ГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» [99, 215, 279].

Плотность костной ткани на рентгенограммах предплечий определялась в прямой проекции по наружному кортикальному слою лучевой кости в верхней трети диафиза, на рентгенограммах голеней – по внутреннему кортикальному слою большеберцовой кости также на уровне верхней трети диафиза. Плотность костной ткани на рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в прямой проекции определялась в области углов третьего и четвертого поясничных позвонков.

Эндостальная реакция оценивалась по коэффициенту гиперостоза, который определяется как отношение поперечного размера середины диафиза лучевой кости к поперечнику костномозгового канала и в норме соответствует значениям 2,4 – 2,8. Коэффициент гиперостоза определялся на расстоянии 10 см от верхнего контура головки лучевой кости. Эндостальная реакция оценивалась также по наличию или отсутствию сужения костномозговых каналов костей голеней. Периостальная реакция оценивалась на уровне диафизов длинных трубчатых костей. Анализ рентгенограмм осуществлялся с помощью визуальной денситометрии с использованием алюминиевого ступенчатого клина – эталона плотности.

Критериями установления диагноза профессионального флюороза является совокупность диагностических рентгенологических признаков в трех или более отделах скелета: костях предплечий, голеней и поясничного отдела позвоночника, обызвествления и окостенения связок в местах их прикрепления.

## 2.3 Методы диагностики сопутствующих и производственно обусловленных заболеваний

Диагноз АГ, стадию, степень, уровень риска оценивали в соответствии с Национальными и Европейскими Рекомендациями по лечению артериальной гипертонии [236, 237, 341].

Диагноз ИБС устанавливался на основании характерных клинических проявлений стенокардии, а также данных ЭКГ. У части больных, проходивших обследование в клинике ЕМНЦ, диагноз был подтвержден эхокардиографией, велоэргометрией, суточным мониторированием ЭКГ и консультацией кардиолога. Известно, что в современных условиях «золотым стандартом» для диагностики ИБС считается коронарная ангиография [122, 139]. Как правило, она выполняется только при необходимости решения вопроса о реваскуляризации коронарных артерий [122]. При типичном течении ИБС анамнез, физикальное обследование в совокупности с инструментальными данными являются обычными маркерами болезни коронарных сосудов и позволяют в большинстве случаев диагностировать ИБС [88, 122]. В план обследования в стационаре входили расширенные лабораторные исследования: биохимический анализ крови с определением липидного спектра крови, билирубина, трансаминаз, мочевины, мочевой кислоты, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, креатинина и скорости клубочковой фильтрации, проведение перорального теста толерантности к глюкозе, иммунограммы и коагулограммы.

Нарушения липидного обмена диагностировались в соответствии с Российскими рекомендациями по изучению атеросклероза [65]. Нарушения углеводного обмена диагностировались в соответствии с критериями, указанными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» и клиническим рекомендациями ESC [4, 343].

Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 18. Определение содержания общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина и СРП в сыворотке крови, а так же содержание в цельной крови

гликованного гемоглобина проводили на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400 plus» реактивами фирмы «Roche» Германия. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по формуле CKD-EPI.

Показатели перекисного окисления липидов проводили на спектрофотометре СФ-2000 и фотоэлектроколориметре КФК-2МП: спектрофотометрическое определение малонового диальдегида в сыворотке крови в кислой среде при температуре кипения с тиобарбитуровой кислотой [8]. Спектрофотометрическое определение каталазной активности сыворотки крови проводилось с молибдатом аммония, а колориметрическое определение пероксидазной активности крови – индигокарминовым методом [8, 200].

Исследование фибринолитической системы крови проводилось с помощью спонтанного эзуглобулинового лизиса (принцип Kowarzyk, Buluk, 1954). Исследование плазменного гемостаза проводили на полуавтоматическом коагулометре Trombotimer-2: определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и протромбинового времени (ПТВ) – с использованием наборов НПО РЕНАМ (г. Москва), определение концентрации фибриногена – набором фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул). Определение растворимых фибрин-мономерных комплексов проводили с использованием специального набора реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул). Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов) проводилось подсчетом в камере Горяева с использованием микроскопа Primo Star фирмы Zeiss с фазово-контрастным устройством. Исследование функций тромбоцитов (агрегационные свойства) проводили экспресс-методом с помощью набора Агрескрин-тест фирмы «Технология-Стандарт», индуцированную АДФ-агрегацию тромбоцитов – на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «БИОЛА».

Концентрация иммуноглобулинов А, М, G определялась методом иммуноферментного анализа с применением готовых тест-систем в строгом соответствии с инструкцией производителя (ОАО «Вектор-Бест», Новосибирск),

результат регистрировали на планшетном фотометре со встроенным программным обеспечением Epoch, BioTek.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в нерастворимый диформазан, интегрально характеризующий кислородзависимые системы фагоцита (в модификации Киселевой Е.П., Полевщикова А.В., 1994 г.)

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом осаждения полиэтиленгликолем в модификации Гриневич Ю.А., Алферовой А.Н. (1981 г.). Определение иммунореактивного инсулина проводили методом иммуноферментного анализа с применением готовых тест-систем в строгом соответствии с инструкцией производителя (DRG, Германия). Результаты регистрировали на планшетном фотометре со встроенным программным обеспечением (Epoch, BioTek).

Для части пациентов проводилось молекулярно-генетическое исследование методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark Q24. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови, используя комплект реагентов «ДНК-сорб-В» производства ФГУН «Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Далее проводились реакция амплификации с помощью комплекта праймеров АмплиСенс Пироскрин производства ФГУН «Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» с последующей инкубацией ампликонов с частицами сефарозы, покрытыми стрептавидином. С использованием полуавтоматической вакуумно-фильтрационной станции (Vacuum Prep Workstation) проводилась щелочная денатурация ампликонов и серия отмывок с образованием одноцепочечного ПЦР-продукта, используемого как матрица для пиросеквенирующего синтеза. Впоследствии проводилась реакция пиросеквенирования и анализ полученных результатов.

Функциональные методы исследования включали проведение ЭКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ, УЗИ сердца, УЗИ почек, дуплексное сканирование брахицефальных артерий с определением толщины комплекса

интима-медиа общих сонных артерий и наличия атеросклеротических бляшек, исследование функции внешнего дыхания и фотогемоксиметрии.

Электрокардиографию проводили в покое в 12 стандартных отведениях с использованием 6-канального аппарата «CardiMax FX-7202» (Fukuda Denshi, Япония). Суточное мониторирование АД проводили по стандартной схеме с использованием амбулаторного монитора артериального давления MARS (США). Суточное мониторирование ЭКГ проводили на аппаратно-программном комплексе CardioDay (Германия) с длительностью исследования от 20 до 24 часов.

Эхокардиографию проводили с использованием системы ультразвуковой диагностики «Acuson S2000» (Siemens). Диагноз ГЛЖ устанавливался на основании изменений ЭКГ и эхокардиографии. В качестве ЭКГ-критериев ГЛЖ вычислялся индекс Соколова-Лайона ( $S V1+R V5-6 > 35$  мм), Корнельский вольтажный индекс ( $R aVL + S V3 > 28$  мм у мужчин и  $>20$  мм у женщин) и Корнельское произведение ( $R aVL+S V3) \times QRS > 2440$  мм х мс.

При эхокардиографии ГЛЖ диагностировали по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), который рассчитывается как отношение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) к площади поверхности тела. ММЛЖ рассчитывали по формуле площадь–длина в соответствии с Рекомендациями по количественной оценке структуры и функции сердца American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging (2015 г.).

Сонографию магистральных артерий головы и шеи осуществляли на ультразвуковом аппарате «Acuson S2000» (Siemens) с использованием линейного датчика частотой от 2,5 до 7,5 МГц по стандартной методике.

ФВД исследовалась на аппарате «Spirolab III» (Италия). Исследовались показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношения ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно) и ОФВ1/ФЖЕЛ (модифицированный индекс Тиффно или индекс Генслера).

Гемоксигенацию проводили с использованием аппарата «Nonin 9847» (США).

Контрольные пылевые нагрузки и фактические пылевые нагрузки рассчитывалась в соответствии с общепринятыми правилами и оригинальной модифицированной методикой, дополнительно учитываяющей кратность превышения нормы легочного дыхания в процессе труда [247, 267].

## **2.4 Программные средства, использованные для статистической обработки материала**

Для проведения математического анализа использовался пакет прикладных программ SPSS версии 23 (США).

### **2.4.1 Интерпретация данных, внесенных в базу**

Все данные были отнесены к одной из трех шкал.

1. Номинальная шкала: числа, хранимые в базе данных, являлись условным кодом, например, наличие заболеваний в анамнезе (0 – нет, 1 – есть).

2. Порядковая шкала: числа, хранимые в базе данных, выражали степень развития признака, например, стадия гипертонической болезни (0 – здоров, 1 – первая стадия и т. д.), функциональный класс сердечной недостаточности.

3. Шкала отношений (и интервальная шкала): показатели, хранимые в базе данных, численно характеризовали физическую и/или биологическую величину в единицах ее измерения, например, возраст в годах, АД в мм. рт. ст., глюкоза в ммоль/л.

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.

#### 2.4.2 Описательные статистики

Для данных, представленных в номинальной и порядковой шкалах, приводили частоты с указанием процентов. Для данных, представленных в интервальной шкале и распределенных нормально, приводили среднее  $\pm$  стандартное отклонение, в случае отсутствия нормальности вычисляли медиану, первую и третью квартили  $Me$  [ $q_1; q_3$ ]. Так же для данных, представленных в интервальной шкале, приводили минимумы и максимумы.

Для представления совместного распределения двух переменных, представленных в номинальной и/или порядковой шкалах, и исследования связи между ними использовали таблицы сопряженности. Столбцы таблицы сопряженности соответствовали значениям первого изучаемого признака, строки – значениям второго изучаемого признака. На пересечении столбцов и строк указывалось количество пациентов с соответствующей комбинацией изучаемых признаков.

#### 2.4.3 Изучение статистических связей между признаками

Для исследования связи между переменными, представленными в номинальной и/или порядковой шкалах, использовали Хи-квадрат тест, в том числе с поправками Йетса на непрерывность, а в случае малых выборок – точный тест Фишера. Так же приводили результаты теста отношения правдоподобия и тесты на линейные связи (англ. linear-by-linear association).

В случае если хотя бы одна из двух переменных имела ранговую шкалу, для анализа парных корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена или Кендалла.

Для изучения связи между бинарными признаками и прогнозирования возможных осложнений были найдены шансы и отношения шансов (англ. odds ratio). Термин «шанс» (или полностью «шанс возникновения исхода») трактовали как отношение числа пациентов (с состоявшимся событием), манифестирующих данным исходом, к числу пациентов (с несостоявшимся событием), не манифестирующих данным исходом. Отношение шансов использовали, чтобы

сравнивать частоту возникновения исхода в группе, подверженной воздействию негативного фактора, с частотой появления этого исхода в группе сравнения (т. е. не подверженной воздействию этого негативного фактора). Значение отношения шансов приводили с 95%-ми доверительными интервалами.

Аналогично были рассчитаны риски и относительные риски (англ. relative risk). Термин «риск» (или полностью «риск возникновения исхода») трактовали как отношение числа пациентов, манифестирующих данным исходом, к общему числу пациентов. Из определения риска следует, что эта величина заключена в отрезке [0; 1] и не может быть больше 1. Относительный риск использовали, чтобы сравнивать риск возникновения исхода в группе, подверженной воздействию негативного фактора, с риском появления этого исхода в группе не подверженной воздействию этого негативного фактора. Значение относительного риска приводили с 95%-ми доверительными интервалами.

Применительно к данным, представленным в интервальной шкале, для проверки на нормальность использовали одновыборочные тесты Колмогорова-Смирнова и Хи-квадрат Пирсона. Для данных с нормальным распределением использовали t-тест и дисперсионный анализ для ответа на вопрос о равенстве средних в группах. Для оценки силы и тесноты связи между наблюдаемыми величинами использовали коэффициент корреляции Пирсона и находили его значимость.

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, измеренному количественно. В частности, если профили функций распределения не отличались, тест Манна-Уитни использовали для ответа на вопрос о равенстве медиан в группах. Для проведения парных сравнений использовали тест Уилкоксона (англ. Wilcoxon Signed Ranks Test). Для оценки силы и тесноты связи между наблюдаемыми величинами использовали коэффициент корреляции Кэнделла и находили его значимость.

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

#### **2.4.4 Построение математических моделей**

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.

В качестве возможных факторов, подававшихся на вход модели, выбирали те, которые при проведении однофакторного анализа оказались значимыми. Поскольку корреляция между предикторами негативно отражается на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения), применяли метод пошагового отбора переменных – Forward LR. В результате в модели оставались только значимые независимые предикторы, остальные предикторы удалялись из модели из-за их низкой объясняющей способности, а также возможной их мультиколлинеарности.

Логистическая регрессия – это статистическая модель, используемая для предсказания вероятности возникновения некоторого события путем минимизации функционала рассогласования, который характеризует меру несоответствия расчетных результатов наблюдаемым данным (подгонка к логистической кривой).

В результате построения модели программа SPSS оставляла значимые независимые предикторы, ассоциированные с развитием профессионального заболевания. Для каждой модели приводили таблицу с указанием коэффициентов « $B_i$ » в уравнении регрессии при соответствующем предикторе, их стандартных

ошибок среднего, значимости, отношения шансов  $Exp(B_i)$  развития профессионального заболевания при изменении предиктора на одну единицу. Для проверки качества модели логистической регрессии использовалась статистика Hosmer-Lemeshow (англ. Hosmer-Lemeshow statistic), которая вычисляется на основе данных «схожих» групп и показывает, насколько модель хорошо соответствует наблюдаемым данным [360, 386].

Во всех случаях, когда исследовалось время и/или вероятность наступления терминального события к определенному моменту времени (установление факта подозрения на патологию, постановка окончательного диагноза профессиональной патологии), использовался аппарат теории выживаемости. Началом наблюдения выбрано время начала контакта с неблагоприятным производственным фактором, например, фиброгенными аэрозолями. В качестве конечных (терминальных, критических) событий выбраны следующие: время постановки подозрения на профессиональную патологию, время установления окончательного диагноза профессионального заболевания. Вероятность и сроки наступления события изучалась в зависимости от различных гигиенических и клинических факторов.

Анализ выживаемости (времени дожития до обозначенного критического события) позволяет учитывать в исследовании данные, касающиеся тех объектов, для которых терминальное событие не наступило в силу того, что исследование закончилось до установления им профессионального диагноза. К этим наблюдениям применяется термин «цензурированные наблюдения». Подобный подход к анализу данных важен, потому что эти наблюдения вносят свой вклад в расчет вероятности наступления терминального события к заданному моменту.

#### 2.4.5 Таблицы жизни

Таблицы жизни используются для анализа выживаемости, при этом все время исследования делится на равные интервалы (в данной работе, например, годы стажа), а наблюдения относятся к соответствующим им интервалам. В таблицах жизни приводятся следующие расчетные данные:

1. Время начала (старта) интервала в годах, месяцах и т. д. В представленной работе временем начала наблюдения служит время начала контакта с неблагоприятным производственным фактором.
2. Число вошедших в этот интервал – это число рабочих, не имеющих признаков развития профессиональной патологии или окончательного диагноза профессионального заболевания. Обозначено  $l_i$ , где  $i$  – номер интервала.
3. Число цензурированных случаев. Обозначено  $c_i$ , где  $i$  – номер интервала.
4. Число подвергающихся риску – это число рабочих, вошедших в данный интервал, минус половина от числа цензурированных на протяжении интервала. При вычислении доли терминальных событий этот показатель находится в знаменателе дроби. Обозначено  $r_i = l_i - c_i/2$ , где  $i$  – номер интервала.
5. Число терминальных событий – это число клинических случаев, которые испытали конечное событие в течение данного интервала. В данном исследовании – это число случаев установления окончательного профессионального диагноза в течение определенного интервала. Обозначено  $d_i$ , где  $i$  – номер интервала.
6. Доля терминальных событий – частное от деления числа терминальных событий на число подвергающихся риску в течение данного интервала. Обозначено  $q_i = d_i / r_i$ , где  $i$  – номер интервала.
7. Доля «выживших» – это доля случаев, для которых терминальное событие в течение данного интервала не наступило. Обозначено  $p_i = 1 - q_i$ , где  $i$  – номер интервала.
8. Кумулятивная доля «выживших» (кумулятивная выживаемость) – это вероятность выживания к концу определенного интервала. Обозначено  $P_i = P_{i-1} p_i$ , при этом полагают  $P_0 = 1$ , где  $i$  – номер интервала.
9. Степень риска – это пропорция тех, кто дожил до определенного интервала ко всем, кто испытает терминальное событие в этом интервале. Это величина может быть больше 1. Обозначено  $\lambda_i = 2q_i / (h_i (1 + p_i))$ , где  $i$  – номер интервала.

10. Срединное время выживания – это время, в течение которого половина случаев достигнет терминального события. То есть, это время, в течение которого кумулятивная пропорция выживания составляет 0,50.

Анализ выживаемости часто выполняется для сравнения групп, в частности, может быть исследован вопрос о влиянии какого-либо условия (например, наличия у пациентов в анамнезе инфаркта миокарда) на время до установления окончательного диагноза. Для этого может быть использован тест Wilcoxon-Gehan.

#### 2.4.6 Оценки Каплана–Мейера

Оценки Каплана–Мейера являются непараметрической статистикой, используемой для оценки функции выживания по данным времени жизни. В медицинских исследованиях они часто используются для измерения доли пациентов, выживших в течение определенного периода времени после начала исследования. Типовой задачей, для решения которой применяются оценки Каплана–Мейера, является задача сравнения функций выживания в двух группах, при этом тестируется нулевая гипотеза об отсутствии различий в функции выживания в каждой из групп.

Процедура Каплана–Мейера позволяет сравнить функции выживания между собой. Применяется 3 статистических теста сравнения кумулятивных функций выживания (тесты статистической достоверности значимости): Log-Rank (или Mantel-Cox) тест, Breslow (или генерализованный Wilcoxon) тест и Tarone-Ware тест. Каждый из этих тестов сравнивает число терминальных событий, наблюдавшихся фактически ( $D_i$ ) с числом ожидаемых терминальных событий ( $E_i$ ), которые рассчитываются по числу потерь в каждом случае времени. Сумма получающихся разниц рассчитывается по формуле:

$$U = \sum_{I=1}^k wI(D_i - E_i) \quad (1)$$

Единственной разницей между тестами является  $w$  (или фактор веса). Фактор  $w$  для Log-Rank теста равен 1, следовательно, все события взвешены эквивалентно (равно отягощены). Для теста Breslow фактор  $w$  это число риска в

каждой точке времени, следовательно, более ранние события имеют больший вес (отягощены больше), чем более поздние события, потому что число в пуле риска уменьшается по мере того как события происходят во времени. Для теста Tarone-Ware фактор  $w$  – это квадратный корень числа риска (для числа подверженных риску), так что он меньше отягощает ранние случаи.

График, представляющий динамику функции выживаемости, то есть изменение кумулятивной вероятности выживаемости в течение исследования, называется кривой выживаемости. Кривые выживаемости являются пошаговыми функциями, в том смысле, что функция выживаемости меняется только при терминальных событиях. Функции выживаемости являются монотонно невозрастающими.

#### 2.4.7 Кокс регрессия

Используются функции выживания и риска. Кумулятивная пропорция выживаемости является оценкой (расчетом) функции выживания  $S(t)$ . Она определяется как пропорция случаев переживших дольше определенного интервала  $t$ . Высокая функция выживания отражает высокую вероятность не иметь признаков профпатологии (окончательного диагноза) или высокую вероятность не умереть. Функция риска – это оценка (пропорция, степень, коэффициент) условной вероятности потери, разделенной времененным интервалом. Символ  $h(t)$  применяется для представления функции риска. Это индикатор вероятности, что случай подвергнется терминальному событию в определенный временной период. Высокая функция риска свидетельствует о высокой вероятности установления окончательного диагноза профессионального заболевания. Она может быть получена из функции выживания  $S(t)$  и может принимать любые значения от 0 до бесконечности.

Регрессия Кокса – это статистическая модель, используемая для прогнозирования риска (англ. hazard) наступления события для рассматриваемого объекта и оценки влияния заранее определенных независимых переменных

(предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

В отечественной литературе английские термины «risk» и «hazard» переводятся как «риск». В данной работе по контексту всегда ясно, о каком понятии «риска» идет речь. В контексте Кокс-регрессии риск (англ. hazard) – это не синоним слова «вероятность» и может принимать значения больше 1.

Рассмотрим неотрицательную случайную величину  $T$  – время жизни конкретного случая. Пусть  $f(t|x)$  обозначает функцию плотности вероятности случайной величины  $T$  для заданного регрессора  $x$ , а  $S(t|x)$  – функция выжившего (вероятность выживания индивида до момента времени  $t$ ). Следовательно,

$$S(t|x) = \int_t^{\infty} f(u|x)du, \quad (2)$$

и тогда риск  $h(t|x)$  определяется как

$$h(t|x) = \frac{f(t|x)}{S(t|x)}. \quad (3)$$

Объектом моделирования может быть, например, пациент, для которого прогнозируется риск развития заболевания. Согласно модели пропорциональных рисков Кокса функцию риска ищут в классе функций имеющих вид:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(B_1 X_{i1} + B_2 X_{i2} + \dots + B_{ip} X_p),$$

где  $h_i(t)$  – риск наступления события для  $i$ -того объекта,  $h_0(t)$  – базовый риск, одинаковый для всех объектов,  $X_1, \dots, X_p$  – независимые переменные (называемые так же факторами или предикторами),  $B_1, \dots, B_p$  – коэффициенты при  $X_1, \dots, X_p$  соответственно. Базовый риск  $h_0(t)$  – риск наступления события для объекта из референтной группы.

Коэффициенты  $B_1, \dots, B_p$  показывают влияние каждого предиктора на функцию риска. Данные коэффициенты, называемые также относительными рисками (англ. hazard rate), могут быть интерпретированы как изменение риска события при увеличении значения предиктора на единицу. Таким образом, содержательный смысл коэффициентов  $B_i$  следующий: при увеличении значения

фактора  $X_i$  на единицу (при том, что значения остальных переменных не изменились) риск наступления события возрастает в  $\exp(B_i)$  раз.

Для оценки качества моделей Кокса использовали Omnibus-тесты для коэффициентов получаемых моделей, основанные на Хи-квадрат тесте. Для коэффициентов уравнений регрессии оценки приводятся с 95% доверительными интервалами.

Уровень значимости был принят  $p=0,05$ .

#### 2.4.8 Определение производственной обусловленности

Оценка производственной обусловленности изменений в состоянии здоровья наблюдаемой когорты пациентов осуществлялась в соответствии с руководством по оценке профессионального риска для здоровья работников [248]. Рассчитывался относительный риск (RR), а также этиологическая фракция (EF). Использовалась формула расчета этиологической фракции,  $EF=(RR-1) / RR$ , где RR – соотношение показателей или относительный риск (табл. 2.10).

Таблица 2.10 – Оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой (по данным эпидемиологических исследований)

Заболевания	Общие		Профессионально обусловленные			Профессиональные
RR	$0 \leq 1$	$1 \leq 1,5$	$1,5 \leq 2$	$2 \leq 3,2$	$3,2 \leq 5$	$> 5$
EF, %	0	$< 33$	33-50	51-66	67-80	81-100
Степень связи	нулевая	малая	средняя	высокая	очень высокая	почти полная

Относительный риск показывает, во сколько раз доля лиц, имеющих заболевание в экспонированной группе больше, чем в контроле (или отношение числа больных, у которых развивается наблюдаемое состояние к общему числу больных).

## ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

### 3.1 Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у работников алюминиевого производства по результатам профосмотра

Проанализированы результаты ПМО 427 рабочих Богословского алюминиевого завода, занятых на алюминиевом производстве, подвергающихся воздействию комплекса вредных производственных факторов (неорганических соединений фтора, аэрозолей глинозема, теплового излучения, физических перегрузок).

Основную группу обследованных пациентов представляли рабочие основных профессий электролизного производства (электролизники, анодчики). Рабочие в процессе трудовой деятельности подвергались воздействию аэрозолей сложного химического состава, основными элементами которого являются фтористые соединения, диалюминия триоксид, смолистые вещества, бензпирен, оксиды серы и углерода. Соединения фтора присутствуют в воздухе рабочей зоны в виде газообразного гидрофторида и солей фтористоводородной кислоты, как растворимых (натрия фторид), так и нерастворимых (кальция дифторид, алюминий трифторид). Среднесменные концентрации гидрофторида на рабочем месте электролизников превышают ПДК в 1,8 – 1,9 раза, что соответствует условиям труда класса 3.1. Превышение среднесменных концентраций фторсолей в 2,1 раза обнаружено на рабочем месте электролизников. Среднесменные концентрации диалюминия триоксида, возгонов каменноугольных смол и пеков, бензпирена не превышают предельно допустимые и соответствуют условиям труда класса 2.

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 (85,41%). 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  $20,58 \pm 2,12$  лет, 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%,  $p=0,207$ ).

Программа исследования включала антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, окружность бедер, расчет индекса массы тела), измерение артериального давления, холестерина крови.

Для рабочих обеих групп среднегрупповые значения индекса массы тела были выше нормативных величин (более 25) и соответствовали значениям избыточной массы тела. Нормальная масса тела регистрировалась у 126 человек (31,8% случаев). Избыточная масса тела наблюдалась у 162 (40,9%), ожирение различной степени выраженности – у 107 (27 %) рабочих. Артериальная гипертензия 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. При этом средние значения общего холестерина и сахара крови не выходили за пределы колебаний нормативных величин. 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 работающих (24,0%): повышенная гликемия натощак зарегистрирована у 73 человек (18,4%), сахарным диабетом 2 типа страдали 22 пациента (5,6% обследованных). Выявленные данные значительно превышают 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%.

В сравнительном аспекте проанализирована частота регистрации метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у рабочих основных цехов, работающих в условиях воздействия повышенных концентраций комплекса токсических веществ, и рабочих вспомогательных служб. Не выявлено достоверных различий между группами по частоте регистрации случаев абдоминального ожирения и избыточной массы тела, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. При этом зарегистрированы достоверные различия по распространенности нарушений углеводного обмена у рабочих сравниваемых групп. Наблюдалась достоверно большая распространенность случаев нарушений углеводного обмена у рабочих основных цехов по сравнению со вспомогательными службами. Так, повышенная гликемия натощак диагностирована у 18 % пациентов основной группы и только у 6 % рабочих группы сравнения ( $p=0,018$ ). Распространенность сахарного диабета 2 типа в основной группе составила 7 %, тогда как в группе сравнения не зафиксировано ни одного случая этого заболевания ( $p=0,000$ ). На рисунке 3.1 представлены данные по распространенности нарушений углеводного обмена у рабочих основной группы (электролизное производство) и группы сравнения (работники вспомогательных цехов).

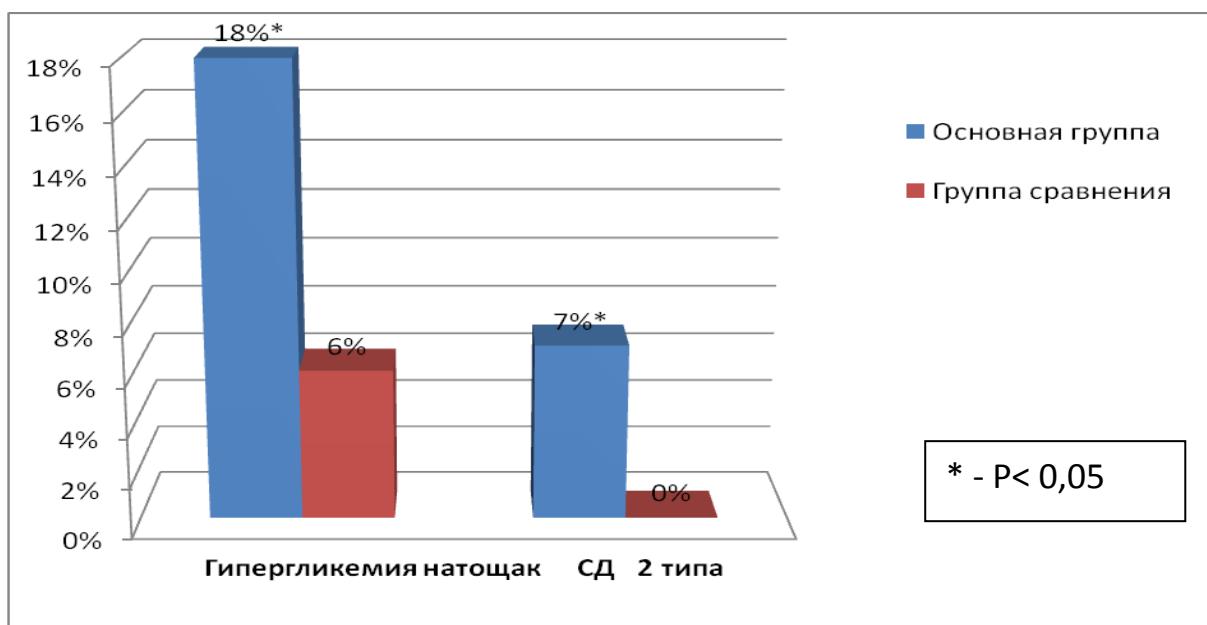


Рисунок 3.1 – Распространенность нарушений углеводного обмена у рабочих электролизного производства и группы сравнения.

Далее проводился анализ распространенности метаболических нарушений в зависимости от длительности стажа работы во вредных производственных условиях для рабочих основных цехов. Исследовалась частота нарушений углеводного и липидного обмена, а также соматических заболеваний при стаже работы не более 10 лет, от 11 до 20 лет, от 21 до 30 лет и более 31 года. Выявлено достоверно более высокая распространенность 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. В то же время при большей длительности работы в неблагоприятных условиях производства в исследуемых группах значимо нарастала распространенность артериальной гипертензии и ИБС.

В таблице 3.1 представлены данные сравнительного анализа частоты развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии у рабочих электролизного производства с различным стажем работы во вредных производственных условиях.

Таблица 3.1 – Частота развития метаболических нарушений в зависимости от стажа, (%)

Стаж, лет	Гипергликемия натощак, %	СД 2 типа, %	НУО, %	Гиперхолестеринемия, %	Ожирение, %	Избыточная масса тела, %	АГ, %	ИБС, %
До 5	0	0	6	0	6	50	0	0
6-10	22	11	22	11	11	33	0	11
11-20	28	6	26	1	24	47	16	1
21-30	23	8	21	2	21	45	30	5
31-40	29	9	28	0	24	55	49	9
41-50	33	33	33	0	17	67	50	0

Результаты исследования распространенности и уровня показателей метаболических нарушений, а также связанной с ними кардиоваскулярной патологии в зависимости от длительности стажа работы во вредных производственных условиях для рабочих основных цехов электролизного производства представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у рабочих электролизного производства в зависимости от длительности стажа

Стажевые периоды, лет	Средний возраст, лет	Уровень глюкозы ммоль/л	Гипер-гликемия натощак %	СД 2 типа %	НУО %	Уровень ОХ ммоль/л	Гиперхолестеринемия %	Ожирение %	Избыточная масса тела %	АГ %	ИБС %
От 6 до 10 n=9	32,11±1,69	5,20±0,16	22	11	22	4,03±0,21	11	11	33	0	11
P=0,001	0,016	0,172	0,169	0,347	0,169	0,748	0,348	0,347	0,797		0,347
От 11 до 20 n=68	38,47±0,57	5,32±0,09	28	6	26	4,13±0,05	1	24	47	16	1
P=0,000	0,005	0,634	0,722	0,556	0,788	0,570	0,090	0,331	0,444	0,001	0,090
От 21 до 30 n=127	44,13±0,33	5,30±0,09	23	8	21	4,19±0,04	2	21	45	30	5
P=0,000	0,000	0,912	0,433	0,585	0,357	0,372	0,656	0,683	0,765	0,023	0,173
От 31 до 40 n=43	52,65±0,38	5,23±0,11	29	9	28	4,32±0,16	0	24	55	49	9
P=0,000	0,000	0,565	0,455	0,781	0,327	0,078	0,083	0,701	0,266	0,027	0,279
От 41 до 50 n=6	59,17±1,33	5,78±0,49	33	33	33	4,37±0,16	0	17	67	50	0
P=0,000	0,000	0,109	0,815	0,096	0,788	0,796		0,703	0,592	0,959	0,044

На рис. 3.2 представлены результаты сравнительного анализа распространенности гиперхолестеринемии, повышенной гликемии натощак и СД 2 типа у рабочих основных цехов электролизного производства.

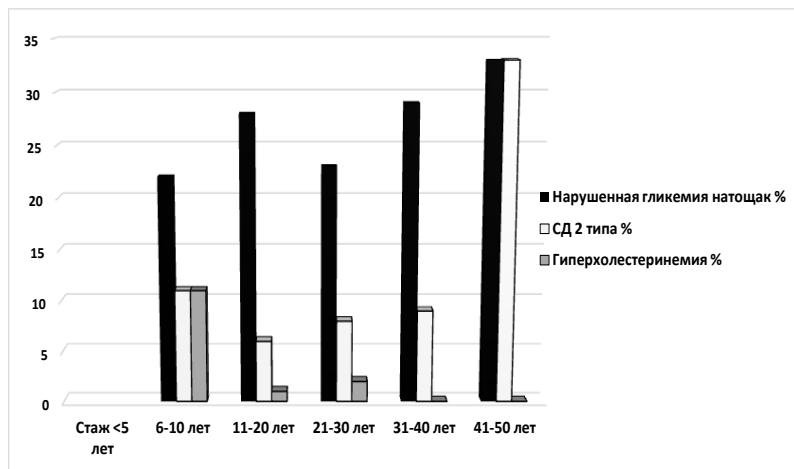


Рисунок 3.2 – Распространенность метаболических нарушений в зависимости от длительности вредного стажа у рабочих основных цехов электролизного производства

### 3.2 Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у больных профессиональным флюорозом и стажированных работников электролизного производства без профпатологии

В условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 80 работников алюминиевого производства Богословского алюминиевого завода, 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 ( $p=0,185$ ), но больные флюорозом были достоверно старше по возрасту ( $p=0,000$ ).

Распространенность нарушений углеводного обмена в группе стажированных работников, не имеющих диагноза флюороз, составила 24 %, в том числе нарушенная гликемия натощак – 26 %, нарушенная толерантность к глюкозе – 5%, а частота СД 2 типа составила 3 %. Среди рабочих с диагнозом флюороз достоверно чаще регистрировались нарушения углеводного обмена – 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 группе с флюорозом и без данного диагноза (55 и 65 %, соответственно,  $p=0,386$ ). Достоверных различий по уровню и распространенности ЛПНП и ТГ выявлено не было.

Кроме того, большая часть обследованных пациентов, как больных флюорозом, так и без флюороза, страдала ожирением (87 % и 66 %, соответственно), причем ожирение достоверно чаще наблюдалось у больных флюорозом ( $p=0,025$ ). Также достоверно чаще больные флюорозом страдали артериальной гипертензией (85 % и 44 % соответственно,  $p=0,000$ ) и ИБС (38 % и 8 % соответственно,  $p=0,002$ ). В таблице 3.3 представлены результаты обследования и распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у пациентов с различным стажем работы на алюминиевом производстве.

Таблица 3.3 – Распространенность метаболических нарушений у работников алюминиевого производства в зависимости от стажа

Стажевые периоды, лет	Средний возраст, лет	Уровень глюкозы ммол/л	Гипергликемия натощак %	СД 2 типа %	НУО %	Уровень ОХ ммол/л	Гиперхолестеринемия %	Ожирение %	Избыточная масса тела, %	АГ %	ИБС %	Флюороз %
11 - 20 n=28	53,82±1,67	5,66±0,25	29	11	21	5,56±0,18	63	86	50	63	16	68
21 - 30 n=43	52,47±1,05	6,07±0,29	53	12	40	5,87±0,34	57	70	42	61	28	37
P=0,000	0,470	0,293	0,168	0,879	0,102	0,421	0,637	0,108	0,507	0,876	0,271	0,011
31 - 40 n=31	58,00±2,21	6,21±0,24	67	22	67	5,55±0,32	67	78	67	71	0	44
P=0,000	0,043	0,710	0,479	0,424	0,142	0,502	0,607	0,632	0,181	0,619	0,000	0,692

На рис. 3.3 представлены результаты исследования распространенности гиперхолестеринемии, нарушенной гликемии натощак и СД 2 типа у пациентов с различным стажем работы на алюминиевом производстве.

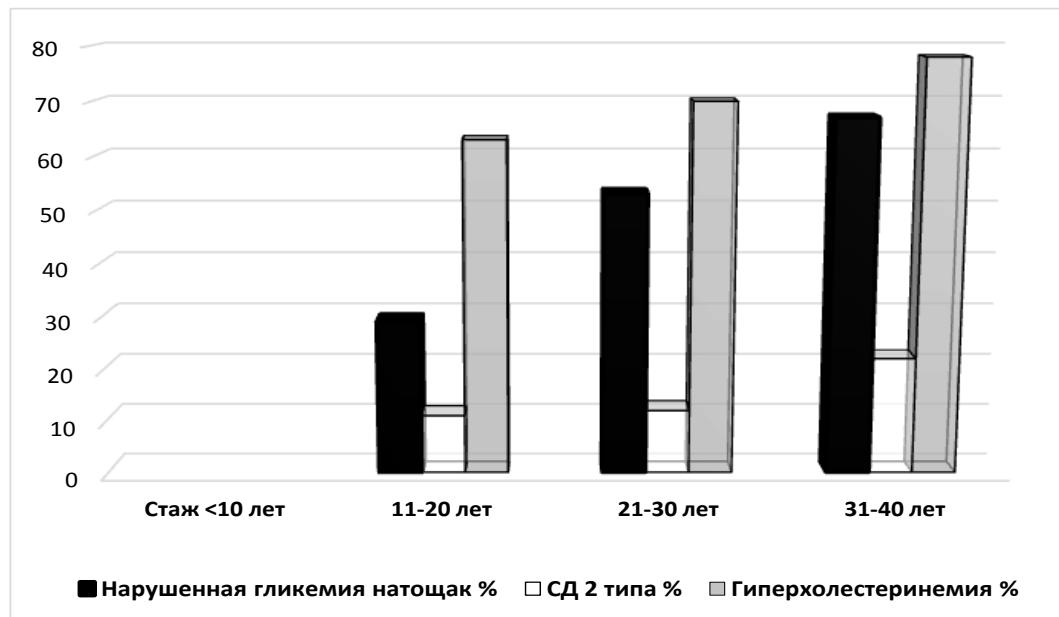


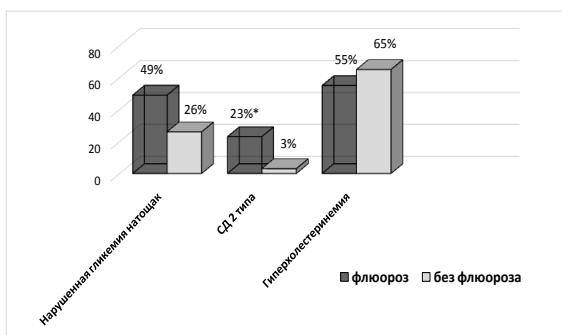
Рисунок 3.3 – Распространенность метаболических нарушений у пациентов с различным стажем работы на алюминиевом производстве.

При сравнительном анализе распространенности метаболических нарушений не выявлено значимого различия распространенности гипергликемии в группе больных профессиональным флюорозом и стажированных рабочих без профпатологии ( $p=0,987$ ), однако, количество случаев НТГ среди больных профессиональным флюорозом было достоверно больше ( $p=0,024$ ). Аналогичная зависимость наблюдалась и для СД 2 типа ( $p=0,006$ ). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии среди стажированных рабочих без профпатологии и больных профессиональным флюорозом

Группы	Средний возраст, лет	Уровень глюкозы, ммоль/л	Гипер-гликемия, %	СД 2 типа, %	НТГ	Уровень холестерина, ммоль/л	Гиперхолестеринемия, %	Ожирение, %	Избыточная масса тела, %	АГ %	ИБС %
Стажированные рабочие, стаж $23,73 \pm 0,83$ n=41	$49,24 \pm 0,90$	$5,80 \pm 0,28$	26	3	5	$5,56 \pm 0,18$	65	66	54	44	8
Больные флюорозом, стаж $22,00 \pm 1,00$ n=39	$58,10 \pm 1,09$	$6,09 \pm 0,22$	49	23	26	$5,56 \pm 0,18$	55	87	41	85	38
P=0,185	0,000	0,416	0,024	0,006	0,011	0,274	0,386	0,025	0,264	0,000	0,002

Так как группа стажированных рабочих и группа больных флюорозом существенно различались по возрасту, был проведен корреляционный анализ с целью исключения влияния данного показателя (возраста) на результаты исследования. В результате анализа значения и распространенность НУО сохранили достоверную связь со стажем (независимо от возраста), соответственно, с влиянием повышенных концентраций неорганических соединений фтора как основного вредного производственного фактора. На рисунке 3.4 представлены результаты сравнительного анализа распространенности НУО и гиперхолестеринемии у больных профессиональным флюорозом и стажированных работников электролизного производства без профпатологии.



\*-  $P<0,05$

Рисунок 3.4 – Сравнительный анализ распространенности метаболических нарушений среди стажированных рабочих без профпатологии и больных профессиональным флюорозом

## **РЕЗЮМЕ**

1. Выявлена отчетливая диссоциация нарушений углеводного и липидного обмена у рабочих электролизного производства на фоне высокой распространенности избыточной массы тела, ожирения и артериальной гипертензии. Причем, ранние нарушения углеводного обмена в виде повышенной гликемии натощак выявляются уже при стаже работы до 10 лет. Вероятно, комплекс неблагоприятных производственных факторов обладает «диабетогенным» действием уже при стаже работы до 10 лет, и можно высказаться о диабетогенном пути развития патологии на алюминиевом производстве.

2. У больных профессиональным флюорозом достоверно чаще наблюдаются нарушения углеводного обмена, в том числе нарушенная толерантность к глюкозе и СД 2 типа, что может свидетельствовать о патогенетической взаимосвязи и существенном влиянии НУО на развитие профессиональной хронической интоксикации неорганическими соединениями фтора. Для снижения рисков раннего развития СД 2 типа и связанной с ним кардиоваскулярной патологии у работников алюминиевого производства необходимо уже в период до 10 лет вредного стажа проводить профилактику нарушений углеводного обмена, коррекцию веса и питания.

### **3.3 Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами однофакторного анализа**

Проанализированы материалы наблюдений в ЕМНЦ 201 рабочего основных цехов алюминиевого производства. Возраст пациентов составлял в среднем  $53,58 \pm 0,58$  лет (от 32 до 75 лет). Максимальный вредный стаж составил 40 лет, минимальный – 7 лет, средний стаж – 23 года, медиана – 28,7 лет. В наблюданную когорту входили только мужчины, из них диагноз профессиональный флюороз был установлен у 93 человек (46,3 %).

На первом этапе изучалось влияние различных факторов, предшествующих установлению диагноза профессиональный флюороз, связанных с состоянием здоровья рабочих: возраст; сопутствующая патология; факт курения; данные лабораторных исследований (уровень гемоглобина, мочевой кислоты, глюкозы, липидного спектра крови, АЛТ, АСТ, показатели коагулограммы, показателей перекисного окисления липидов, иммунологического статуса); перорального теста толерантности к глюкозе; данные инструментальных исследований (ЭКГ, ультразвукового исследования сердца и внутренних органов).

На втором этапе проводился анализ влияния неблагоприятных производственных факторов на развитие профессионального флюороза. Изучалось влияние факторов, связанных с условиями труда рабочих на развитие фтористой интоксикации: данные санитарно-гигиенических характеристик, аттестации рабочих мест, специальной оценки условий труда, результатов исследований условий труда сотрудниками ЕМНЦ.

В наблюдаемую когорту были взяты рабочие тех специальностей, среди которых регистрировались случаи развития профессионального флюороза. По профессии это были электролизники (105 человек), анодчики (20 человек), аппаратчики (19 человек), машинисты крана (9 человек), слесари-ремонтники (9 человек), по 6 человек – литейщики и заливщики, по 5 человек – мастера и загрузчики, машинисты насосной установки – 4 человека, по 3 человека – футеровщик и электромонтер, по 2 – монтажники и укладчики и по 1 – бункеровщик, фильтровщик и электрослесарь. При всём разнообразии профессий, а также различии в комплексах малоинтенсивных факторов, преимущественно воздействующих на выраженность неспецифической симптоматики, группу объединяло в качестве основного неблагоприятного фактора хроническое токсическое воздействие соединений фтора. Именно в этой группе работников было выявлено наибольшее количество случаев хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора с характерной клиникой раздражающего действия токсичного фтор-иона в начале хронической экспозиции и кумулятивным эффектом в длинных трубчатых костях в виде

рентгенопозитивного флюороза, эндо-периостальных наслоений и высокого с нарастающей величиной эндо-периостального индекса.

Кроме того, для дальнейшего прогнозирования развития флюороза необходимо учитывать все возможные механизмы (у рабочих различных профессий), приводящие к формированию такого исхода, как профессиональная хроническая интоксикация фтором. Число случаев возникновения флюороза у рабочих какой-то определенной профессии недостаточно для построения математической модели. В представленной когорте работники подвергались воздействию следующих химических факторов производства: гидрофторида, превышающего ПДК — 188 рабочих (94 %), фторида натрия выше ПДК — 128 человек (64 %) — это электролизники, анодчики, машинисты крана, аппаратчики, слесари-ремонтники, литейщики, монтажники, заливщики, загрузчики, футеровщики). Производственный контакт с пылью диалюминия триоксида выше ПДК имели 45 человек (23 %), с фтористыми солями — 9 человек (4 %).

Подвергались воздействию физических факторов: физическим перегрузкам — 151 человек (76 % — это рабочие следующих специальностей литейщики, электролизники, аппаратчики, загрузчики, электромонтеры, футеровщики, анодчики, мастера, бункеровщики). Имели экспозицию к пыли 77 человек (39 % — электролизники, слесари-ремонтники, выливщики, анодчики, футеровщики, аппаратчики, фильтровщики, мастера, электромонтеры, литейщики). Испытывали воздействие шума, превышающего ПДУ, 40 человек (20 %) — слесари-ремонтники, аппаратчики, электролизники, анодчики, загрузчики, мастера, электромонтеры, бункеровщики, электрослесари.

Под воздействием магнитного поля находилось 85 человек (43 %): футеровщики, электролизники, машинисты крана, анодчики, электрослесари, литейщики, выливщики, слесари-ремонтники.

Группа стажированных рабочих без профпатологии была представлена следующими профессиями: электромонтер, футеровщик, электролизник, загрузчик, анодчик, машинист крана, аппаратчик, фильтровщик, слесарь-ремонтник, заливщик, литейщик, выливщик, мастер, укладчик. То есть профессии

в данной группе стажированных рабочих были аналогичны профессиям рабочих с установленной фтористой интоксикацией.

На третьем этапе анализировалось влияние метаболических нарушений на сроки развития профессионального флюороза. Исследовались показатели пуринового обмена (мочевая кислота), липидного обмена (липидный спектр крови, наличие ожирения и избыточной массы тела), а также показатели углеводного обмена (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, иммунореактивного инсулина).

На четвертом этапе исследовалось влияние показателей иммунного статуса на формирование хронической фтористой интоксикации.

На пятом этапе была проанализирована взаимосвязь некоторых генетических маркеров СД 2 типа с развитием профессионального флюороза.

На шестом этапе анализировалось влияние сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой, патологии желудочно-кишечного тракта, состояния функции внешнего дыхания) на сроки развития хронической интоксикации фтором и его соединениями.

### **3.3.1 Влияние общих факторов на формирование флюороза**

#### **3.3.1.1 Возраст рабочих**

Средний возраст пациентов в группе составил  $53,60 \pm 0,60$  лет (от 32 до 75 лет). На рисунке 3.5 представлена динамика вероятности не заболеть флюорозом в зависимости от возраста.

Срединный возраст (медиана), то есть возраст, когда половине наблюдаемых пациентов прогнозируется установление диагноза флюороз, составил 60,7 лет. С возрастом в приведенных условиях труда вероятность не иметь профессионального заболевания, как видно из графика, постепенно уменьшается. Так, в возрасте 40 лет эта вероятность составляет 99 %, к 50 годам – 79 %, к 55 годам – 65 %, к возрасту 60 лет – уже 20 %, а к 70 годам – только 3 %, к 75 годам – 0 %.

Для выделения факторов, значимо связанных с профессиональным флюорозом, в дальнейшем проводилось сравнение 2-х групп пациентов – с установленным диагнозом флюороз (93 человек) и стажированных рабочих без ХПИСФ (108 человек).

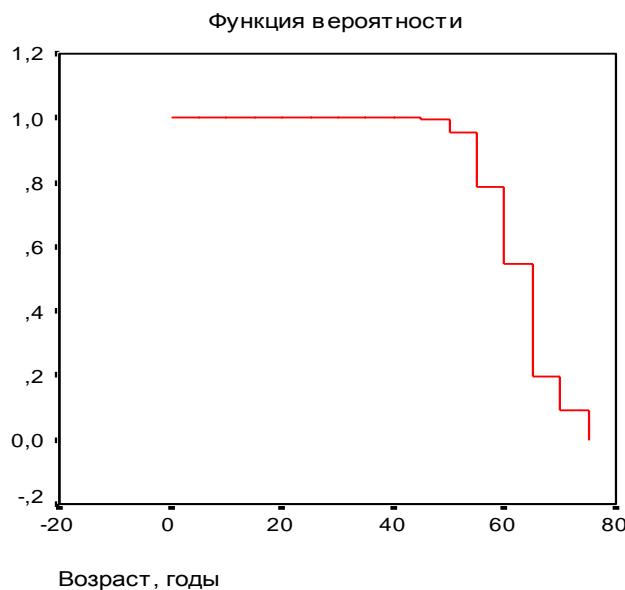


Рисунок 3.5 – График функции вероятности не заболеть флюорозом в зависимости от возраста.

Средний возраст рабочих с установленной фтористой интоксикацией (93 чел.) был достоверно больше, чем стажированных рабочих без профпатологии ( $57,91 \pm 0,66$  и  $49,85 \pm 0,67$  лет, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney statistic). Полученные данные по среднему возрасту пациентов с флюорозом не противоречат данным литературы [279]. При проведении корреляционного анализа данная закономерность подтвердилась: отмечалось увеличение частоты формирования профессионального флюороза с возрастом ( $k=0,517$ ,  $p=0,000$ ; Pearson;  $k=0,443$ ,  $p=0,000$ , Kendall).

Все рабочие были разделены на 4 возрастные группы: 1-я группа рабочие в возрасте от 32 до 40 лет, 2-я – от 41 года до 50, 3-я – от 51 до 60 лет и 4-я группа – рабочие в возрасте старше 60 лет. Прямая сильная связь наличия фтористой интоксикации с возрастом наблюдалась только в возрастной группе старше 60 лет ( $k=0,312$ ,  $p=0,000$ , Kendall). В группах до 40 лет ( $k=-0,223$ ,  $p=0,002$ , Kendall) и в

группе от 41 до 50 лет ( $k=-0,323$ ,  $p=0,000$ , Kendall) отмечалась обратная зависимость. То есть, чем меньше возраст рабочих внутри группы, тем чаще устанавливался диагноз флюороз. В группе от 51 до 60 лет зависимость была прямая, но недостоверная ( $k=0,129$ ,  $p=0,068$ , Kendall). На рисунке 3.6 показана вероятности отсутствия флюороза в зависимости от возраста.

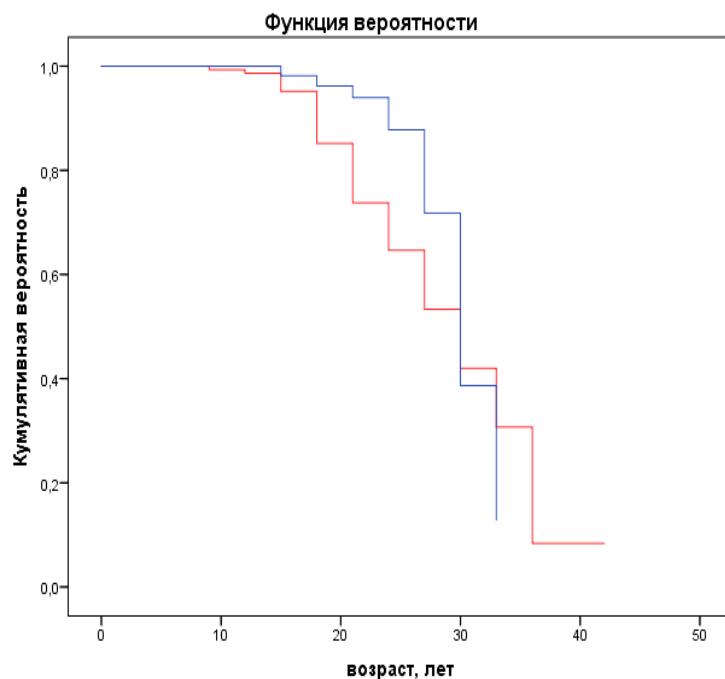


Рисунок 3.6 – График вероятности отсутствия флюороза в зависимости от возраста.

Пояснения: от 41 года до 50 лет – красная, остальные рабочие – синяя линия.

При сравнительной оценке длительности стажа до постановки диагноза флюороз между возрастными группами отмечалось достоверное укорочение стажа для рабочих в возрасте от 41 года до 50 лет ( $p=0,0059$ , критерий Wilcoxon-Gehan) и для рабочих в возрасте после 60 лет ( $p=0,0188$ , критерий Wilcoxon-Gehan).

Как видно на графике, вероятность не иметь диагноза флюороз для пациентов в возрасте от 41 до 50 лет убывает быстрее. Проведенный анализ показывает, что проведение профилактических мероприятий следует начинать уже для молодых рабочих в возрасте до 30 лет.

### 3.3.1.2 Стаж рабочих

Как уже отмечалось, максимальный вредный стаж составил 40 лет, минимальный – 7 лет, средний стаж – 22,9 лет, медиана – 28,7 лет. По литературным данным средний стаж для развития профессионального флюороза составляет около 20 лет [279].

На рисунке 3.7 представлена функция вероятности не заболеть флюорозом в зависимости от стажа. Вероятность не иметь профессионального заболевания с увеличением стажа, как видно из графика, 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 %.

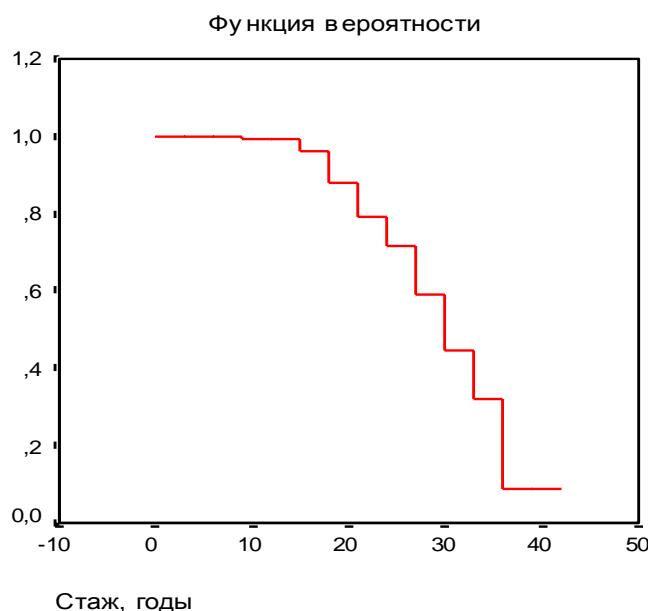


Рисунок 3.7 – График функции вероятности не заболеть флюорозом в зависимости от стажа.

В наблюданной когорте по длительности стажа больные флюорозом и рабочие без профпатологии не имели значимых различий ( $22,83 \pm 0,65$  и  $23,19 \pm 0,58$  лет,  $p=0,674$ ). Не получено достоверных различий в стаже для рабочих с флюорозом и остальными рабочими при выделении стажевых групп: 1-я группа – рабочие со стажем до 10 лет, 2-я группа – от 11 до 20 лет, 3-я группа – от 21 до 30 лет и 4-я группа – со стажем от 31 до 40 лет. Не выявлено достоверных корреляционных связей между установлением диагноза флюороз и стажем внутри

отдельных стажевых групп, то есть диагноз устанавливался с одинаковой частотой внутри различных стажевых групп.

Таким образом, наблюдаемые группы (рабочие без профпатологии и больные флюорозом) достоверно не различались по стажу и перечню профессий. В то же время, если частота постановки диагноза ХПИСФ не зависела от стажа, то длительность стажа до постановки диагноза ХПИСФ отличалась в различных стажевых группах. Так, при выделении рабочих с установленным флюорозом, имеющих стаж до 10 лет, срединный стаж (медиана) для этих рабочих составил более 6 лет. При этом срединный стаж (медиана) для остальных рабочих был 28,96 лет ( $p=0,000$ , Log Rank). В стажевой группе от 11 до 20 лет длительность стажа до постановки диагноза ХПИСФ составила 18,94 года (медиана), что достоверно меньше, чем стаж на рассматриваемый момент для остальных рабочих – 31,19 лет ( $p=0,000$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Данная закономерность представлена на рисунке 3.8.

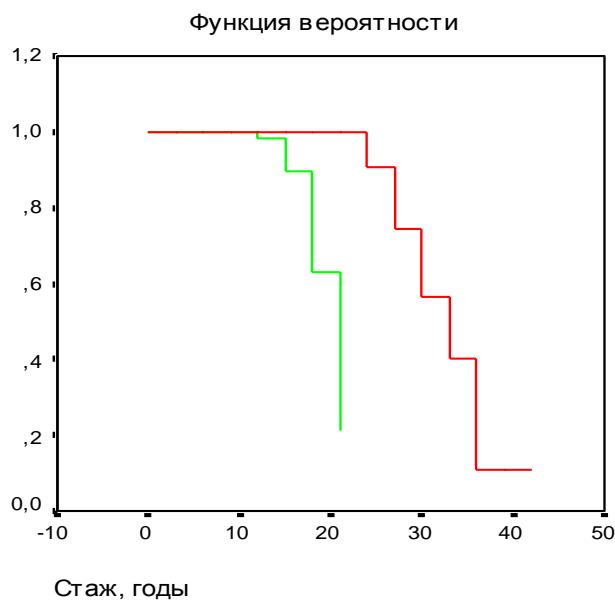


Рисунок 3.8 – График вероятности не иметь диагноз флюороз у рабочих со стажем от 11 до 20 лет (зеленая линия) и остальных рабочих (красная линия).

В стажевой группе 21 – 30 лет соответствующая продолжительность стажа была 28,07 лет у больных флюорозом и 20,66 лет для остальных рабочих ( $p=0,000$ , критерий Wilcoxon-Gehan). В стажевой группе от 31 года до 40 лет срединный

стаж у больных с хронической фтористой интоксикацией составил 34,58 года, а у остальных рабочих – 27,02 года ( $p=0,000$ , критерий Wilcoxon-Gehan).

### 3.3.1.3 Профессия рабочих

При оценке частоты развития профессионального флюороза у рабочих различных специальностей с использованием непараметрических методов статистики и коэффициента Mann-Whithney достоверной разницы не получено. При проведении корреляционного анализа не выявлено достоверных связей между наличием диагноза флюороз и профессией рабочих. То есть, частота развития флюороза для различных профессий в данной когорте (заливщик, литейщик, слесарь-ремонтник, машинист крана, анодчик, электролизник и аппаратчик) значимо не отличалась, возможно, в связи с малочисленностью случаев профессионального заболевания для каждой из профессий.

Анализ сроков формирования хронической фтористой интоксикации позволил выделить только одну профессию – машинист крана, при которой флюороз развивается достоверно раньше (медиана 25,20 лет,  $p=0,025$  (критерий Wilcoxon-Gehan), чем у остальных рабочих когорты.

### 3.3.1.4 Курение

При оценке частоты табакокурения среди больных флюорозом и остальными рабочими наблюдалась значимо большая частота курящих среди стажированных рабочих, не имеющих профессиональной патологии (107 и 87 человек, соответственно,  $p=0,003$ , Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа наблюдалась обратная значимая связь факта курения и наличия профессионального флюороза ( $k=-0,212$ ,  $p=0,003$ , Mann-Whithney). В то же время значение индекса курения было достоверно выше у больных флюорозом ( $24,39\pm1,88$  и  $17,43\pm1,19$  пачка/лет соответственно,  $p=0,004$ , Mann-Whithney). Следует отметить, что между наличием профессионального флюороза и индексом курения установлена достоверная прямая связь ( $k=0,231$ ,  $p=0,004$ , Kendall).

### 3.3.1.5 Уровень гемоглобина

Среднее значение уровня гемоглобина было достоверно ниже у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими ( $143,26 \pm 1,19$  и  $146,29 \pm 1,09$  г/л, соответственно,  $p=0,031$ , Mann-Whithney). Кроме того, наблюдалась тенденция, хотя и недостоверная, к более частому снижению уровня гемоглобина ниже 130 г/л среди пациентов с установленной ХПИСФ (11 % и 6 %, соответственно,  $p=0,259$ , Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа получена достоверная обратная зависимость между наличием флюороза и гемоглобином ( $k=-0,127$ ,  $p=0,031$ , Kendall). Связь снижения уровня гемоглобина и формировании флюороза, вероятно, является закономерной, так как фтор-ион ингибирует металлосодержащие соединения, к которым относится и гемоглобин [285]. В то же время не отмечено влияния снижения уровня гемоглобина на сроки развития флюороза.

### 3.3.2 Влияние неблагоприятных производственных факторов на сроки развития профессионального флюороза

#### 3.3.2.1 Влияние физических факторов

При анализе частоты встречаемости физических перегрузок, воздействия вибрации, шума, пыли у рабочих с установленным флюорозом и стажированных рабочих достоверных различий не выявлено. При проведении корреляционного анализа не получено значимых связей между наличием воздействия физических факторов и развитием флюороза.

При анализе влияния постоянного магнитного поля установлено, что средний уровень магнитного поля у больных ХПИСФ был значимо ниже, чем у стажированных рабочих без профпатологии ( $10,18 \pm 0,68$  и  $11,85 \pm 0,43$  мТл, соответственно,  $p=0,001$ , Mann-Whithney). Также достоверно реже отмечалось его значение выше ПДК (10 мТл) у рабочих с установленным флюорозом (67 % и 93 %, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney), как показано на рисунке 3.9.

При проведении корреляционного анализа наблюдалась значимая обратная зависимость между наличием флюороза и средним уровнем магнитного поля ( $k=-0,203$ ,  $p=0,031$ , Kendall), а также частотой случаев превышения ПДК по уровню магнитного излучения ( $k=-0,330$ ,  $p=0,000$ , Kendall).

При анализе зависимости скорости развития флюороза от уровня магнитного поля получено значимое замедление формирования ХПИСФ при повышении уровня магнитного поля, так, срединный стаж (медиана) развития флюороза на фоне повышенного уровня магнитного поля составил 30,44 года, а при меньшей частоте повышения магнитного поля – 27,35 лет ( $p=0,005$ , Wilcoxon-Gehan).

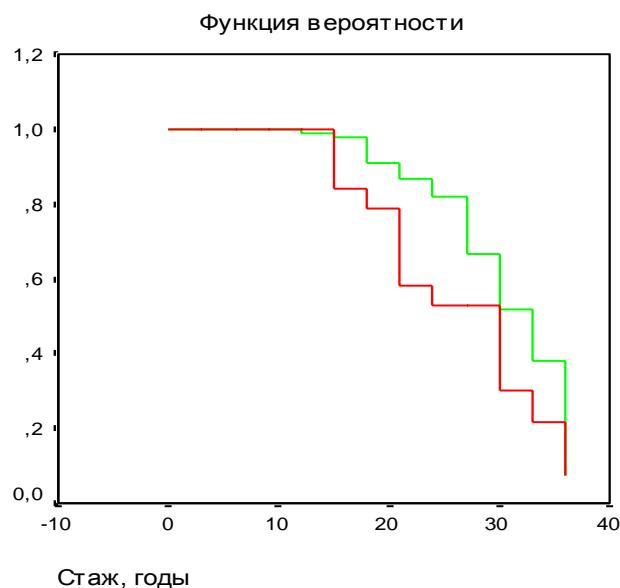


Рисунок 3.9 – График вероятности не заболеть флюорозом при повышении магнитного поля выше ПДК (зеленая линия) и при отсутствии повышения (красная линия)

Таким образом, можно говорить о замедлении формирования профессиональной хронической фтористой интоксикации на фоне сочетанного воздействия соединений фтора и магнитного поля уровнем до 20 мТл.

### 3.3.2.2 Влияние химических факторов

Максимально разовые концентрации гидрофторида меньше ПДК [205] достоверно чаще наблюдались у рабочих, не имеющих установленного диагноза флюороз (18 и 6 %, соответственно,  $p=0,015$ , Mann-Whithney). Средний уровень минимальной разовой дозы был значимо выше у больных с установленным флюорозом (0,39 и 0,64 мг/м<sup>3</sup>, соответственно,  $p=0,011$ , t-тест,  $p=0,073$ , Mann-Whithney). Превышение ПДК по гидрофториду по данным минимально разовой дозы значимо чаще отмечалось для рабочих с диагнозом флюороз (11 % и 36 %, соответственно,  $p=0,001$ , Mann-Whithney).

Кроме того, превышение 2 максимально разовых ПДК также достоверно чаще наблюдалось у больных флюорозом (62 % и 93 %, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney). Средний уровень максимально разовой дозы гидрофторида также был достоверно выше у пациентов с ХПИСФ (2,48 и 1,98 мг/м<sup>3</sup>,  $p=0,000$ , Mann-Whithney).

Данные корреляционного анализа были полностью аналогичны результатам сравнения средних: между наличием флюороза и уровнем гидрофторида меньше ПДК установлена обратная значимая связь ( $k=-0,181$ ,  $p=0,015$ , Kendall), с минимальной разовой дозой гидрофторида – прямая значимая связь ( $k=0,236$ ,  $p=0,011$ , Kendall), с уровнем гидрофторида выше ПДК по данным минимальной разовой дозы – прямая значимая связь ( $k=0,297$ ,  $p=0,001$ , Kendall), с уровнем гидрофторида выше 2 ПДК – прямая значимая связь ( $k=0,361$ ,  $p=0,000$  Kendall).

Отмечено достоверное замедление формирования флюороза при уровне гидрофторида меньше ПДК: длительность стажа до постановки диагноза флюороз при уровне гидрофторида менее ПДК составляла более 33 лет, а при уровне гидрофторида на уровне ПДК и выше – 28,61 лет ( $p=0,0387$ , Wilcoxon-Gehan).

Установлено значимое укорочение времени до постановки диагноза флюороз при воздействии гидрофторида выше ПДК: длительность стажа у рабочих с ХПИСФ без превышения ПДК составил 28,83 лет, а у пациентов с флюорозом и уровнем гидрофторида выше ПДК – 22,27 лет ( $p=0,0082$ , Wilcoxon-Gehan). Аналогично, при превышении ПДК в 2 раза срединный стаж (медиана) до

установления диагноза ХПИСФ составил 27,47 лет, а для остальных случаев – 34,38 лет ( $p=0,004$ , Wilcoxon-Gehan).

При оценке влияния среднесменных концентраций гидрофторида на развитие флюороза не получено значимых показателей ни методами сравнения средних, ни при использовании корреляционного анализа и математического аппарата теории выживаемости (дожития). Возможно, отсутствие закономерностей в результате проведенного анализа связано с малочисленностью данных по среднесменным нагрузкам.

Резюмируя, можно говорить о значимом влиянии гидрофторида на формировании фтористой интоксикации.

При оценке влияния фторсолей на развитие флюороза не получено значимых корреляционных зависимостей, достоверной разницы в частоте встречаемости показателей в группе ХПИСФ и стажированных рабочих без профпатологии, а также не отмечено достоверного укорочения стажа до постановки профессионального диагноза для различных характеристик уровня фторсолей.

При анализе влияния фторида натрия на формирование ХПИСФ наблюдался значимо больший средний уровень максимально разовой дозы фторида натрия в воздухе рабочей зоны для пациентов с установленным флюорозом ( $1,83 \pm 0,25$  и  $2,61 \pm 0,27$  мг/м<sup>3</sup> соответственно,  $p=0,006$ , Mann-Whithney), а также частоты превышения в 2 раза уровня фторида натрия для этих же пациентов (41 % и 65 %, соответственно,  $p=0,008$ , Mann-Whithney). Значимых закономерностей по влиянию среднесменных концентраций по фториду натрия на развитие флюороза не выявлено.

При проведении корреляционного анализа получены достоверные сопряженные прямые связи между наличием флюороза и максимально разовой дозой фторида натрия ( $k=0,205$ ,  $p=0,006$ , Kendall) и уровнем фторида натрия выше 2 ПДК ( $k=0,239$ ,  $p=0,008$ , Kendall).

Анализ влияния фторида натрия на сроки формирования ХПИСФ показал ускорение развития флюороза при воздействии максимально разовой дозы фторида натрия: длительность стажа у рабочих данной когорты, имеющих

диагноз фтористой интоксикации, под влиянием максимально разовой дозы составил 24,5 года, а у пациентов с флюорозом и отсутствием воздействия максимально разовой дозы – 32,67 года ( $p=0,0025$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Установлено уменьшение времени до установления флюороза при воздействии уровня фторида натрия, превышающего 2 ПДК (26,49 лет и 31,35 год, соответственно,  $p=0,0272$ , Wilcoxon-Gehan).

При сравнительном анализе влияния фтористых нагрузок на постановку диагноза ХПИСФ отмечался значимо больший средний уровень фтористых нагрузок для пациентов с установленной фтористой интоксикацией ( $104,51\pm6,3$  и  $146,29\pm17,8$  г,  $p=0,041$ , Mann-Whithney).

Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь ХПИСФ с величиной фтористой нагрузки ( $k=0,239$ ,  $p=0,041$ , Kendall), что подтверждается исследованиями сотрудников ЕМНЦ [240].

В то же время не получено достоверного укорочения стажа до постановки диагноза флюороз у пациентов с большей фтористой нагрузкой.

При анализе концентрации фтора в моче не получено достоверных различий для больных флюорозом и стажированных рабочих без профпатологии: средний по группе уровень фтора мочи у стажированных рабочих составил  $0,91\pm0,24$  мг/л, у пациентов с флюорозом  $2,61\pm1,05$  мг/л,  $p=0,320$ , Mann-Whithney), хотя следует отметить тенденцию к повышенному уровню фтора в моче у больных профессиональным флюорозом.

Корреляционных зависимостей между наличием флюороза и уровнем фтора мочи получено не было. Также не установлено влияние уровня фтора мочи на сроки формирования флюороза.

При оценке влияния диалюминия триоксида на развитие флюороза не получено значимых корреляционных зависимостей и достоверной разницы в частоте встречаемости показателей у больных флюорозом и стажированных рабочих без профзаболевания. Также не отмечено достоверного изменения стажа до постановки диагноза профессионального флюороза при различных уровнях диалюминия триоксида.

### **3.3.3 Оценка влияния метаболических нарушений на формирование флюороза**

#### **3.3.3.1 Оценка влияния пуринового обмена**

Оценивались такие показатели, как уровень мочевой кислоты и наличие гиперурикемии у наблюдавшихся пациентов.

Отмечено достоверное увеличение среднего по группе уровня мочевой кислоты у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профзаболевания ( $361,95 \pm 10,38$  и  $399,90 \pm 11,62$  мкмоль/л,  $p=0,007$ , Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа получена прямая значимая связь между среднегрупповым уровнем мочевой кислоты и наличием ХПИСФ ( $k=0,190$ ,  $p=0,007$ , Kendall).

Соответственно, достоверно чаще наблюдалась гиперурикемия у пациентов с флюорозом, чем у лиц, не имеющих профессиональной патологии (17 % и 42 %, соответственно,  $p=0,001$ , Mann-Whithney). Корреляционная связь ХПИСФ и гиперурикемии также была значима ( $k=0,284$ ,  $p=0,001$ , Kendall).

Наличие у наблюдавших рабочих гиперурикемии достоверно ускоряло сроки развития флюороза: срединный стаж (медиана) формирования флюороза у пациентов с гиперурикемией составил 25,95 лет, а у стажированных рабочих – 31,99 год ( $p=0,010$ , Log-Rank;  $p=0,022$ , Taron-Ware).

Таким образом, нарушения пуринового обмена достоверно ассоциируются с наличием флюороза у наблюдавшихся пациентов и значимо ускоряют сроки его формирования.

#### **3.3.3.2 Оценка влияния липидного обмена**

При анализе липидного обмена оценивались следующие показатели и их влияние на формирование флюороза: уровень общего холестерина, наличие гиперхолестеринемии, уровень ЛПНП, триглицеридов и их повышения, уровень ЛПВП и его снижение. Путем вычисления ИМТ оценивалось наличие избыточной массы тела, ожирения и степень его выраженности.

Средний по группе уровень общего холестерина был достоверно выше у рабочих, не имеющих хронической фтористой интоксикации ( $5,86 \pm 0,14$  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).

Не выявлено значимой разницы в концентрациях триглицеридов для данных больных, но отмечена выраженная тенденция повышения в 2 раза уровня триглицеридов у больных флюорозом (5 % и 14 %, соответственно,  $p=0,074$ , Mann-Whithney). Достоверно не различался между этими группами средний уровень ЛПВП ( $p=0,451$ ) и частота случаев снижения ЛПВП ( $p=0,723$ ).

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 общего холестерина и наличием профессионального флюороза ( $k=-0,129$ ,  $p=0,028$ , Kendall), уровнем ЛПНП и наличием флюороза ( $k=-0,164$ ,  $p=0,032$ , Kendall), а также обратная значимая связь между наличием флюороза и повышением уровня ЛПНП ( $k=-0,354$ ,  $p=0,000$ , Kendall). Причем данная закономерность установлена несмотря на то, что средний возраст пациентов, не имеющих флюороз, был достоверно меньше, чем у больных флюорозом.

С учетом изменения перечисленных показателей можно констатировать значимо менее выраженное нарушение липидного обмена у рабочих с установленной фтористой интоксикацией, чем у стажированных рабочих без профессионального заболевания. Можно предположить, что комплекс условий труда электролизного производства обладает гиполипидемическим и, возможно, противоатеросклеротическим эффектом.

Следует отметить, что у рабочих электролизного производства наблюдаются менее выраженные атерогенные метаболические нарушения. Не получено влияния гиперхолестеринемии ( $p=0,846$ , критерий Wilcoxon-Gehan), гипертриглицеридемии на скорость формирования флюороза ( $p=0,3544$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Но выявлено значимое ускорение развития профессионального флюороза у больных с повышением уровня триглицеридов в 2 и более раз по сравнению с пациентами, не имеющими выраженной триглицеридемии (27,22 лет и 30,31 лет, соответственно,  $p=0,0142$  Log Rank,  $p=0,0414$  Taron-Ware).

При анализе влияния среднегруппового уровня ЛПНП на сроки формирования флюороза отмечалось достоверное замедление развития ХПИСФ у рабочих с повышением уровня ЛПНП: у пациентов с повышением в сыворотке крови ЛПНП выше нормативных величин эта величина составила 27,69 лет и более 33 лет для пациентов, у которых этого повышения не было, ( $p=0,0211$ , Wilcoxon-Gehan), что еще раз подтверждает предположение о значимо менее атерогенном характере метаболизма у больных флюорозом.

Средняя по группе величина ИМТ была значимо выше у пациентов с ХПИСФ ( $29,94\pm0,55$  и  $28,38\pm0,47$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно,  $p=0,019$ , Mann-Whithney), что, вероятно, объяснялось достоверно большим числом пациентов с ожирением 1 степени среди больных флюорозом (28 % и 45 %, соответственно). Не отмечено значимой разницы в числе пациентов с избыточной массой тела, ожирением, ожирением 2 степени и ожирением 3 степени между больными флюорозом и рабочими без профзаболевания. Проведение корреляционного анализа подтвердило эти данные: получена прямая значимая связь между флюорозом и ИМТ ( $k=0,137$ ,  $p=0,019$ , Kendall), а также прямая достоверная связь с наличием ожирения 1 степени ( $k=0,175$ ,  $p=0,035$ , Kendall).

При оценке влияния на сроки развития флюороза отмечено достоверное замедление формирование ХПИСФ у пациентов с избыточной массой тела. Так, срединное время установления ХПИСФ у рабочих с избыточной массой тела составило 31,69 лет, для рабочих с нормальным ИМТ – 27,54 лет ( $p=0,0209$ , Log Rank и  $p=0,0463$ , Taron-Ware), но при этом наблюдалось ускорение развития

флюороза 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).

То есть профилактика развития флюороза с учетом ИМТ должна начинаться на этапе диагностики избыточной массы тела с тем, чтобы не допустить развитие ожирения у рабочих электролизного производства.

### **3.3.3.3 Влияние углеводного обмена**

При анализе состояния углеводного обмена оценивались следующие показатели и их влияние на формирование флюороза: нарушение углеводного обмена, средний уровень глюкозы сыворотки крови, уровень глюкозы при проведении теста толерантности к глюкозе, наличие у рабочих сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак, уровень гликированного гемоглобина и его повышение, уровень иммунореактивного инсулина.

Установлено, что даже средний по группе уровень глюкозы крови у пациентов с установленным флюорозом ( $6,21\pm0,24$  ммоль/л) был выше нормативных величин [4] и существенно выше, чем средний по группе уровень глюкозы у стажированных рабочих без профзаболевания ( $5,69\pm0,16$  ммоль/л,  $p=0,062$ ).

Частота случаев гликемии натощак также была значимо выше среди больных профессиональным флюорозом (48 % против 33%,  $p=0,036$ , Mann-Whithney). Число случаев сахарного диабета 2 типа также достоверно чаще наблюдалась среди пациентов с флюорозом (17 % и 4 %, соответственно,  $p=0,002$ , Mann-Whithney). Нарушения углеводного обмена также значимо чаще встречались у больных ХПИСФ, чем у остальных пациентов (47% случаев против 31%, соответственно,  $p=0,022$ , Mann-Whithney).

При проведении теста толерантности к глюкозе средний по группе исходный уровень глюкозы был существенно выше у больных флюорозом, чем у стажированных рабочих без профпатологии ( $6,30\pm0,31$  и  $5,74\pm0,18$  ммоль/л,

соответственно,  $p=0,098$ , Mann-Whithney). Средний по группе показатель уровня сахара крови через два часа после приема 75 г глюкозы был также достоверно выше у больных флюорозом ( $7,42\pm0,31$  и  $6,02\pm0,32$  ммоль/л,  $p=0,009$ , Mann-Whithney). Для остальных показателей углеводного обмена не получено достоверной разницы между больными флюорозом и стажированными рабочими без профпатологии.

При проведении корреляционного анализа получена достоверная прямая связь между ХПИСФ и наличием нарушенной гликемии натощак ( $k=0,150$ ,  $p=0,036$ , Kendall), СД 2 типа ( $k=0,224$ ,  $p=0,002$ , Kendall), нарушениями углеводного обмена ( $k=0,162$ ,  $p=0,022$ , Kendall), повышенным уровнем глюкозы после проведения теста толерантности к глюкозе ( $k=0,202$ ;  $p=0,009$ , Kendall).

При оценке влияния НУО 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 стажированных рабочих без профпатологии,  $p=0,0261$ , Wilcoxon-Gehan).

Таким образом, установлено, что нарушенная гликемия натощак и СД 2 типа ассоциированы с профессиональным флюорозом и являются значимыми предикторами его формирования. В то же время нарушения липидного обмена более характерны для стажированных рабочих, не имеющих ХПИСФ, несмотря на их более молодой возраст по сравнению с группой больных профессиональным флюорозом. Вероятно, метаболические процессы у данной категории рабочих характеризуются преобладанием атерогенных нарушений, в то же время для больных профессиональным флюорозом более характерно раннее развитие нарушений углеводного обмена и формирование патологии по диабетогенному пути.

### **3.3.4 Оценка влияния иммунного статуса на развитие профессионального флюороза**

Оценивались следующие показатели и их влияние на формирование флюороза: спектр иммуноглобулинов JgA, JgM, JgG, уровень циркулирующих иммунных комплексов, значение НСТ-теста.

Не получено достоверной разницы у больных флюорозом и стажированных рабочих ни по одному из перечисленных показателей, кроме изменений НСТ-теста. Достоверно чаще изменения НСТ-теста наблюдались у пациентов с флюорозом (86 % случаев против 67 %, соответственно,  $p=0,029$ , Mann-Whithney). То есть у пациентов с установленной ХПИСФ значимо чаще регистрируются отклонения кислородозависимой фагоцитарной активности нейтрофилов. Наблюдалась значимая прямая корреляционная связь наличия флюороза и изменений НСТ-теста ( $k=0,214$ ,  $p=0,029$ , Kendall). Других значимых зависимостей между изучаемыми показателями не получено.

При оценке влияния иммунного статуса на динамику развития ХПИСФ отмечено достоверное ускорение сроков формирования флюороза только для пациентов с изменениями НСТ-теста. Так, срединный стаж (медиана) до установления диагноза профессиональный флюороз у больных с изменениями НСТ теста (с учетом любых изменений) составил 30,10 лет, а для остальных пациентов – 34,07 лет ( $p=0,0180$ , Wilcoxon-Gehan).

То есть нарушение кислородозависимой фагоцитарной активности нейтрофилов достоверно связано с формированием профессионального флюороза и является значимым предиктором развития флюороза.

Не получено значимых предикторов развития флюороза из спектра исследованных показателей перекисного окисления липидов и коагулограммы.

### **3.3.5 Влияние генетических маркеров сахарного диабета на развитие профессионального флюороза**

Не получено различий в частоте встречаемости генетической предрасположенности к сахарному диабету у пациентов с флюорозом и стажированных рабочих для различных маркеров.

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 (средний возраст  $52,60 \pm 0,85$  лет) в условиях воздействия неорганических соединений фтора. Выявлена ассоциация полиморфизма гена TCF7L2 в виде наличия аномального аллеля С с развитием нарушений углеводного обмена ( $p=0,0047$ ,  $k=0,210$ ). Кроме того, установлены достоверные корреляционные связи выявления генотипа СТ гена TCF7L2 с наличием профессионального флюороза ( $p=0,007$ ,  $k=0,281$ ), а также сочетания профессиональной патологии и сахарного диабета 2 типа ( $p=0,0018$ ,  $k=0,248$ ). 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.

### **3.3.6 Влияние сопутствующей патологии на развитие профессионального флюороза**

#### **3.3.6.1 Влияние дисфункции печени и патологии желудочно-кишечного тракта**

При анализе дисфункции печени оценивались следующие показатели и их влияние на формирование профессионального флюороза: уровень общего билирубина, уровень АЛТ и его изменения, уровень АСТ и его изменения, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Не получено значимых зависимостей для пациентов с флюорозом по уровню и его изменениям для общего билирубина и АЛТ. При оценке уровня АСТ также не отмечено значимой разницы для больных флюорозом и стажированных рабочих без профпатологии, но существенно чаще наблюдалось повышение уровня АСТ у пациентов с флюорозом (27 % случаев против 16 %, соответственно,  $p=0,052$ , Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа получена прямая существенная связь ХПИСФ и повышения АСТ ( $k=0,136$ ,  $p=0,052$ , Kendall). Других значимых зависимостей между наличием флюороза и биохимическими показателями, характеризующими функцию печени, не получено. Кроме того, установлено достоверное ускорение формирования флюороза у пациентов с повышением уровня АСТ: так, у больных с повышенным уровнем фермента стаж до развития флюороза составил 25,14 лет, а для остальных пациентов – 29,42 лет ( $p=0,0268$ , Wilcoxon-Gehan). По данным многих исследований у рабочих, контактирующих с неорганическими соединениями фтора, в 60 % случаях развивается атрофия слизистых, как верхних дыхательных путей, так и желудка [226, 231].

В изучаемой нами когорте частота наблюдений атрофического гастрита была достоверно выше среди больных флюорозом (65 % случаев против 22 %, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney). Кроме того, получена значимая корреляционная связь между ХПИСФ и наличием атрофического гастрита ( $k=0,426$ ,  $p=0,000$ , Kendall).

Наличие атрофического гастрита достоверно укорачивает стаж до установления профессионального флюороза, так, у больных с атрофическим гастритом стаж до установления ХПИСФ составляет 25,95 лет, в то время, как у пациентов, не имеющих данного заболевания, 31,94 года ( $p=0,000$ , Wilcoxon-Gehan).

Среди патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с профессиональным флюорозом практически в 2 раза чаще регистрировался жировой гепатоз, чему, безусловно, способствовало наличие нарушений углеводного обмена в виде гипергликемии натощак, СД 2 типа, а также повышенного уровня триглицеридов и общего холестерина (48 % случаев против

24 %, соответственно,  $p=0,003$ , Mann-Whithney). Взаимосвязь ХПИСФ и жирового гепатоза подтверждалось наличием значимой корреляции между этими заболеваниями ( $k=0,244$ ,  $p=0,003$ , Kendall).

Наличие жирового гепатоза у больных также значимо сокращало время до развития профессионального флюороза у рабочих. Так, у больных с жировым гепатозом стаж до формирования флюороза составлял 24,69 лет, в то время, как у пациентов, не имеющих данного заболевания, 29,44 лет ( $p=0,0008$ , Wilcoxon-Gehan).

Значимых корреляционных зависимостей между ХПИСФ и наличием язвенной болезни 12-перстной кишки не получено.

### **3.3.6.2 Оценка влияния функции внешнего дыхания**

Поражение слизистой дыхательных путей характерно для ХПИСФ [216]. Согласно действующему в настоящее время приказу о порядке установления связи профессионального заболевания с профессией, в симптомокомплекс ХПИСФ включена хроническая обструктивная болезнь легких [169]. В то же время в изучаемой когорте работников не получено значимых различий по частоте развития хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких между больными ХПИСФ и рабочими без профпатологии.

Установлена значимо более частая распространенность профессиональных заболеваний легких (пневмокониоза и токсико-пылевого бронхита) в группе сравнения (19 % и 9 %, соответственно,  $p=0,030$ ; Mann-Whithney), то есть пылевые заболевания легких достоверно реже диагностируются у пациентов профессиональным флюорозом.

Эта закономерность подтверждается данными корреляционного анализа: получена значимая обратная связь ХПИСФ с наличием пневмокониоза и токсико-пылевого бронхита ( $k=-0,154$ ,  $p=0,030$ , Kendall).

Зарегистрированы достоверные различия в абсолютных величинах показателя ОФВ1 у больных профессиональным флюорозом и группы сравнения ( $3,17\pm0,08$  л и  $2,77\pm0,09$  л, соответственно,  $p=0,002$ , Mann-Whithney). Хотя показатели не выходили за пределы нормативных величин, но значения у

больных профессиональным флюорозом были достоверно меньше. Аналогично наблюдались достоверные различия для абсолютных значений одного из основных показателей спирометрии ФЖЕЛ: у стажированных рабочих без ХПИСФ эта величина составила  $3,86 \pm 0,09$  л, в то время как у пациентов с профессиональным флюорозом –  $3,49 \pm 0,13$  л ( $p=0,011$ , Mann-Whithney). Данные показатели также не выходили за пределы нормативных величин [268], но значения для больных профессиональным флюорозом были достоверно меньше.

Различия среднегруппового показателя ОФВ1 и ФЖЕЛ у больных ХПИСФ и пациентов без профзаболевания подтверждает неблагоприятное воздействие производственных факторов алюминиевого производства на бронхолегочную функцию, что впоследствии может привести к формированию у пациентов хронической обструктивной болезни легких.

При проведении корреляционного анализа получены значимые обратные зависимости для двух показателей ФВД: для ОФВ1  $k=-0,218$ ,  $p=0,003$ , Kendall и для ФЖЕЛ  $k=-0,174$ ,  $p=0,020$ , Kendall. Данный результат также подтверждает зависимость, полученную при сравнении средних величин: у больных профессиональным флюорозом снижаются показатели спирометрии, такие как ОФВ1 и ФЖЕЛ. При этом влияния рассматриваемых показателей ФВД на сроки развития профессионального флюороза не получено.

Резюмируя, можно сказать, что для группы сравнения в отличие от группы с ХПИСФ, наблюдаются некоторые особенности в формировании патологии: несмотря на значимо более молодой возраст стажированных рабочих, достоверно чаще у них развиваются атерогенные нарушения. В этой группе формирование пылевых заболеваний легких наблюдается чаще по сравнению с больными ХПИСФ. Возможно, причиной преимущественного формирования у рабочих пылевой патологии или ХПИСФ является различная у разных индивидуумов предрасположенность и повышенная чувствительность к тому или иному производственному фактору, например, воздействию фиброгенной пыли или токсическим фтористым соединениям, что обуславливает иные патогенетические механизмы реализации неблагоприятного производственного воздействия. Так, у

пациентов с предрасположенностью к пылевой патологии наблюдается ускоренное развитие атеросклеротического процесса с преобладанием нарушений липидного обмена, в то время как у больных с предрасположенностью к ХПИСФ характерно преобладание нарушений углеводного обмена при менее выраженных атерогенных изменениях.

### **3.3.6.3 Оценка влияния патологии опорно-двигательного аппарата**

Одним из проявлений профессионального флюороза является полиостеоартроз, который сопровождается той или иной степенью функциональной недостаточности (ФН) суставной патологии.

Установлена большая распространенность наличия ФН у больных профессиональным флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профзаболевания (42 % и 18 %, соответственно,  $p=0,001$ , Mann-Whithney), а также преобладание более выраженной степени ФН у больных основной группы, чем у пациентов группы сравнения (86% и 48%, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney).

Для оценки результатов рентгенологических исследований было проведено следующее ранжирование: данные рентгенологического исследования с признаками костного флюороза 0-1 стадии были обозначены как 0,5; с признаками 1 стадии как 1, с признаками 1-2 стадии как 1,5 и признаками 2 стадии, как 2.

По данным рентгенологического исследования у больных профессиональным флюорозом установлена более высокая стадия развития костных изменений, чем у стажированных рабочих (в среднем стадия  $1,56\pm0,06$  для больных флюорозом и  $1,02\pm0,04$  для стажированных рабочих,  $p=0,000$ ; Mann-Whithney).

При проведении корреляционного анализа получены прямые корреляционные связи между наличием профессионального флюороза и впервые развившейся ФН ( $k=0,255$ ,  $p=0,001$ , Kendall), функциональной недостаточностью различных степеней ( $k=0,403$ ,  $p=0,000$ ; Kendall), и данными рентгенологического исследования ( $k=0,465$ ,  $p=0,000$ , Kendall).

При оценке влияния перечисленных показателей на сроки развития профессионального флюороза зарегистрировано ускорение формирования флюороза у пациентов с первыми признаками ФН (стаж до развития флюороза у этих больных составлял 24,76 лет, у остальных пациентов – 30,11 лет,  $p=0,0024$ , Wilcoxon-Gehan). Отмечено уменьшение стажа до развития ХПИСФ у пациентов, имеющих ФН различной степени выраженности (27,34 лет и 33,29 соответственно,  $p=0,0008$ ; Wilcoxon-Gehan), а также у пациентов с рентгенологической стадией костного флюороза 2 и выше (25,27 лет и 29,57 лет, соответственно,  $p=0,0035$ ; Wilcoxon-Gehan).

Резюмируя, следует отметить, что при выявлении у работников в процессе клинического осмотра ФН различной степени выраженности, а также диагностике по рентгенологическим данным признаков костного флюороза 2 и более стадии, диагноз ХПИСФ устанавливается достоверно чаще.

### **3.3.6.4 Влияние изменений выделительной системы на развитие профессионального флюороза**

Оценивались такие характеристики как средний по группе уровень креатинина, частота увеличения креатинина, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), наличие морфологических изменений почек в виде кист.

Средний уровень креатинина сыворотки крови достоверно выше был у больных профессиональным флюорозом ( $87,96\pm2,43$  и  $74,73\pm1,45$  мкмоль/л соответственно,  $p<0,001$ ). Частота случаев повышения уровня креатинина более референсных величин составила в группе рабочих основной группы – 13 %, в группе сравнения таких случаев не наблюдалось ( $p<0,001$ ; Mann-Whithney).

Средние значения рСКФ были значимо ниже у больных с установленной профессиональной фтористой интоксикацией ( $86,89\pm3,03$  и  $106,31\pm2,38$  мл/мин;  $p<0,001$ ). Снижение рСКФ ниже референсных величин (90-150 мл/мин) имели более половины рабочих с диагнозом флюороз (63 % у больных профессиональным флюорозом и 18 % у стажированных рабочих без

профзаболевания,  $p < 0,001$ ; Mann-Whithney). Полученные результаты согласуются с данными экспериментальных исследований [304, 324].

Средние значения рСКФ для больных флюорозом были ниже нормативных величин (90-150 мл/мин). Кроме того, частота снижения рСКФ значимо чаще наблюдалась у рабочих с хронической фтористой интоксикацией: частота снижения рСКФ у больных флюорозом была 0,57, то есть более половины пациентов с флюорозом имели более низкие значения рСКФ, чем остальные пациенты ( $0,18, p=0,00$ ; коэффициент Mann-Whithney).

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

При определении отношения шансов иметь развитие ХБП получились следующие данные.

Таблица 3.5 – Отношение шансов развития ХБП

	Значение	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Отношение шансов (0/1)	8,462	2,773	25,816

То есть шанс иметь ХБП оказался в 8,462 выше у больных профессиональным флюорозом, чем у пациентов без ХПИСФ (95 % доверительный интервал составил ДИ= 2.773- 25.816).

Полученные результаты значительно превышают распространенность ХБП в общей популяции в России, которая по данным российских исследователей составляет 16 % среди лиц трудоспособного возраста [6].

В то же время среднее по группе значение уровня мочевой кислоты у больных ХПИСФ достоверно превышало аналогичный показатель для группы сравнения и составило  $424,5 \pm 75,89$  и  $355,7 \pm 90,88$  мкмоль/л, соответственно, ( $p < 0,001$ ). Распространенность гиперурикемии в основной группе также оказалась значимо выше, чем в группе сравнения и составила 53 % и 16 %, соответственно,  $p=0,001$ ; Mann-Whithney). Результаты проведенного в условиях клинической практики исследования подтверждают экспериментальные данные К. М. Anjum et

all (2014 г.) которые на основании изучения уровня мочевой кислоты, как маркера функционального состояния почек, показали наличие взаимосвязи повышенных концентраций фторидов и развития ХБП [366].

При проведении корреляционного анализа получена значимая прямая связь между наличием профессионального флюороза и уровнем креатинина ( $k=0,248$ ,  $p=0,001$ ; Kendall), а также существенная связь с частотой повышения уровня креатинина ( $k=0,167$ ,  $p=0,067$ ; Kendall).

Обратная значимая связь установлена между наличием флюороза и рСКФ ( $k=-0,418$ ,  $p=0,000$ ; Kendall) и, соответственно, прямая достоверная связь флюороза со сниженными значениями СКФ ( $k=0,405$ ,  $p=0,000$ ; Kendall), то есть профессиональный флюороз сопровождается достоверным снижением рСКФ.

При анализе влияния нарушенной функции почек на развитие профессионального флюороза отмечено значимое укорочение срединного стажа у пациентов со сниженной рСКФ до постановки диагноза флюороз: 28,22 лет для пациентов со снижением рСКФ и 33,61 года для пациентов без снижения рСКФ ( $p=0,015$ , Log-Rank;  $p=0,041$ , Taron-Ware).

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 умеренная прямая взаимосвязь между профессиональным флюорозом и наличием кист почек ( $k=0,201$ ,  $p=0,011$ ; Kendall).

Более того, у пациентов с кистами почек установлено более раннее формирование профессионального флюороза, так, 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).

Резюмируя, можно сказать, что формирование профессионального флюороза связано с развитием выраженных нарушений со стороны выделительной системы: установлено значительно более частое превышение

нормативных величин уровня креатинина и снижения рСКФ, что подтверждается наличием сопряженности между ХПИСФ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Для больных с ХПИСФ отмечено достоверно более частое и взаимосвязанное с профессиональным заболеванием развитие структурных изменений в виде кист почек. Перечисленные изменения приводят к значимому ускорению формирования профессионального флюороза.

### **3.3.6.5 Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и развитие профессионального флюороза**

При оценке влияния заболеваний сердечно-сосудистой системы рассматривались следующие заболевания и факторы риска кардиоваскулярной патологии: артериальная гипертензия различных степеней и стадий, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, наличие мерцательной аритмии и гипертрофии миокарда левого желудочка.

Наличие АГ значимо чаще регистрировалось у больных флюорозом (71 % и 49 %, соответственно,  $p=0,004$ ; Mann-Whithney). Отмечалась прямая значимая связь между наличием ХПИСФ и АГ ( $k=0,204$ ,  $p=0,004$ ; Kendall). В то же время АГ 1 степени более, чем в 2 раза чаще наблюдалась у стажированных рабочих, не имеющих установленной фтористой интоксикации, несмотря на их более молодой возраст (57 % и 22 %, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney). Проведение корреляционного анализа подтвердило данную закономерность: между ХПИСФ и АГ 1 степени установлена значимая обратная связь ( $k=-0,353$ ,  $p=0,000$ ).

При оценке частоты развития АГ 2 степени отмечена тенденция большей распространенности у больных профессиональным флюорозом (57 %) по сравнению со стажированными рабочими без ХПИСФ (42 %) ( $p=0,095$ , Mann-Whithney). При этом коэффициент корреляции составил  $k=0,156$  ( $p=0,095$ , Kendall).

Артериальная гипертензия 3 степени достоверно чаще наблюдалась у больных профессиональным флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профзаболевания (21 % и 2 %, соответственно,  $p=0,002$ , Mann-

Whithney). Корреляционная зависимость между наличием ХПИСФ и АГ 3 степени также была значимой и прямой с коэффициентом корреляции  $\kappa=0,287$  ( $p=0,002$ , 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 изменения 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).

Установлена разнонаправленная зависимость влияния АГ различной степени на сроки развития профессионального флюороза: у пациентов с АГ 1 степени стаж до развития флюороза составил 32,2 лет, а при отсутствии АГ 1 степени – 24,87 лет ( $p=0,0001$ ; Wilcoxon-Gehan). В то же время наличие у пациентов АГ 2 степени значимо ускоряло развитие профессионального флюороза: стаж у пациентов с АГ 2 степени до постановки диагноза ХПИСФ составил 24,63 года, без АГ 2 степени – 29,66 лет ( $p=0,0006$ ; Wilcoxon-Gehan). Не зафиксировано влияния наличия у пациентов АГ 3 степени на скорость формирования профессионального флюороза. Выявленные закономерности представлены на рисунках 3.10 и 3.11.

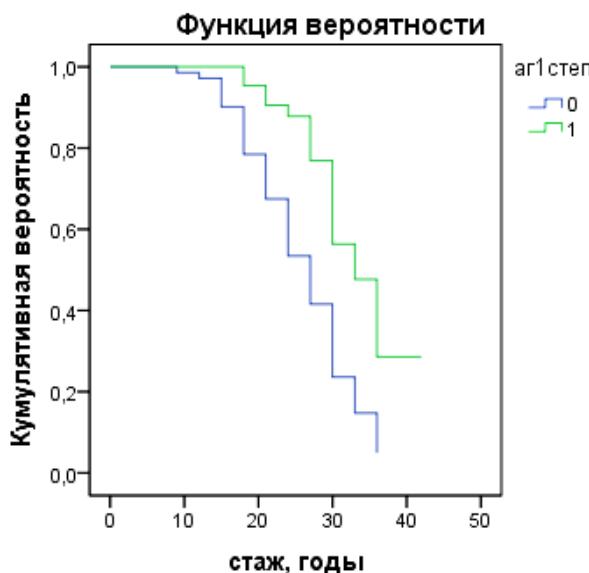


Рисунок 3.10 – Графики функции вероятности не заболеть флюорозом для 2-х групп больных: имеющих АГ1степени (зеленая линия) и не имеющих признаков АГ1 (синяя линия)

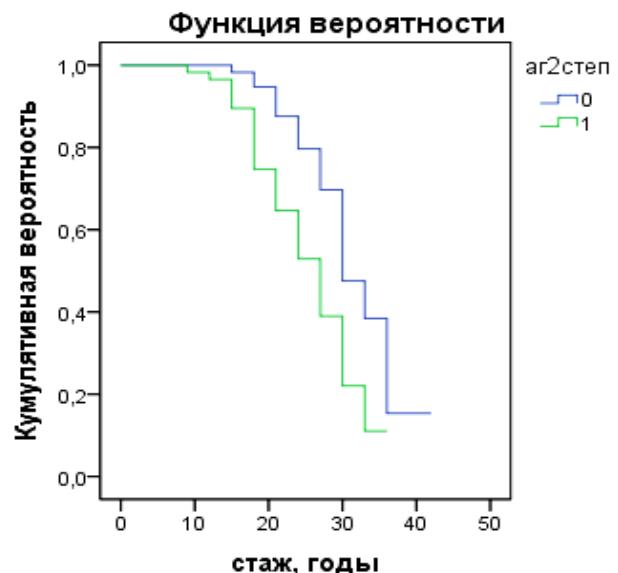


Рисунок 3.11 – Графики функции вероятности не заболеть флюорозом для 2-х групп больных: имеющих АГ2степени (зеленая линия) и не имеющих признаков АГ2 (синяя линия)

Коронарная болезнь достоверно чаще (практически в 2 раза) регистрировалась у больных профессиональным флюорозом: распространенность ИБС составила 11 % в группе сравнения и 24 % у больных профессиональным флюорозом ( $p=0,019$ , Mann-Whithney). При корреляционном анализе данная закономерность подтвердилась ( $k=0,168$ ,  $p=0,019$ , 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).

Развитие хронической сердечной недостаточности также достоверно чаще наблюдалось у пациентов с профессиональным флюорозом по сравнению с пациентами без ХПИСФ (27 % и 7 %, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа установлена прямая значимая связь между наличием флюороза и развитием сердечной недостаточности ( $k=0,277$ ,

$p=0,000$ , Kendall). Развитие сердечной недостаточности приводило к значимому ускорению формирования профессионального флюороза: стаж до установления диагноза ХПИСФ у пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью составил 24,44 года, у остальных – 30,99 лет ( $p=0,0009$ ; Wilcoxon-Gehan).

Такое нарушение ритма как мерцательная аритмия также значимо чаще регистрировалось у пациентов флюорозом (с частотой 13 %), в то время как у стажированных рабочих данная патология не наблюдалась ( $p=0,000$ ; Mann-Whithney). Установлена значимая прямая корреляционная зависимость между наличием профессионального флюороза и развитием фибрилляции предсердий ( $k=0,279$ ,  $p=0,00$ ; Kendall). Наличие у пациентов фибрилляции предсердий приводило к укорочению сроков формирования профессионального флюороза. Так, у больных с мерцательной аритмией стаж до развития ХПИСФ составил 23,25 года, в то время, как у пациентов, не имеющих фибрилляции предсердий – 29,60 лет ( $p=0,0110$ ; Wilcoxon-Gehan).

Отмечена тенденция к более частому развитию инфаркта миокарда у пациентов с профессиональным флюорозом (10 % и 4 %, соответственно,  $p=0,078$ , Mann-Whithney). Достоверной сопряженной связи между ХПИСФ и перенесенным инфарктом сердца не получено. Но получено значимое уменьшение времени до постановки диагноза ХПИСФ у больных ПИКС: стаж до развития профессионального флюороза у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда составил 27,29 лет, у остальных работников – 29,74 лет,  $p=0,0377$ ; Log Rank).

Возможно, более частое развитие ПИКС и фибрилляции предсердий у пациентов с флюорозом связано с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка у достоверно большего числа пациентов с профессиональным флюорозом (78 % и 55 %, соответственно,  $p=0,009$ , Mann-Whithney). Кроме того, наблюдалась достоверная корреляционная зависимость между развитием ХПИСФ и наличием гипертрофии миокарда левого желудочка ( $k=0,241$ ,  $p=0,009$ , Kendall).

## РЕЗЮМЕ

1. Использование однофакторного анализа позволило определить широкий спектр факторов, связанных с состоянием здоровья и условиями труда рабочих, значимо влияющих на формирование фтористой интоксикации.
2. Из общих факторов достоверно влияют на развитие флюороза возраст, стаж в неблагоприятных условиях труда, индекс курения, уровень гемоглобина.
3. Из производственных факторов можно говорить о благоприятном влиянии магнитного поля уровнем до 20 мТл, при воздействии которого замедляется развитие хронической фтористой интоксикации.
4. Из химических факторов производства значимо способствует развитию профессионального флюороза гидрофторид в дозах, превышающих ПДК. Развитие флюороза достоверно ассоциируется с максимально разовыми дозами фторида натрия, а также с дозами в 2 раза превышающими уровень ПДК по фториду натрия. При этом формирование профессионального флюороза значимо ускоряется. Для пациентов с установленной фтористой интоксикацией отмечается значимо больший средний уровень фтористых нагрузок ( $104,51 \pm 6,3$  и  $146,29 \pm 17,8$  г, соответственно,  $p=0,041$ , Mann-Whithney), а также наличие достоверной прямой сопряженной связи с величиной фтористой нагрузки.
5. При анализе влияния метаболических изменений на формирование флюороза установлено, что нарушения пуринового обмена достоверно ассоциируются с наличием профессионального флюороза у наблюдаемых пациентов и значимо ускоряют время его формирования. При оценке липидного обмена можно говорить о значимо менее атерогенном нарушении липидного обмена у рабочих с установленной фтористой интоксикацией, чем у стажированных рабочих без ХПИСФ. Следует отметить, что у рабочих электролизного производства наблюдаются менее выраженные атерогенные метаболические нарушения. Анализ состояния углеводного обмена показал, что гликемия натощак, СД 2 типа ассоциированы с профессиональным флюорозом и являются значимыми предикторами его формирования.

6. При оценке связи полиморфизма 9 различных маркеров генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа с развитием нарушений углеводного обмена и профессиональной патологии установлено, что 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.

7. Из сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у больных профессиональным флюорозом достоверно чаще наблюдается атрофический гастрит, при наличии которого значительно уменьшается время до постановки диагноза ХПИСФ.

8. Среди патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с флюорозом практически в 2 раза чаще регистрировался жировой гепатоз, что значительно сокращало сроки формирования профессионального флюороза. Уменьшение сроков до развития профессионального флюороза отмечалось также при повышении уровня АСТ.

9. При оценке показателей дыхательной системы установлено, что при формировании флюороза достоверно снижаются такие показатели ФВД, как ОФВ1 и ФЖЕЛ. Пылевые заболевания легких достоверно реже регистрировались у пациентов с профессиональным флюорозом, чем у стажированных рабочих.

10. Наличие признаков ФН различной степени, а также рентгенологическая стадия костного флюороза более 2 являются сцепленными с формированием профессионального флюороза и относятся к значимым маркерам его развития у работника.

11. Формирование профессионального флюороза связано с развитием выраженных нарушений со стороны выделительной системы: установленное значительно более частое превышение нормативных величин уровня креатинина и снижения рСКФ подтверждалось наличием сопряженности между ХПИСФ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Для больных с ХПИСФ

отмечено достоверно более частое и взаимосвязанное с профессиональным заболеванием развитие структурных изменений в виде кист почек. Перечисленные изменения приводят к значимому ускорению формирования профессионального флюороза.

12. Наличие АГ значимо чаще регистрировалось у больных профессиональным флюорозом, что подтверждалось результатами корреляционного анализа. Артериальная гипертензия 2 степени достоверно ассоциирована с более ранним развитием профессионального флюороза.

13. Развитие коронарной болезни в 2 раза и хронической сердечной недостаточности в 3 раза чаще наблюдалось у пациентов с профессиональным флюорозом, что подтверждалось результатами корреляционного анализа. Кроме того, эти сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания способствовали ускорению формирования ХПИСФ.

14. На фоне гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с профессиональным флюорозом значимо чаще регистрировалась мерцательная аритмия и, существенно чаще, ПИКС. Наличие у пациентов фибрилляции предсердий и ПИКС приводило к достоверному укорочению сроков формирования ХПИСФ.

### **3.4 Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами математического моделирования**

В представленной работе проводилось построение математической модели с использованием логистической регрессии для оценки вероятности развития хронической фтористой интоксикации у рабочих основных цехов алюминиевого производства на основе ранее определенных с помощью однофакторного анализа предикторов, значимо, ассоциированных с профессиональным флюорозом.

Далее проводилось построение математической модели для оценки вероятности развития хронической фтористой интоксикации у рабочих основных цехов алюминиевого производства с использованием регрессии Кокса.

### 3.4.1 Оценка вероятности развития профессионального флюороза с использованием логистической регрессии

#### 3.4.1.1 Построение математической модели с использованием логистической регрессии

Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа позволили выделить для наблюдаемых рабочих широкий спектр факторов, значимо ассоциированных с развитием профессионального флюороза: возраст рабочего, индекс курения, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня гидрофторида, фторида натрия в воздухе рабочей зоны больше ПДК, а также больше 2ПДК, наличие гиперурикемии, ожирения 1 степени, СД 2 типа и нарушеной гликемии натощак, изменение кислородозависимой фагоцитарной активности нейтрофилов, наличие атрофического гастрита и дисфункции печени в виде повышения АСТ, снижение объемных характеристик функции внешнего дыхания, рентгенологическая стадия костного флюороза 2 и более, а также наличие первых признаков ФН и различных степеней выраженности ФН, наличие кист почек по данным ультразвукового исследования и снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие ГЛЖ, АГ, ИБС, НК, мерцательной аритмии.

Для оценки вероятности формирования хронической фтористой интоксикации 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. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR.

Программа SPSS в результате построения модели оставила 6 значимых независимых факторов, ассоциированных с развитием флюороза, которые представлены в таблице № 1. Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой их объясняющей способности, а также возможной их

мультиколлинеарности. Полученные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – 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.

Таким образом, было получено 6 предикторов развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства: возраст рабочего (чем старше рабочий, тем выше риск развития профессионального заболевания); наличие сахарного диабета 2 типа повышает риск формирования фтористой интоксикации; 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 хронической фтористой интоксикации; увеличение концентрации гидрофторида, превышающей предельно допустимую концентрацию в 2 раза, повышает риск развития у рабочего флюороза; наличие кист почек по данным ультразвукового

исследования увеличивает шанс развития у рабочего профессионального флюороза.

Приведем формулу для расчета вероятности развития хронической фтористой интоксикации у наблюдавшихся рабочих с помощью логистической регрессии:

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

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

Классификационная таблица 3.7 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (86,2 %). При этом процент истинно положительных ответов (чувствительность) составил 86,2 %, процент истинно отрицательных (специфичность) также составил 86,2 %.

Таблица 3.7 – Предсказательная способность модели вероятности развития ХПИСФ с использованием логистической регрессии

Наблюдалось		Предсказывалось			процент корректности	
		развитие интоксикации		0		
		1	0			
Развитие ХПИСФ	0	50	8	50	86,2	
	1	9	56	9	86,2	
Общая предсказательная точность модели					86,2	

В таблице 3.8 приведены статистики (аналоги  $R^2$ ), характеризующие долю объясленной дисперсии зависимой переменной в данной модели.

Таблица 3.8 – Сводка по модели

Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
0,507	0,676

Статистика Nagelkerke R Square имеет теоретический максимум 1, который соответствует точному безошибочному прогнозу [386].

Полученная в данной модели величина 67,6 % с нашей точки зрения достаточна для практической оценки вероятности развития флюороза. В статистике Cox & Snell R Square теоретический максимум меньше 1, таким образом, полученное значение 59,7 % также подтверждает достаточную для практического применения точность модели.

Поскольку в teste Hosmer-Lemeshow проверяется нулевая гипотеза, состоящая в том, что разница между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями статистически недостоверна, и расчетное значение критерия Chi-square=5,056, p=0,752, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, статистика Hosmer-Lemeshow показывает, что модель хорошо соответствует наблюдаемым данным [360].

Расчет данной статистики является лучшим способом проверки качества модели бинарной логистической регрессии, построенной в SPSS, потому что он объединяет наблюдения в «схожие» группы (таблица 3.9). Эта статистика (Hosmer-Lemeshow statistic) вычисляется на основе данных «схожих» групп.

Исследуемых пациентов разбили на 10 групп и отсортировали. В группу № 1 попали пациенты, у которых расчетная вероятность развития флюороза была наименьшей, и так далее до группы № 10, где расчетная вероятность развития профессионального заболевания была наибольшей.

Таблица 3.9 – Таблица теста Hosmer-Lemeshow

№	Развитие флюороза = 0		Развитие флюороза = 1		В целом
	наблюдалось	предсказывалось	наблюдалось	предсказывалось	
1	13	12,916	0	0,084	13
2	11	11,440	1	0,560	12
3	9	10,545	3	1,455	12
4	11	8,968	2	4,032	13
5	7	6,475	5	5,525	12
6	3	4,129	9	7,871	12
7	3	2,249	9	9,751	12
8	1	0,909	11	11,091	12
9	0	0,304	12	11,696	12
10	0	0,064	13	12,936	13

Таблица 3.9 теста Hosmer-Lemeshow демонстрирует достаточно точное соответствие предсказанных и наблюдаемых частот исходов по развитию фтористой интоксикации в данной модели. Так, в группе № 1 модель предсказала 0,084 случаев развития флюороза, что практически соответствует фактическим наблюдениям – 0 случаев. И так далее до группы № 10, где модель предсказала 12,936 случаев, что близко к фактическим наблюдениям – 13. Отметим, что дробное число 12,936 надо трактовать следующим образом: «Прогнозируется, что из 13 тыс. пациентов у 12936 пациентов сформируется флюороз, а у 64 не сформируется».

### 3.4.1.2 Верификация модели на клинических примерах

Модель была верифицирована на клинических примерах. В таблице 5 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность данной модели. Как следует из базы данных для пациента А (№3) все бинарные независимые переменные равны нулю, кроме одной – данных рентгенологического исследования; у пациента М (№2) уже две бинарных независимых переменных равные 1: наличие гастрита и воздействие уровня гидрофторида выше 2 ПДК. Для них была вычислена вероятность развития

хронической фтористой интоксикации, которая оказалась самой низкой. Предсказания модели соответствует действительности, пациенты не имели профессионального диагноза.

В таблице 3.10 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность данной модели.

Таблица 3.10 – Клинические примеры применения модели

№ п/п	Пациенты	Возраст, лет	СД 2 типа	Гидрофторид выше 2 ПДК	Гастрит есть/нет	R стадия	Кисты почек есть/нет	Вероятность %	ХПИСФ есть /нет
1	Ф	46	0	1	1	1	0	25,4	нет
2	М	38	0	1	1	0	0	0,095	нет
3	А	35	0	0	0	1	0	0,17	нет
4	В	61	1	1	1	1	0	94,3	есть
5	К	51	0	1	1	1	1	81,2	есть

Пациент Ф (№ 1) имел превышение уровня гидрофторида, диагностированный гастрит и изменения на рентгенограмме соответствовали 1-2 стадии, то есть вероятность развития фтористой интоксикации у него составила 25,4%. На момент исследования диагноза флюороз у него еще не было.

Пациенты №4 и №5 были старше, чем пациенты Ф, М и А. Пациент В (№4) имел СД 2 типа, гастрит, специфические рентгенологические изменения, экспозицию гидрофторида выше 2 ПДК. Пациент К (№ 5) имел кисты почек, гастрит и рентгенологические изменения, экспозицию уровень гидрофторида выше 2 ПДК. Вероятность развития фтористой интоксикации у них была 94,3 % и 81,2 %, соответственно. И на момент исследования им был уже установлен диагноз профессионального флюороза. Таким образом, на клинических примерах показана возможность использования модели и проиллюстрирована ее прогностическая способность.

### 3.4.2 Оценка вероятности развития профессионального флюороза с использованием регрессии Кокса

#### 3.4.2.1 Построение математической модели вероятности развития профессионального флюороза с использованием регрессии Кокса

Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа позволили выделить для наблюдаемых рабочих широкий спектр предикторов, значимо увеличивающие риск развития профессионального флюороза: возраст рабочего, индекс курения, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня гидрофторида, фторида натрия в воздухе рабочей зоны выше ПДК, наличие гиперурикемии, ожирения 1 степени, СД 2 типа и нарушение гликемии натощак, изменение кислородозависимой фагоцитарной активности нейтрофилов, наличие атрофического гастрита и дисфункции печени в виде повышения АСТ, снижение объемных характеристик функции внешнего дыхания, рентгенологическая стадия костного флюороза 2 и более, а также наличие первых признаков ФН и различных степеней выраженности ФН, наличие кист почек по данным ультразвукового исследования и снижение рСКФ, развитие ГЛЖ, АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии.

Для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение периода наблюдения была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса. Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса, в модель были включены 6 предикторов: снижение гемоглобина крови, наличие СД 2 типа, наличие гастрита, наличие экспозиции гидрофторида выше ПДК, наличие рентгенологических изменений длинных трубчатых костей, наличие АГ 2 степени и выше (следует заметить, что пациенты с АГ 3 степени, как правило, выводятся из производства). Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации, таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Предикторы	B	SE	Sig	Exp(B)
Снижение гемоглобина	1,290	0,467	0,006	3,631
Наличие СД 2 типа	0,687	0,336	0,041	1,988
Наличие гастрита	0,923	0,295	0,002	2,517
Уровень гидрофторида выше ПДК	1,344	0,407	0,001	3,834
Наличие рентгенологических изменений длинных трубчатых костей	0,725	0,265	0,006	2,065
Наличие АГ 2 степени и выше	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 выше ПДК увеличивает 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 и выше увеличивает риск развития флюороза (наличие АГ 2 степени кодируется – 1, отсутствие – 0);

В Таблице 3.12 приводится соответствие данных рентгенологического исследования кодированию в модели.

Таблица 3.12 – Соответствие данных рентгенологического исследования кодам в модели

Данные рентгена	0 стадия	0-1 стадия	I стадия	I-II стадия	II стадия	II-III стадия	III стадия
Коды модели	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3

На рисунке 3.12 представлен график кумулятивного риска развития флюороза в зависимости от стажа.

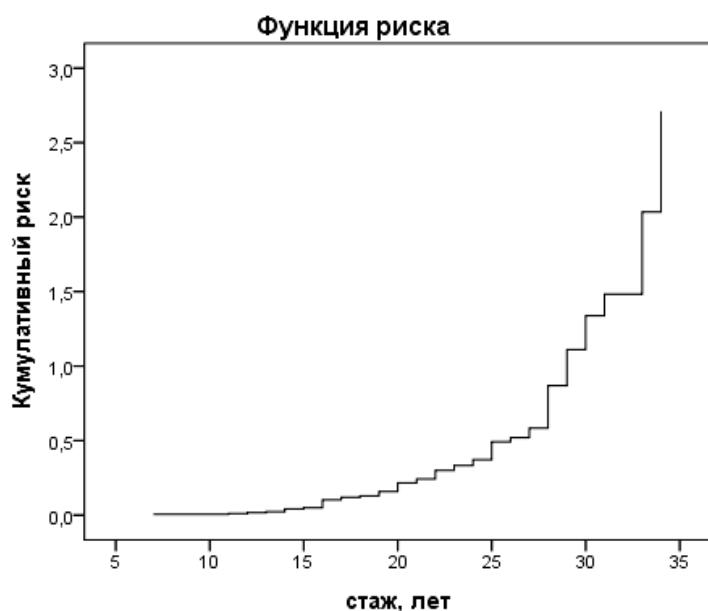


Рисунок. 3.12 – Динамика кумулятивного риска в зависимости от стажа.

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Данные пациента С: снижение гемоглобина – 0; СД 2 типа – 1; атрофический гастрит – 1; экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 0; по данным рентгенологического исследования стадия костного флюороза I-II; у пациента не регистрируется АГ 2 степени. Данные пациента Т: снижение гемоглобина – 0; СД 2 типа – 0; атрофический гастрит – 0; экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 0; по данным рентгенологического исследования стадия костного флюороза I-II; у пациента не регистрируется АГ 2 степени. Пациенты сравнимы по четырем признакам и

различаются только по 2 признакам – наличию СД 2 типа и атрофического гастрита. Согласно Таблице 3.11 для двух пациентов, одинаковых по всем признакам, кроме двух, более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с наличием СД 2 типа и атрофического гастрита. В соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента С выше, чем у пациента Т в 5,004 раз:

$$\text{Exp}(\text{Всд})^1 \times \text{Exp}(\text{Вгаст})^1 = 1,988 \times 2,517 = 5,004$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент С имел диагноз флюороз, а пациент Т – нет.

### **3.4.2.2 Построение математической модели развития хронической фтористой интоксикации в период 15-летнего стажа**

Регрессия Кокса позволяет определить предикторы, значимо влияющие на исход процесса (в данном случае развития фтористой интоксикации) и построить прогностические модели для различных периодов наблюдения.

Для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение 15-летнего стажа была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса и предикторов, значимо влияющих на исход заболевания, определенных методами однофакторного анализа и приведенных выше.

Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса; в модель были включены 2 нижеописанных предиктора: возраст пациента (чем старше возраст, тем выше риск развития флюороза) и индекс массы тела – чем больше ИМТ, тем выше риск развития фтористой интоксикации. Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 15-летнего стажа; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Предикторы	B	SE	Sig	Exp(B)
Возраст рабочего	0,092	0,039	0,019	1,097
ИМТ	0,116	0,040	0,003	1,123

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

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Данные пациента С: возраст 54 года, стаж работы в неблагоприятных условиях производства составляет 15 лет, ИМТ = 20,98. Данные пациента Ф: возраст 53 года, стаж работы в неблагоприятных условиях также составляет 15 лет, ИМТ = 38,74. Согласно Таблице 3.13 для двух пациентов, одинаковых по стажу и практически с одинаковым возрастом, более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с большим ИМТ: именно, в соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента Ф выше, чем у пациента С в 7,187 раз:

$$\begin{aligned}
 & \text{Exp}(\text{Ввозр})^{53} \times \text{Exp}(\text{Вимт})^{38,7} / \text{Exp}(\text{Ввозр})^{54} \times \text{Exp}(\text{Вимт})^{20,9} = \\
 & \text{Exp}(0,092)^{53} \times \text{Exp}(0,116)^{38,7} / \text{Exp}(0,092)^{53} \times \text{Exp}(0,116)^{38,7} = \\
 & \text{Exp}(\text{Ввозр})^{(53-54)} \times \text{Exp}(\text{Вимт})^{(38,7-20,9)} = \text{Exp}(0,092)^{(53-54)} \times \\
 & \text{Exp}(0,116)^{(38,7-20,9)} = 0,912 \times 7,884 = 7,187;
 \end{aligned}$$

где  $\wedge$  – знак возвведения в степень.

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент Ф имел флюороз, а пациент С – нет.

Значение коэффициента при предикторе ИМТ, равно 0,116, и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,116) = 1,123$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,123 \times 100 \% - 100 \% = 12,3 \%$  при увеличении уровня ИМТ на 1 единицу.

На рисунке 3.4.2 приводится динамика функции риска развития флюороза на протяжении 15-летнего периода «вредного» стажа.

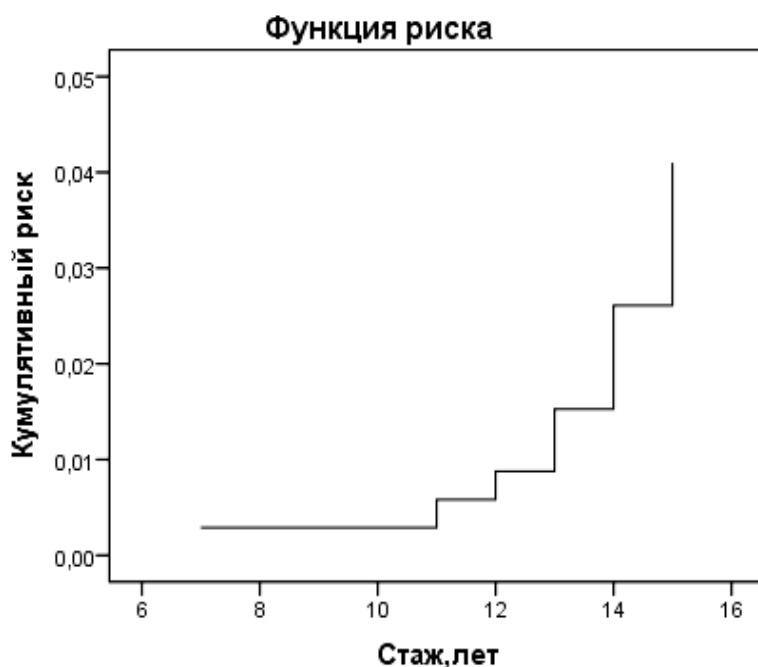


Рисунок 3.4.2 – Динамика кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 15-летнего периода стажа.

### 3.4.2.3 Построение математической модели развития хронической фтористой интоксикации в период 20-летнего стажа работы в неблагоприятных условиях производства

Для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение 20-летнего стажа была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса и предикторов, значимо влияющих на исход заболевания, определенных методами однофакторного анализа и приведенных выше.

Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса. В модель были включены 4 предиктора: возраст пациента (чем старше возраст, тем выше риск развития флюороза), индекс массы тела – чем больше ИМТ, тем выше риск развития фтористой интоксикации; уровень гидрофторида выше ПДК (при наличии экспозиции гидрофторида у рабочего

риск развития флюороза повышается) и атрофический гастрит (при наличии у пациента атрофического гастрита риск развития профессиональной патологии увеличивается). Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 20-летнего стажа; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Предикторы	B	SE	Sig	Exp(B)
Возраст пациента	0,066	0,023	0,003	1,068
ИМТ	0,082	0,031	0,008	1,085
Наличие гастрита	0,858	0,362	0,018	2,357
Экспозиция гидрофторида выше ПДК	1,206	0,453	0,008	3,341

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

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них наличия или отсутствия диагноза флюороз следующие. Данные пациента К: возраст 49 лет, стаж работы во вредных условиях труда составляет 16 лет, ИМТ = 35,01, пациент имеет диагноз атрофический гастрит – 1; экспозиция к гидрофториду – 1. Данные пациента А: возраст 49 лет, стаж работы в неблагоприятных условиях составляет 17 лет, ИМТ = 33,25, пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; экспозиция к гидрофториду – 1. Согласно таблице 3.14 из двух пациентов, одинаковых по стажу (до 20 лет) и возрасту, более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с большим ИМТ и наличием атрофического гастрита. В соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента К выше, чем у пациента А. в 2,719 раз:

$$\text{Exp}(\text{Вимт})^{35} \times \text{Exp}(\text{Вгаст})^1 / \text{Exp}(\text{Вимт})^{33,25} = \text{Exp}(\text{Вимт})^{(35-33,25)} \times \text{Exp}(\text{Вгаст}) = \\ 1,085^{1,75} \times 2,357 = 2,719$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент К имел флюороз, а пациент А – нет. Значение коэффициента при предикторе ИМТ, равно 0,082 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,082) = 1,085$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,085 \times 100\% - 100\% = 8,5\%$  при увеличении уровня ИМТ на 1 единицу.

На рисунке 3.13 приводится динамика функции риска развития флюороза на протяжении 20-летнего периода «вредного» стажа.

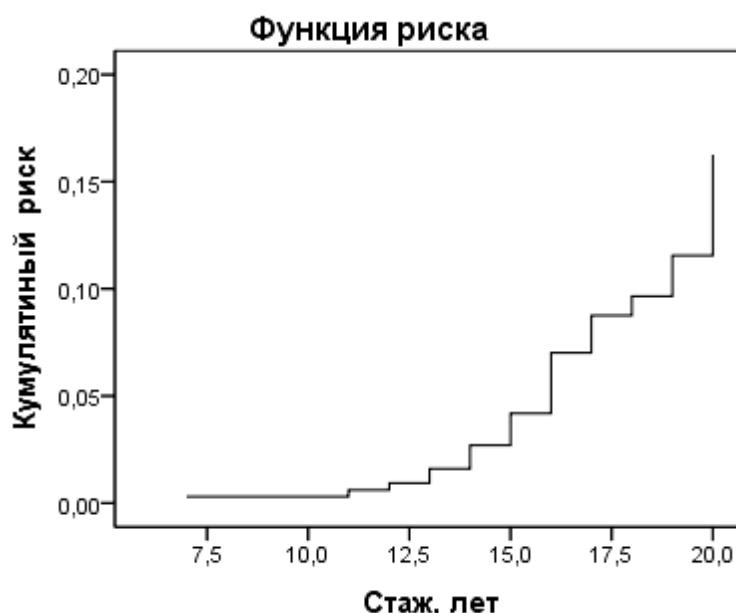


Рисунок 3.13 – Динамика кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 20-летнего периода стажа.

#### 2.4.2.4 Построение математической модели развития хронической фтористой интоксикации в период 25-летнего стажа работы в неблагоприятных условиях производства

Для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение 25-летнего стажа была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса и предикторов, значимо влияющих на исход заболевания, определенных методами однофакторного анализа и приведенных выше.

Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса. В модель были включены 5 предикторов: возраст пациента (чем старше возраст, тем выше риск развития флюороза); индекс массы тела – чем больше ИМТ, тем выше риск развития фтористой интоксикации; уровень гидрофторида выше ПДК (при наличии экспозиции гидрофторида выше ПДК у рабочего риск развития флюороза повышается); атрофический гастрит (при наличии у пациента атрофического гастрита риск развития профессиональной патологии увеличивается); и гипергликемия натощак (при наличии гипергликемии натощак у рабочего риск развития флюороза повышается). Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 25-летнего стажа; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Предикторы	B	SE	Sig	Exp(B)
Возраст пациента	0,048	0,018	0,007	1,050
ИМТ	0,090	0,026	0,001	1,094
Наличие гастрита	0,852	0,285	0,003	2,344
Экспозиция гидрофторида выше ПДК	0,866	0,412	0,035	2,378
Наличие гипергликемии натощак	0,624	0,272	0,022	1,867

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

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Данные пациента Г: возраст 43 года; стаж работы во вредных условиях труда составляет 22 года; ИМТ = 31,10; пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; у пациента не

регистрируется гипергликемия натощак – 0; экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 1. Данные пациента К: возраст 43 года; стаж работы в неблагоприятных условиях составляет 22 года; ИМТ = 26,53; пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; у пациента наблюдалась гипергликемия натощак – 1; экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 1. Согласно таблице 3.15 из двух пациентов, одинаковых по стажу (22 года) и возрасту (43 года), более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с большим ИМТ, хотя у рабочего с меньшим ИМТ регистрировалась гипергликемия натощак. В соответствии с уравнением модели риска развития флюороза у пациента Г выше, чем у пациента К в 2,8 раз:

$\text{Exp}(\text{Вимт})^{31,1} / \text{Exp}(\text{Вимт})^{26,53} \times \text{Exp}(\text{Вгипергл})^1 = 1,094^{\wedge} (31,1-26,53) \times 1,867 = 2,815$ . Значение коэффициента при предикторе ИМТ, равно 0,090 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,090) = 1,094$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,094 \times 100\% - 100\% = 9,4\%$  при увеличении уровня ИМТ на 1 единицу.

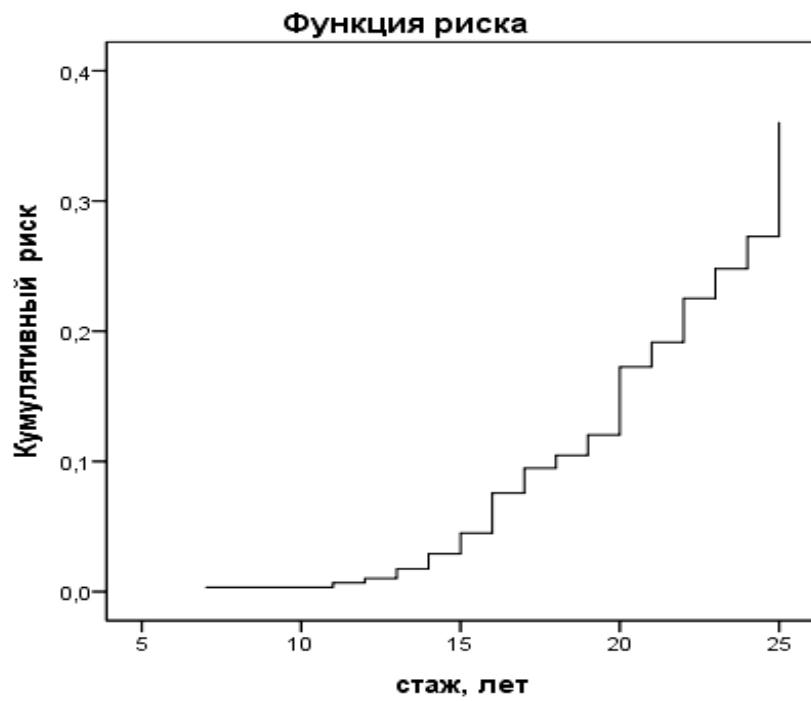


Рисунок 3.14 – Динамика кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 25-летнего периода стажа.

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент Г имел флюороз, а пациент К – нет. На рисунке 3.14 приводится динамика функции кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 25-летнего периода «вредного» стажа.

### **3.4.2.5 Построение математической модели развития хронической фтористой интоксикации в период 30-летнего стажа работы в неблагоприятных условиях производства**

Для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение 30-летнего стажа была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса и предикторов, значимо влияющих на исход заболевания, определенных методами однофакторного анализа и приведенных выше.

Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса. В модель были включены 6 предикторов: гидрофторид выше ПДК (при наличии экспозиции гидрофторида у рабочего риск развития флюороза повышается); атрофический гастрит (при наличии у пациента атрофического гастрита риск развития профессиональной патологии увеличивается); глюкоза (чем выше уровень глюкозы сыворотки крови, тем выше риск развития флюороза); данные рентгенологического исследования (чем выше стадия по данным рентгенологического исследования, тем выше риск развития фтористой интоксикации); артериальная гипертензия 2 степени (наличие АГ 2 степени увеличивает риск развития флюороза); снижение гемоглобина крови (наличие снижения гемоглобина повышает риск развития флюороза). Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 30-летнего стажа; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Предикторы	B	SE	Sig	Exp(B)
Данные рентгенологического исследования	0,838	0,277	0,002	2,311
Наличие АГ 2 степени	1,004	0,304	0,001	2,729
Наличие гастрита	1,045	0,315	0,001	2,845
Экспозиция гидрофторида выше ПДК	1,467	0,414	0,000	4,335
Снижение гемоглобина	1,310	0,469	0,005	3,707
Уровень глюкозы крови	0,126	0,053	0,016	1,135

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

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие.

Данные пациента Ч: стаж работы во вредных условиях труда составляет 27 лет; у пациента документирован диагноз атрофический гастрит – 1; уровень глюкозы составил 8,6 мкмоль/л; экспозиция к гидрофториду – 1; по данным рентгенологического исследования регистрировалась 1 стадия флюороза; у пациента не наблюдалась АГ 2 степени – 0; не отмечалось снижения гемоглобина – 0.

Данные пациента О: стаж работы в неблагоприятных условиях составляет 27 лет; у пациента документирован диагноз атрофический гастрит – 1; уровень глюкозы составил 5,30 мкмоль/л; имеется экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 1; по данным рентгенологического исследования регистрировалась 1 стадия флюороза; у пациента не установлена АГ 2 степени - 0; не отмечалось снижения гемоглобина крови – 0. Согласно таблице 3.16 из двух пациентов, одинаковых по стажу (27 лет), более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с более высоким уровнем глюкозы крови при одинаковых остальных

предикторах. В соответствии с уравнением модели риск развития фтористой интоксикации у пациента Ч выше, чем у пациента О в 1,784 раза:

$$\text{Exp}(\text{Вглюк})^{8,6} / \text{Exp}(\text{Вглюк})^{5,3} = 1,135^{\wedge} (8,6-5,3) = 1,784.$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент Ч имел флюороз, а пациент О – не имел. Значение коэффициента при предикторе уровень глюкозы, равно 0,126 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,126) = 1,135$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,135 \times 100 \% - 100 \% = 13,5 \%$  при увеличении уровня глюкозы крови на 1 единицу.

На рисунке 3.15 приводится динамика функции кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 30-летнего периода «вредного» стажа.

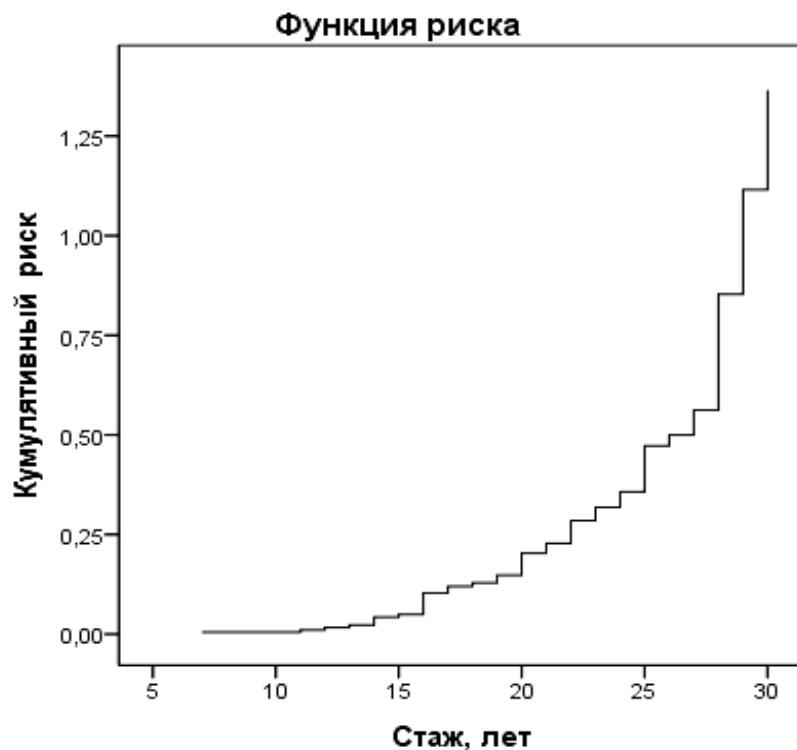


Рисунок 3.15 – Динамика кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 30-летнего периода стажа

### 3.4.2.6 Построение математической модели развития хронической фтористой интоксикации в период 35-летнего стажа работы в неблагоприятных условиях производства

Для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение 35-летнего стажа была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса и предикторов, значимо влияющих на исход заболевания, определенных методами однофакторного анализа и приведенных выше.

Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса. В модель были включены 6 предикторов: уровень гидрофторида выше ПДК (при наличии экспозиции гидрофторида у рабочего риск развития флюороза повышается); атрофический гастрит (при наличии у пациента атрофического гастрита риск развития профессиональной патологии увеличивается); СД 2 типа (наличие у пациента СД 2 типа повышает риск развития флюороза); данные рентгенологического исследования (чем выше стадия по данным рентгенологического исследования, тем выше риск развития фтористой интоксикации); артериальная гипертензия 2 степени (наличие АГ 2 степени повышает риск развития флюороза); снижение гемоглобина крови (наличие снижения гемоглобина повышает риск развития фтористой интоксикации). Данные по модели представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 35-летнего стажа; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

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

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

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Данные пациента В: стаж работы во вредных условиях труда составляет 33 года, то есть до 35 лет; у пациента документирован диагноз атрофический гастрит – 1; сахарный диабет 2 типа – 1; экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 1; по данным рентгенологического исследования регистрировалась 1 стадия костного флюороза; у пациента не диагностирована АГ 2 степени – 0; не отмечалось снижения гемоглобина крови – 0. Данные пациента К: стаж работы в неблагоприятных условиях составляет 31 год – до 35 лет; пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; у пациента не зарегистрирован СД 2 типа – 0; экспозиция к гидрофториду выше ПДК – 1; по данным рентгенологического исследования регистрировалась 1 стадия костного флюороза; у пациента не установлена АГ 2 степени – 0; не отмечалось снижения гемоглобина – 0. Согласно таблице 3.17 из двух пациентов, сопоставимых по другим предикторам, более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с наличием СД 2 типа и наличием атрофического гастрита. В соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента В выше, чем у пациента К в 5,004 раза:

$$\text{Exp}(\text{Всд2типа})^1 \times \text{Exp}(\text{Вгастр})^1 = 1,988 \times 2,517 = 5,004$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент В имел флюороз, а пациент К – не имел. Значение коэффициента при предикторе уровень глюкозы, равно 0,126 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,126) = 1,135$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,135 \times 100 \% - 100 \% = 13,5 \%$  при увеличении уровня глюкозы крови на 1 единицу.

На рисунке 3.16 приводится динамика функции кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 35-летнего периода «вредного» стажа.

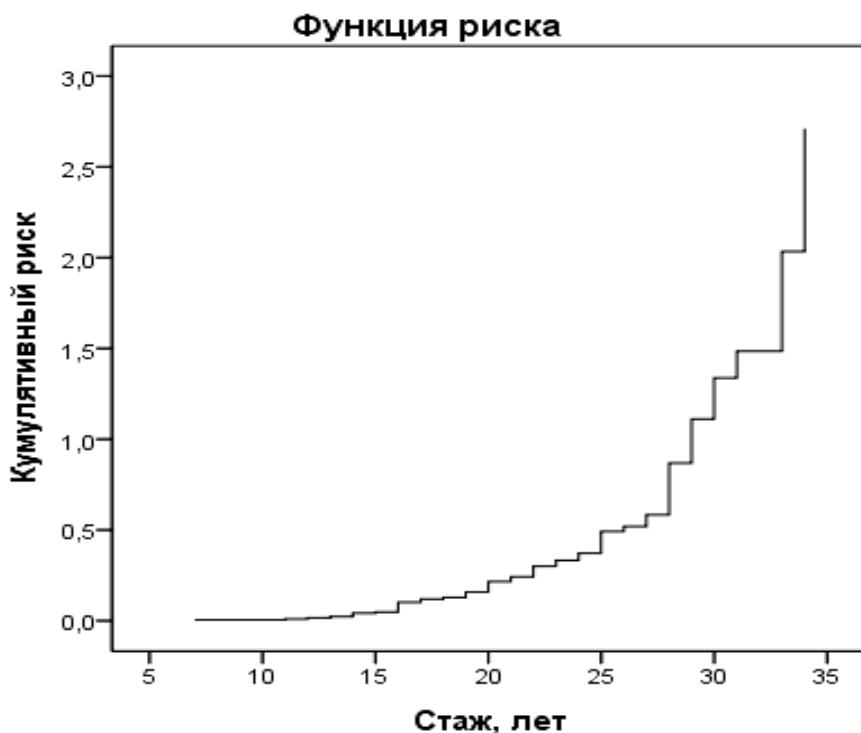


Рисунок 3.16 – Динамика кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 35-летнего периода стажа.

## РЕЗЮМЕ

1. Методами многофакторного анализа (логистической регрессии) определены значимые независимые факторы, сочетание которых ассоциировано с формирование хронической фтористой интоксикации у рабочих основных профессий алюминиевого производства: возраст рабочего, наличие у рабочего СД 2 типа, атрофического гастрита, кист почек по данным УЗИ, уровень гидрофторида в воздухе рабочей зоны выше 2 ПДК, стадия костного флюороза по данным рентгенологического исследования.

2. Определены значимые предикторы развития флюороза:

- на протяжении 15-летнего периода стажа в неблагоприятных условиях труда: возраст рабочего и индекс массы тела;
- на протяжении 20-летнего периода работы во вредных условиях производства: возраст рабочего, значение ИМТ, наличие атрофического гастрита и экспозиции к гидрофториду выше ПДК;

- на протяжении 25-летнего периода стажа в неблагоприятных условиях труда: возраст рабочего и индекс массы тела, наличие атрофического гастрита, экспозиции к гидрофториду выше ПДК, а также гипергликемия натощак;
- на протяжении 30-летнего периода работы во вредных условиях производства: наличие атрофического гастрита, экспозиция к гидрофториду выше ПДК, уровень глюкозы крови, данные рентгенологического исследования, наличие АГ 2 степени и снижение уровня гемоглобина крови;
- на протяжении 35-летнего периода стажа в неблагоприятных условиях труда: наличие атрофического гастрита, экспозиции к гидрофториду выше ПДК, данные рентгенологического исследования, наличие АГ 2 степени и СД 2 типа, снижение уровня гемоглобина.

3. Результаты проведенного анализа показывают, что на всех периодах стажа работы в неблагоприятных условиях труда существует необходимость коррекции значимых предикторов исхода развития фтористой интоксикации с целью снижения риска формирования профессионального флюороза.

4. Построенные прогностические математические модели обладают высокой предсказательной способностью, достаточной чувствительностью и специфичностью, модели верифицированы на клинических примерах. Таким образом, модели могут быть рекомендованы для прогнозирования развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АСБЕСТОЗА

### 4.1 Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у работников асбестообогатительного производства по результатам ПМО

По результатам углубленного профосмотра 370 рабочих ОАО «Ураласбест» проведен анализ распространенности АГ, ожирения, нарушения обмена веществ у работников различных профессий. Так как на ПМО обследуются работники, не имеющие признаков профессиональной патологии, в этот период появляется возможность зарегистрировать начальные нарушения в состоянии здоровья. 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. По профессии это были инженеры, программисты, бухгалтеры, работники администрации.

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 среднему 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 %,  $p=0,000$ ).

Программа обследования включала антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, окружность бедер, расчет индекса массы тела), измерение артериального давления, исследование глюкозы и общего холестерина крови, а также исследование показателей функции внешнего дыхания и ЭКГ.

Среди работников, обследованных в рамках ПМО, АГ диагностирована у 124 работников (33,6 %), повышение уровня сахара крови натощак отмечено у 76 человек (20,6 %), гиперхолестеринемия зарегистрирована у 64 человек (17,3 %). При этом средние значения общего холестерина в наблюдаемой когорте ( $4,24\pm0,05$  ммоль/л) и сахара крови ( $4,84\pm0,06$  ммоль/л) не выходили за пределы колебаний нормативных величин. Средние значения общего холестерина крови основной группы и группы сравнения были сопоставимы ( $4,20\pm0,06$  ммоль/л и  $4,31\pm0,08$  ммоль/л, соответственно;  $p=0,316$ ).

В среднем по когорте зафиксировано превышение ИМТ, который составил  $26,57\pm0,25$  кг/м<sup>2</sup> (от 15,78 до 48,07). При этом у обследованных женщин данный показатель оказался достоверно выше ( $28,06\pm0,33$ ), чем у мужчин ( $25,88\pm0,26$ ;  $p=0,000$ ). Нормальная масса тела регистрировалась у 161 человека (43,6 %). Всего диагностировано 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. В таблице 4.1 приведены общие характеристики рабочих асбестообогатительного производства, обследованных в рамках ПМО.

Как видим по представленным данным наиболее широко среди наблюдаемых рабочих распространено нарушения жирового обмена – регистрировалось до 32,4 % случаев ожирения, что несколько выше, чем в общей популяции, в том числе выше, чем в популяции населения России [66, 234, 353].

Достаточно часто (20,6 %) отмечались нарушения углеводного обмена, что соответствовало распространенности предиабета в популяции, 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 [7, 62, 64, 75].

Таблица 4.1 – Общие показатели состояния здоровья рабочих асбестообогатительного производства по данным ПМО

Показатели	Средние значения ( $M \pm m$ )
Возраст, лет	$45,04 \pm 0,53$
Стаж, лет	$19,26 \pm 0,52$
Пол, человек (%)	252 (68 %)
Число случаев АГ (%)	124 (33,6 %)
Среднее значение ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$26,57 \pm 0,25$
Число случаев ожирения, (%)	120 (32,4 %)
Средний уровень общего холестерина, ммоль/л	$4,24 \pm 0,05$
Число случаев гиперхолестеринемии, (%)	64 (17,3 %)
Средний уровень глюкозы крови, ммоль/л	$4,84 \pm 0,06$
Число случаев гипергликемии натощак	76 (20,6 %)

В сравнительном аспекте проанализирована частота регистрации метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у рабочих основной группы, работающих в условиях воздействия повышенных концентраций пыли хризотил-асбеста и физических перегрузок, и группы сравнения, сопоставимых по возрасту и стажу работы. Не выявлено достоверных различий между группами по частоте регистрации случаев абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, 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 нарушенной гликемии натощак.

Все обследованные на ПМО работники были поделены по возрасту на три группы. В группу до 40 лет вошли 108 человек (29,2 %), в группу от 40 до 60 лет – 244 человека (65,9 %), третью группу составили 18 работников старше 60 лет

(4,9%). При анализе ИМТ выяснилось, что этот показатель в среднем оказался достоверно меньше в первой группе обследованных работников, в которой он составил  $25,01 \pm 0,42$  кг/м<sup>2</sup>. Во второй группе ИМТ составил  $27,06 \pm 0,31$  ( $p=0,000$ ,  $t=3,764$ ), а в группе лиц старше 60 лет был достоверно выше, чем в первой –  $29,44 \pm 1,15$  ( $p=0,002$   $t=3,628$ ) и существенно выше, чем во второй возрастной группе ( $p=0,059$   $t=2,001$ ). Таким образом, во всех возрастных группах выявлено превышение среднего показателя ИМТ, которое достоверно возрастало с увеличением возраста обследуемых лиц. С нарастанием ИМТ наблюдалось и увеличение числа случаев повышения АД. Так, среди рабочих первой группы повышение АД отмечено в 18 % наблюдений, во второй возрастной группе – в 39 % случаях, а в третьей группе – в 61 % наблюдений.

При скрининговом изучении липидного обмена выявлено, что с увеличением возраста пациентов ОХ крови достоверно повышается. В группе работников до 40 лет среднее значение ОХ оказалось достоверно ниже ( $3,89 \pm 0,86$  ммоль/л), чем у пациентов в группе от 40 до 60 лет, в которой этот показатель составил  $4,35 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p=0,000$ ). В свою очередь, у лиц старше 60 лет, среднее значение ОХ составило  $4,79 \pm 0,28$  ммоль/л, что было достоверно выше, чем в первой группе ( $p=0,000$ ) и существенно выше, чем во второй возрастной группе ( $p=0,063$ ). Обращает на себя внимание, что средний уровень ОХ оказался достоверно больше у пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови ( $4,63 \pm 0,12$  ммоль/л) по сравнению с работниками с нормальным содержанием глюкозы крови ( $4,14 \pm 0,05$  ммоль/л,  $p=0,000$ ).

В дальнейшем проводился анализ распространенности метаболических нарушений и АГ в зависимости от длительности стажа работы во вредных производственных условиях для рабочих основной группы. Исследовалась частота нарушений жирового, углеводного и липидного обмена, а также АГ в периоды стажа работы не более 5 лет, от 11 до 20 лет, от 21 до 30 лет, от 31 до 40 лет и более 40 лет. При анализе отмечено, что во всех стажевых категориях каждая стажевая группа достоверно отличалась от предыдущей по такому показателю, как возраст. При сравнении групп со стажем до 5 лет и от 6 до 10 лет других значимых

различий не было. Аналогично, при сравнении групп со стажем 31-40 лет с группой со стажем более 40 лет также не получено значимых отличий ни по одному из показателей, кроме возраста. При сравнительном анализе стажевых групп 6-10 лет и 11-20 лет, кроме значимой разницы в возрасте, зарегистрировано достоверное отличие по величине ИМТ. В группе с большим стажем работы значение ИМТ было значимо больше:  $25,18 \pm 0,71$  и  $26,88 \pm 0,39$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно,  $p=0,028$ . При достижении периода стажа от 21 до 30 лет по сравнению с периодом стажа от 11 до 20 лет зарегистрировано значимое превышение среднего уровня ОХ в группе с большим стажем работы ( $4,47 \pm 0,1$  ммоль/л против  $4,13 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно,  $p=0,010$ ). Кроме того, наблюдалась существенная тенденция регистрации большей частоты случаев гиперхолестеринемии в этой же группе ( $p=0,058$ ).

При достижении периода стажа 31- 40 лет по сравнению с предыдущей стажевой группой изменения липидного обмена нивелируются, но появляется значимо большая частота развития ожирения в старшей стажевой группе (с частотой 47 % против 30 % случаев,  $p=0,047$ ). То есть с увеличением стажа работы у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, в период стажа с 21 до 30 лет развиваются нарушения липидного обмена, которые в дальнейшем (через 10 лет стажа) трансформируются в нарушения жирового обмена. Можно высказать предположение, что начальные изменения в состоянии здоровья у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, развиваются по пути атерогенных нарушений.

Среди обследованных лиц выявлено 23 человека (6,2%) с сочетанием трех компонентов метаболического синдрома (МС): ожирения, АГ и повышенного уровня глюкозы крови натощак. При этом ИМТ у этих пациентов составил  $31,16 \pm 1,01$ , что достоверно выше, чем у остальных обследованных работников ( $26,35 \pm 0,25$ ;  $p=0,000$ ). Средний уровень ОХ также оказался значимо выше в данной группе работников и составил  $4,69 \pm 0,24$  ммоль/л, соответственно у остальных пациентов –  $4,21 \pm 0,05$  ( $p=0,021$ ).

Кроме того, выделена группа лиц в количестве 22 человек (5,9 %), у которых ожирение сочеталось с АГ и повышенным уровнем ОХ. У этой категории больных ИМТ также оказался достоверно выше и составил  $30,09 \pm 1,16$ , тогда как у остальных пациентов –  $26,35 \pm 0,25$  ( $p=0,000$ ). В группе больных с сочетанием ожирения, АГ и повышенного ОХ зафиксирован достоверно более высокий средний показатель уровня глюкозы в крови натощак:  $5,52 \pm 0,28$  ммоль/л против  $4,79 \pm 0,06$  ммоль/л у остальных пациентов ( $p=0,007$ ). Таким образом, с нарастанием ИМТ увеличивается выраженность и разнообразие нарушений в состоянии здоровья обследованных.

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 инженерно-технических работников сочетания трех компонентов МС, а именно, ожирения, АГ и гипергликемии. То есть метаболические нарушения чаще развивались у лиц, по роду своей деятельности не связанных с физическим трудом.

## **4.2 Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у больных асбестозом и стажированных работников асбестообогатительного производства без профпатологии**

### **4.2.1 Общая характеристика работников асбестообогатительного производства, обследованных в условиях стационара**

На следующем этапе в условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 112 работников ОАО «Ураласбест» в возрасте от 32 до 73 лет, средний возраст составил  $53,13 \pm 0,839$  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).

Все наблюдаемые работники в процессе производственной деятельности подвергались воздействию аэрозолей хризотил-асбеста в концентрациях, значительно превышающих предельно допустимые, средний «пылевой» стаж по когорте составил  $21,53 \pm 0,91$  год, средние концентрации пыли на рабочем месте по данным санитарно-гигиенических характеристик составили  $6,7 \pm 0,5$  мг/м<sup>3</sup>, а среднесменные концентрации –  $3,0 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup>.

Среди работников, прошедших углубленное обследование в клинике ЕМНЦ, нарушения углеводного обмена были выявлены у 34 человек (30,4 %). Наруженная 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. Обращает на себя внимание, что только у 8 больных с НУО (17,6 %) согласно анамнестическим данным, имелась врожденная предрасположенность к СД 2 типа.

Учитывая, что факторами риска развития СД 2 типа являются абдоминальное ожирение, дислипидемия и АГ, исследована частота встречаемости данных заболеваний в наблюдаемой группе больных. Оказалось, что 93 из 112 пациентов (83,04 %) имели повышенную массу тела (ожирение или избыточную массу тела), при этом ожирение 1 степени зафиксировано у 31 человека (27,7 %), 2 степени – у 8 (8,04 %), 3 степени – у 5 больных (4,5 %), еще у 43 пациентов (38,4 %) выявлена избыточная масса тела. Только 4 больных с НУО не страдали той или иной степенью ожирения. 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 НУО не имели данной патологии. Таким образом, в наблюдаемой группе больных с пылевыми заболеваниями легких выявлена высокая распространенность ожирения и АГ, значительно превышающие аналогичные показатели в общей популяции, а у 57 человек (50,9%) данные заболевания сочетались с НУО, то есть был диагностирован метаболический синдром. ИБС была зарегистрирована у 21 пациента (18,8 %).

При исследовании липидного обмена в наблюдаемой когорте гиперхолестеринемия зарегистрирована у 69 человек (61,6%), при этом среднее по группе значение уровня ОХ превышало нормативные величины и составило  $5,62 \pm 0,12$  ммоль/л (от 2,95 до 12,20 ммоль/л). Среднее по группе значение ЛПНП было  $3,43 \pm 0,12$  ммоль/л (от 1,34 до 10,41 ммоль/л), значение ЛПВП, соответственно,  $1,30 \pm 0,04$  ммоль/л (от 0,60 до 3,12 ммоль/л). Средние значения ТГ по группе составили  $1,75 \pm 0,08$  ммоль/л (от 0,49 до 5,08 ммоль/л). Показатели метаболического статуса рабочих представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Общие показатели состояния здоровья рабочих асбестообогатительного производства при обследовании в клинике

Показатели	Значения
Число случаев НУО, %	34 (30,4 %)
Число случаев гипергликемии натощак, %	20 (30,4 %)
Число случаев, НТГ, (%)	5 (4,46 %)
Число случаев СД 2 типа, (%)	9 (8,04 %)
Число случаев наследственной предрасположенности к СД 2 типа	8 (7,2 %)
Средний уровень сахара крови, ммоль/л	$5,85 \pm 0,15$
Число случаев избыточной массы тела, (%)	43 (38,4 %)
Число случаев ожирения, (%)	50 (44,7 %)
Среднее значение ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,97 \pm 0,49$
Число случаев гиперхолестеринемии, (%)	69 (61,6 %)
Средний уровень общего холестерина, ммоль/л	$5,62 \pm 0,12$
Средний уровень ЛПНП, ммоль/л	$3,43 \pm 0,12$
Средний уровень ЛПВП, ммоль/л	$1,30 \pm 0,04$
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	$1,75 \pm 0,08$
Число случаев ИБС, (%)	21 (18,8 %)
Число случаев АГ, (%)	64 (35,8 %)

#### 4.2.2 Распространенность метаболических нарушений у больных асбестозом и группы риска работников асбестообогатительного производства

Среди обследованных лиц выявлено 7 человек (6,3 %) с сочетанием трех компонентов МС: ожирения, АГ и повышенным уровнем глюкозы натощак. Кроме того, выделена группа лиц в количестве 30 человек (26,7 %), у которых абдоминальное ожирение сочеталось с АГ и дислипидемией. Распространенность МС и его различных компонентов у больных асбестозом и пациентов группы сравнения представлено на рисунке 4.1.

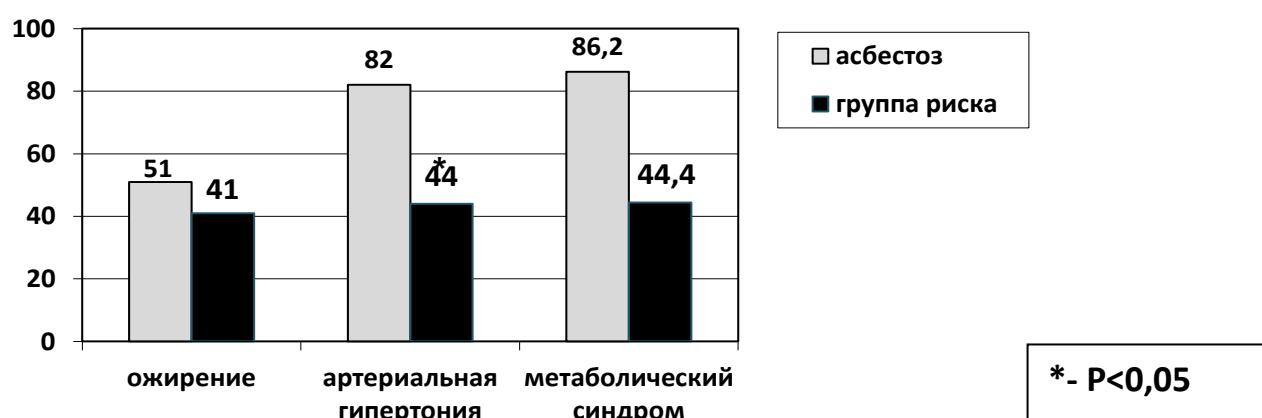


Рисунок 4.1 – Распространенность метаболического синдрома и его компонентов у работников асбестообогатительного производства

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 ( $p=0,074$ ), «вредному» стажу работы ( $20,30\pm1,15$  и  $23,88\pm1,38$  года ( $p=0,060$ ), анамнестической наследственной предрасположенности к развитию СД 2 типа (5 и 3 наблюдения соответственно,  $p=0,242$ ). Лица обеих групп имели равнозначные условия труда: не установлено достоверных различий по уровням максимальных разовых значений пыли хризотил-асбеста ( $46,89\pm5,87$  и  $55,10\pm15,52$   $\text{мг}/\text{м}^3$ ;  $p=0,600$ ), средних уровней пыли ( $6,87\pm0,59$  и  $5,82\pm0,50$   $\text{мг}/\text{м}^3$ ;  $p=0,527$ ), а также

среднесменным уровням пыли ( $3,04\pm0,49$  и  $2,85\pm0,45$  мг/м<sup>3</sup>,  $p=0,882$ ). Достоверные различия между группами отмечались по возрасту ( $60,15\pm1,09$  и  $49,37\pm0,99$  лет,  $p=0,000$ ). В группе пациентов, имеющих установленный диагноз пылевой патологии, достоверно чаще наблюдались случаи СД 2 типа (6 и 3 наблюдения соответственно,  $p=0,080$ ), ИБС (18 и 3 случая соответственно,  $p=0,000$ ) и АГ (по 32 наблюдения,  $p=0,000$ ). Средний по группе уровень ЛПНП в группе с пылевой патологией был достоверно выше ( $3,80\pm0,29$  ммоль/л против  $3,26\pm0,11$  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 нарушенной гликемии натощак (20,7 % и 1,4 % наблюдений соответственно,  $p=0,019$ ), сочетанием ожирения, дислипидемии и нарушенной гликемии натощак (3,4 % и 1,4 % наблюдений соответственно,  $p=0,013$ ). Сочетание компонентов МС в группе больных асбестозом и у пациентов группы риска представлено на рисунке 4.2.

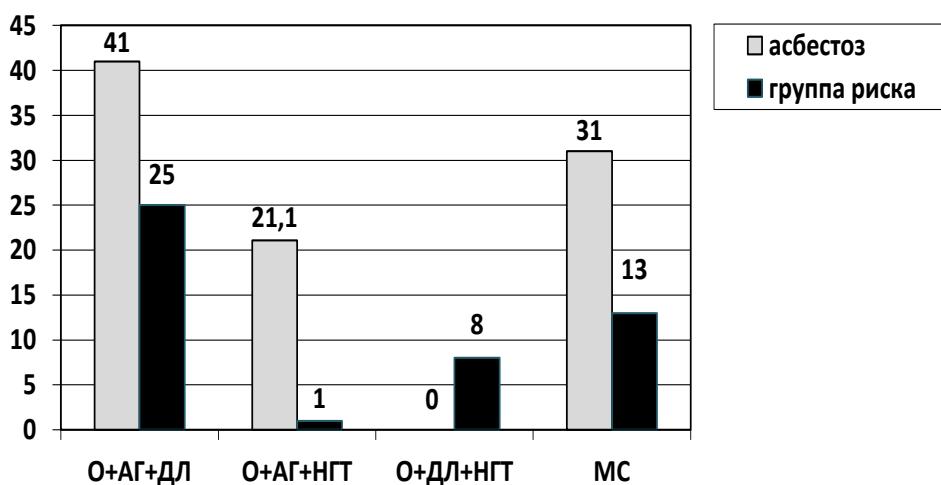


Рисунок 4.2 – Сочетание компонентов метаболического синдрома у больных асбестозом и пациентов группы риска (%)

Пояснения: О – ожирение; АГ – артериальная гипертония; ДЛ – атерогенная дислипидемия; НГТ – нарушение гликемии натощак; МС – полный метаболический синдром.

Уже на этапе выделения групп риска по развитию пылевой патологии не выявлено достоверных различий средних значений между группами по следующим показателям: ИМТ ( $p=0,074$ ), случаям ожирения ( $p=0,310$ ), НУО ( $p=0,368$ ), нарушенной толерантности к глюкозе ( $p=0,481$ ), нарушенной гликемии натощак ( $p=0,985$ ). Группы не различались по средним значениям ОХ ( $p=0,866$ ), случаев гиперхолестеринемии ( $p=0,618$ ), уровню триглицеридов ( $p=0,452$ ), среднему уровню глюкозы натощак ( $p=0,602$ ), липопротеинов высокой плотности ( $p=0,619$ ), случаев сочетаний ожирения, АГ и дислипидемии ( $p=0,115$ ).

Результаты сравнительной оценки показателей состояния здоровья у больных асбестозом и рабочих группы риска представлены в таблице 4.3.

Так как можно предположить зависимость практически всех исследуемых характеристик от возраста, а группы достоверно 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 ( $\kappa=0,2134$ ,  $p=0,051$ ), наличием СД 2 типа ( $\kappa=0,3103$ ,  $p=0,004$ ), ИБС ( $\kappa=0,441$ ,  $p=0,0$ ), АГ ( $\kappa=0,3077$ ,  $p=0,004$ ), 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 достоверные 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 ( $\kappa=0,3018$ ,  $p=0,005$ ), МС ( $\kappa=0,2663$ ,  $p=0,014$ ), а также сочетания ожирения, АГ и нарушенной гликемии натощак ( $\kappa=0,272$ ,  $p=0,012$ ). Не получено достоверных корреляций между стажем и ИБС, стажем и АГ, видимо, все три показателя зависят от возраста. Кроме того, обнаружены высокие значимые, прямые корреляционные связи между величинами АД и ИМТ ( $\kappa=0,742$ ,  $p=0,0$ ), а также степенью АГ и абдоминального ожирения ( $\kappa=0,712$ ,  $p=0,0$ ), умеренная корреляционная

взаимосвязь выявлена между абдоминальным ожирением и НУО ( $\kappa=0,304$ ,  $p=0,058$ ).

Таблица 4.3 – Результаты сравнительной оценки показателей состояния здоровья у больных асбестозом и рабочих группы риска

Показатели	Больные асбестозом	Рабочие группы риска	p
Возраст, лет	$60,15\pm1,09$	$49,37\pm0,99$	0,000
Пол (мужчины), %	41 %	59 %	0,074
Стаж, лет	$23,88\pm1,38$	$20,30\pm1,15$	0,060
Наследственность по СД 2 типа	25 %	12 %	0,02
Концентрация пыли максимально разовая, $\text{мг}/\text{м}^3$	$46,89\pm5,86$	$55,10\pm15,52$	0,600
Концентрация пыли средняя, $\text{мг}/\text{м}^3$	$6,86\pm0,59$	$5,82\pm0,50$	0,582
Концентрация пыли среднесменная, $\text{мг}/\text{м}^3$	$3,04\pm0,49$	$2,85\pm0,45$	0,882
СД 2 типа	15 %	4 %	0,080
ИБС	51 %	4 %	0,000
АГ	82 %	44 %	0,000
МС	86 %	44 %	0,000
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$31,87\pm1,38$	$29,37\pm0,59$	P=0,076
Ожирение	51 %	41 %	0,306
Нарушения углеводного обмена	36 %	27 %	0,356
Наруженная толерантность к глюкозе	3 %	5 %	0,481
Наруженная гликемия натощак	18 %	18 %	P=0,985
Глюкоза, ммоль/л	$5,96\pm0,26$	$5,79\pm0,18$	0,602
Общего холестерина, ммоль/л	$5,65\pm0,24$	$5,61\pm0,13$	0,852
Гиперхолестеринемия	59 %	64 %	0,614
Триглицериды, ммоль/л	$1,84\pm0,15$	$1,71\pm0,09$	0,424
ЛПВП, ммоль/л	$1,27\pm0,08$	$1,31\pm0,05$	0,619
ЛПНП, ммоль/л	$3,80\pm0,29$	$3,26\pm0,11$	0,091

При проведении корреляционного анализа связи исследованных значений биохимических и иммунологических показателей у больных с НУО и без НУО обнаружены высокие достоверные прямые корреляционные взаимосвязи между повышенными значениями трансаминаз (АЛТ и АСТ) и наличием НУО у обследованных больных ( $\kappa=0,453$ ,  $p=0,007$ ), значимые прямые корреляционные связи между повышенной концентрацией фибриногена в сыворотке крови и наличием НУО ( $\kappa=0,446$ ,  $p=0,011$ ), нарушением в системе тромболизиса по

показателю времени лизиса эозиоглобулиновой фракции и наличием НУО ( $k=0,359$ ,  $p=0,05$ ). Высокая достоверная обратная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями антиоксидантной защиты (пероксидазой и каталазой) и наличием НУО ( $k=-0,577$ ,  $p=0,007$ ), в том числе данными показателями и наличием СД 2 типа ( $k=0,513$ ,  $p=0,007$ ). Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли системного хронического воспаления при асбестозе и пылевом бронхите в развитии НУО у больных асбестообусловленными заболеваниями.

Сопоставление сроков развития патологии дыхательной системы показало, что пылевые заболевания лёгких и бронхов развиваются достоверно раньше в группах пациентов с НУО (по сравнению с пациентами без признаков НУО). Так, срединный 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 признаками НУО ( $p=0,03$ ). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена представлен на рисунке 4.3.

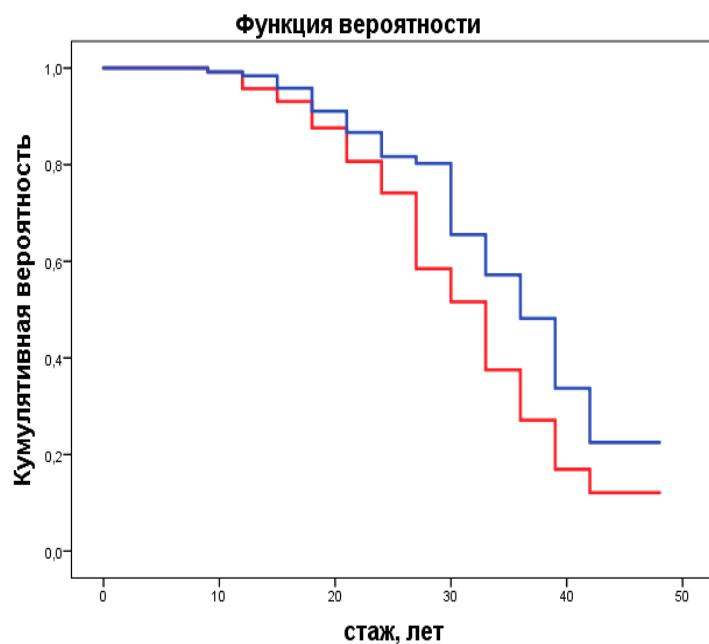


Рисунок 4.3 – График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с НУО (красная линия) и без НУО (синяя линия).

## РЕЗЮМЕ

1. Более половины обследованных работников имеют избыточный вес, что выше, чем в общей популяции. У женщин данное патологическое состояние наблюдается достоверно чаще, чем у мужчин. Значимо реже регистрируется избыточный вес у лиц, имеющих физический характер труда.
2. С увеличением возраста работников нарастает количество лиц с избыточным весом и комплексом метаболических нарушений с различными сочетаниями компонентов МС.
3. У больных асбестообусловленными заболеваниями легких выявлена высокая распространенность метаболических нарушений (абдоминального ожирения, АГ, нарушений углеводного и липидного обмена, в том числе СД 2 типа), что может свидетельствовать об атерогенном и диабетогенном генезе формирования патологии, в том числе и пылевой.
4. Обнаружены значимые корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями активности системного воспалительного процесса и наличием нарушений углеводного обмена, что свидетельствует о возможной роли системного хронического воспаления при асбестозе и пылевом бронхите в развитии нарушений углеводного обмена у больных пылевыми заболеваниями.
5. Асбестоз и пылевой бронхит от воздействия пыли хризотил-асбеста развиваются статистически значимо раньше в группе больных с НУО по сравнению с пациентами без признаков НУО.
6. С целью своевременного выявления метаболических нарушений целесообразно введение в программу обследования при проведении периодических медосмотров обязательного вычисления ИМТ, а у лиц с абдоминальным ожирением – определение уровня глюкозы и липидного спектра крови.
7. Для снижения риска раннего формирования пылевой патологии, необходима профилактика метаболических нарушений у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста (коррекция факторов риска, разработка рациональных режимов питания, определение адекватных

двигательных нагрузок, терапия начальных проявлений нарушения липидного и углеводного обмена).

#### **4.3 Прогнозирование вероятности развития асбестоза методами однофакторного анализа**

Проанализированы истории болезни 383 рабочих асбестообогатительного производства, прошедших обследование в клинике и поликлинике ЕМНЦ. 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 2% в группе сравнения,  $p=0,733$ ), по возрасту (в основной группе средний возраст составил  $58,94\pm0,56$  лет, в группе стажированных рабочих –  $57,34\pm0,62$  лет,  $p=0,066$ ), а также по пылевому стажу ( $25,49\pm0,65$  и  $25,47\pm0,64$  лет, соответственно,  $p=0,985$ ). Все рабочие подвергались воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов, основным из которых являлась умеренно фиброгенная асбестосодержащая пыль, при содержании в ней асбеста более 20 %.

При анализе распространенности кардиоваскулярной патологии у рабочих асбестообогатительной фабрики наличие артериальной гипертензии также достоверно чаще встречалось среди больных асбестозом (66 % и 49 %, соответственно,  $p=0,001$ ).

Кроме того, у больных асбестозом также значимо чаще по данным эхокардиографии регистрировалась гипертрофия миокарда левого желудочка (29 % и 9 %, соответственно,  $p=0,001$ ). Достоверно чаще у больных основной группы была зарегистрирована коронарная болезнь (42 % и 22 %, соответственно,  $p=0,000$ ).

При анализе состояния липидного обмена выявлен достоверно более низкий средний по группе уровень ЛПВП у больных асбестозом ( $1,26\pm0,06$  и  $1,47\pm0,08$  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 частота встречаемости ЛПНП у больных асбестозом была хотя и не достоверно, но существенно выше (39 % и 23 %, соответственно,  $p=0,074$ ). Нарушения со стороны жирового обмена (повышение ИМТ, число случаев ожирения) в большей степени были характерны для пациентов с профессиональной патологией.

Результаты сравнительного анализа распространенности основных показателей нарушения здоровья для пациентов с асбестозом и стажированных рабочих представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Сравнительная оценка основных характеристик состояния здоровья пациентов с асбестозом и стажированных рабочих

Показатели	Больные асбестозом	Группа сравнения	p
Возраст, лет	58,94±0,55	57,34±0,62	0,066
Пол	51 %	53 %	0,733
Стаж, лет	25,49±0,85	25,47±0,64	0,985
ССК пыли, мг/м <sup>3</sup>	2,59±0,24	1,92±0,10	0,003
ГЛЖ, %	29 %	9 %	0,001
СД 2 типа %	18 %	8 %	0,021
ИБС%	42 %	22 %	0,000
АГ%	66 %	49 %	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,06	1,47±0,08	0,049
ИМТ кг/см <sup>2</sup>	31,39±0,61	29,73±0,47	0,033
НУО, %	44 %	67 %	0,002
НГН, %	52 %	71 %	0,009
НК, %	45 %	19 %	0,009

Следует отметить, что основные производственные факторы (среднесменный уровень пыли, пылевые нагрузки, число случаев выше 5 ПДК, выше 2 ПДК) были значимо больше для пациентов с профессиональной патологией. 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.

#### **4.3.1 Риск развития артериальной гипертензии у работающих в условиях экспозиции пыли хризотил-асбеста на фоне метаболических нарушений**

Развитие АГ установлено у 66 % рабочих основной группы (асбестоз) и у 49 % рабочих группы сравнения ( $p=0,001$ ). Результаты сравнительного анализа средних значений основных показателей, патогенетически связанных с развитием АГ, представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Основные факторы риска развития АГ и общего сердечно-сосудистого риска у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,4±0,6	29,7±0,5	0,032
Нормальный ИМТ, частота наблюдений	0,03±0,019	0,18±0,034	0,000
ГЛЖ, частота наблюдений	0,29±0,05	0,09±0,03	0,001
СД 2 типа, частота наблюдений	0,18±0,04	0,08±0,02	0,021
ИБС, частота наблюдений	0,42±0,04	0,22±0,03	0,000
КИМ справа, мм	1,020±0,03	0,86±0,04	0,007
КИМ слева, мм	1,023±0,03	0,85±0,04	0,006
Частота повышения КИМ справа	0,60±0,09	0,20±0,13	0,029
Частота повышения КИМ слева	0,63±0,08	0,30±0,15	0,069
Удлинение времени лизиса, мин.	0,76±0,07	0,50±0,11	0,054
Повышение ЛПНП, частота наблюдений	0,39±0,07	0,23±0,06	0,079

В дальнейшем оценивался риск развития метаболических нарушений у рабочих 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, имеющих АГ, установлены связанные с генезом развития АГ более низкие средние уровни сатурации крови (соответственно 96,8 % и 97,7 %,  $p=0,000$ ) и более высокая средняя частота сердечных сокращений (ЧСС – соответственно 73,9 уд/мин. и 69,5 уд/мин.,  $p=0,014$ ).

Данные корреляционного анализа подтвердили установленные закономерности. Получены следующие коэффициенты корреляции Пирсона между развитием АГ и возрастом - прямая, умеренная, достоверная связь ( $k=0,200$ ;  $p=0,000$ ); - ИМТ ( $k=0,331$ ;  $p=0,000$ ); - наличием асбестоза ( $k=0,171$ ;  $p=0,001$ ); - ожирением ( $k=0,260$ ;  $p=0,000$ ); - гипертрофией миокарда левого желудочка ( $k=0,247$ ;  $p=0,000$ ); - СД 2 типа ( $k=0,181$ ;  $p=0,004$ ); - уровнем глюкозы крови ( $k=0,197$ ;  $p=0,002$ ); - ЧСС ( $k=0,160$ ;  $p=0,014$ ); прямая, средняя достоверная связь с наличием ИБС ( $k=0,379$ ;  $p=0,000$ ); - с уровнем КИМ справа ( $k=0,410$ ;  $p=0,0013$ ); - слева ( $k=0,337$ ;  $p=0,044$ ); - повышением КИМ справа ( $k=0,403$ ;  $p=0,015$ ) и обратная средняя достоверная связь с сатурацией ( $k=-0,309$ ;  $p=0,000$ ).

#### **4.3.2 Оценка производственной обусловленности кардиоваскулярной патологии у рабочих асбестообогатительного производства**

Относительный риск АГ в группе рабочих, имеющих профессиональную патологию (асбестоз), составил 1,353 при 95 % доверительном интервале 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 [248].

Относительный риск частоты наблюдений рабочих с нормальной массой тела в группе с асбестозом ниже в 1,182 раза, чем в группе рабочих, не имеющих профессионального заболевания (95 % доверительный интервал 1,080-1,294 и этиологической долей 15,39 %). То есть, связь частоты наблюдения нормальной массы тела в группе с профессиональной патологией также достоверная и малая.

Аналогично для частоты наблюдений гипертрофии миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в группе больных асбестозом  $RR=3,217$  (95 % доверительный интервал 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% доверительный интервал 1,105-4,336) с этиологической долей 54,32 %, что также отражает высокую степень производственной обусловленности данного заболевания.

При анализе связи коронарной болезни с работой получено значение относительного риска  $RR=1,864$  (95 % доверительный интервал 1,369-2,536) с этиологической долей 46,48 %, что свидетельствует о средней степени производственной обусловленности данного заболевания.

Относительный риск формирования величин КИМ больше нормативных ( $>0,9$  мм) справа составил  $RR=1,864$  (95 % доверительный интервал 1,369-2,536) с этиологической долей 46,35 %, что соответствует среднему показателю связи с работой.

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

#### **4.3.3 Анализ влияния сердечно-сосудистой патологии и факторов риска её развития на сроки установления асбестоза**

При анализе влияния сердечно-сосудистой патологии на сроки развития асбестоза выявлено, что срединное время развития асбестоза у пациентов с АГ 3 степени оказалось достоверно меньше и составило 25,8 лет, а у пациентов без АГ 3 степ. – 33,42 года ( $p=0,042$ , критерий Wilcoxon-Gehan). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, имеющих АГ 3 степени представлен на рисунке 4.4.

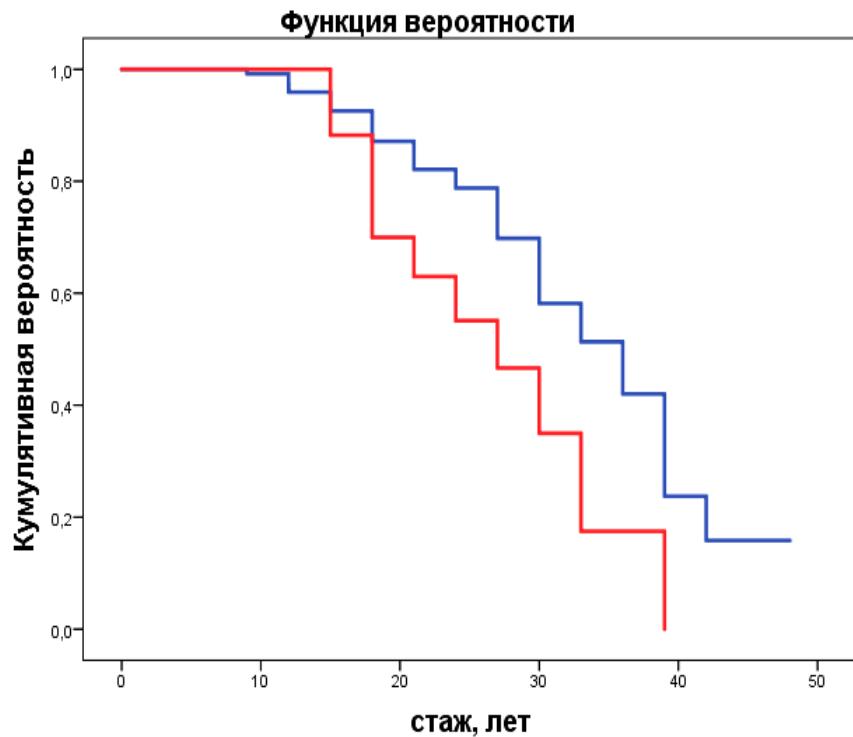


Рисунок 4.4 – График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с АГ 3 степени (красная линия) и без АГ 3 степени (синяя линия).

Значимо позже прогнозируется развитие асбестоза у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка, так медиана вероятности развития асбестоза для этих больных составила 28,63 лет, в то время как для остальных работников – 35,71 лет ( $p=0,028$ , критерий Wilcoxon-Gehan). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с ГЛЖ и без ГЛЖ представлен на рисунке 4.5.

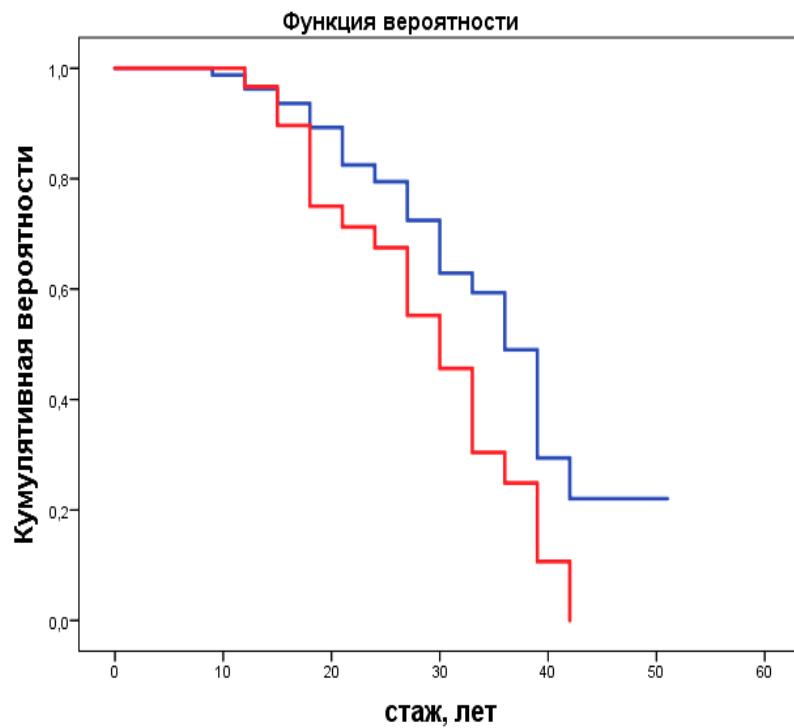


Рисунок 4.5 – График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с ГЛЖ (красная линия) и без ГЛЖ (синяя линия).

Срединное время развития асбестоза у пациентов, страдающих ИБС, также оказалось значимо меньше и составило 31,21 год, а у пациентов без коронарной болезни – 35,83 лет ( $p=0,036$ , критерий Log-Rank). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, больных ИБС и без ИБС представлен на рисунке 4.6.

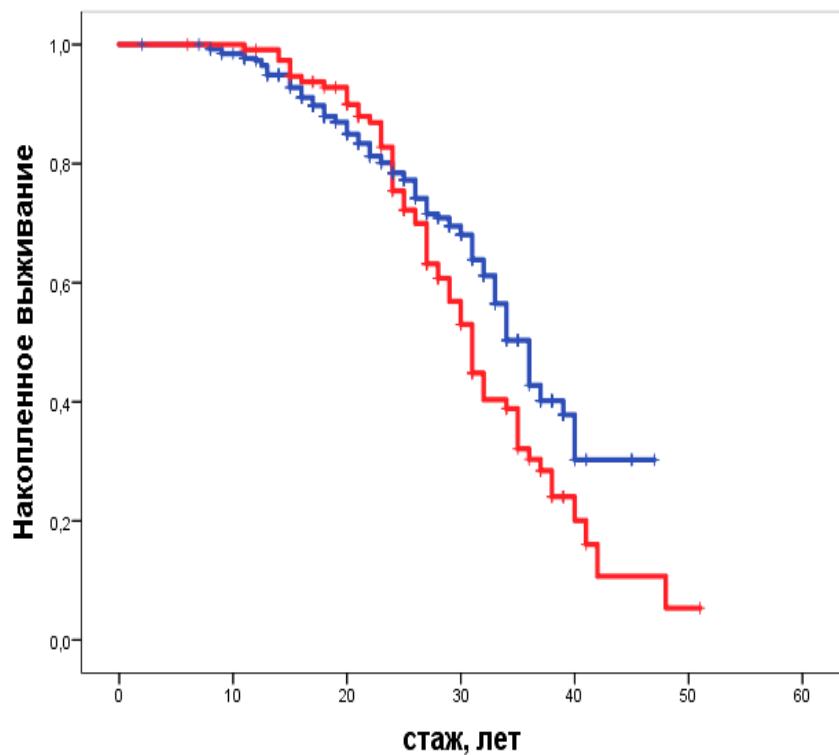


Рисунок 4.6 – График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с ИБС (красная линия) и пациентов без ИБС (синяя линия).

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 ( $p=0,038$ , критерий Log-Rank). График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов, имеющих ожирение и не имеющих ожирения, представлен на рисунке 4.7.

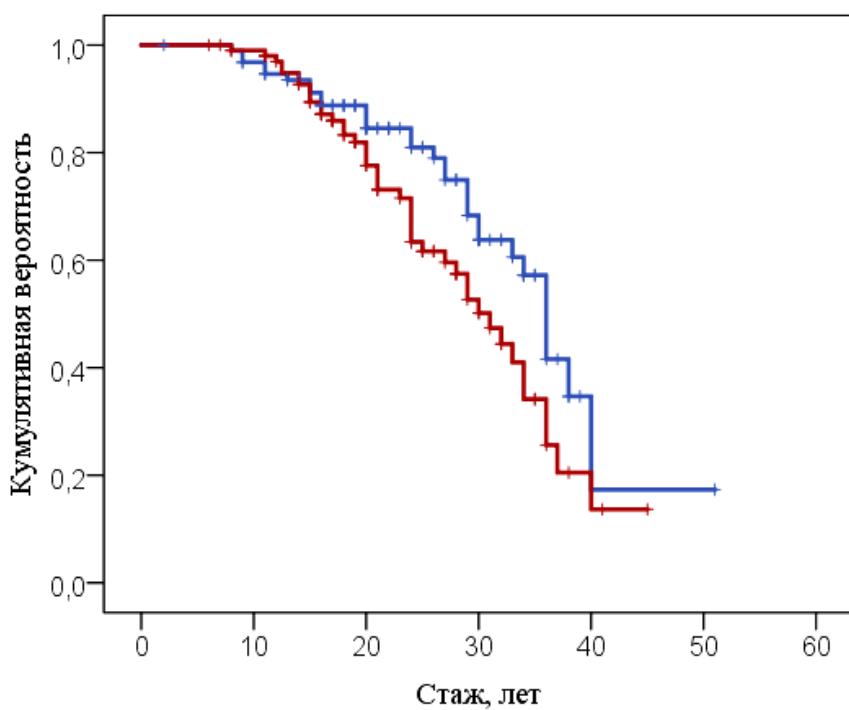


Рисунок 4.7 – График функции вероятности не заболеть асбестозом у пациентов с ожирением (красная линия) и без ожирения (синяя линия).

При сопоставимых контрольных пылевых нагрузках, фактические ПН и среднесменные концентрации пыли хризотил-асбеста для рабочих основной группы значимо превышали соответствующие показатели группы сравнения. Так, фактические ПН у больных асбестозом оказались достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ( $517,96 \pm 135,76$  и  $217,57 \pm 41,64$  грамм, соответственно,  $p=0,043$ ), как представлено в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Пылевые нагрузки у работников асбестообогатительного производства

Группы	ССК пыли мг/м <sup>3</sup>	ПН <sub>Ф</sub> г	ПН <sub>К</sub> г	Коэффициент (кратность) превышения ПН <sub>К</sub>	
				по методике Р 2.2.2006-05	по патенту № 2111700
Основная группа	$2,59 \pm 0,24$	$517,96 \pm 135,76$	$117,79 \pm 8,73$	$4,1 \pm 0,93$	$2,82 \pm 0,49$
Группа сравнения	$1,92 \pm 0,10$	$217,57 \pm 41,64$	$118,26 \pm 5,79$	$1,64 \pm 0,34$	$1,48 \pm 0,14$
p	0,013	0,043	0,964	0,018	0,008

Более высокие по уровню коэффициента значимости различия между группами пылевые нагрузки, рассчитанные с учетом кратности превышения нормы легочного дыхания в процессе трудовой деятельности, указывают на необходимость расчета ПН с использованием этого физиологического критерия как показателя рабочего напряжения организма.

#### **4.4 Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у рабочих асбестообогатительного производства**

Для оценки вероятности формирования АГ и определения связи с метаболическими нарушениями у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, была построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR.

Методами пошагового отбора переменных было построено уравнение логистической регрессии. В модель были включены 6 показателей: наличие асбестоза, ожирения, уровень глюкозы крови, значение сатурации крови, наличие ИБС и частота сердечных сокращений. Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Полученные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 4.7.

Таким образом, было получено 6 предикторов исхода в виде развития АГ у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста: наличие у рабочего профессионального заболевания (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.

Таблица 4.7 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития артериальной гипертензии у рабочих асбестообогатительного производства

Показатели	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	1,136E+29		

Пояснения: 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; ДИ – доверительный интервал.

Приведем формулу для уравнения логистической регрессии и дальнейшего расчета вероятности развития АГ у наблюдаемых рабочих.

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

При этом вероятность развития АГ составит:

$$P = \exp(y) / (1 + \exp(y))$$

P – вероятность развития артериальной гипертензии;

$\exp(y)$  – относительный риск развития АГ при изменении предиктора на одну единицу.

Классификационная таблица 4.8 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (83,2 %). При этом, в случае предсказания искомого исхода модель дает высокий процент правильных прогнозов (84,2 %), так же, как и в случае отрицательного исхода (81,4 %).

Таблица 4.8 – Предсказательная способность модели развития артериальной гипертензии у рабочих асбестообогатительного производства

Наблюдалось		Предсказывалось		процент корректности	
		развитие артериальной гипертензии			
		0	1		
Развитие АГ	0	35	8	81,4	
	1	12	64	84,2	
Общая предсказательная точность модели				83,2	

Таким образом, такие предикторы, вошедшие в модель, как нарушение углеводного обмена в виде повышения уровня глюкозы и жирового обмена в виде ожирения патогенетически связаны как с экспозицией пыли хризотил асбеста, так и с развитием АГ, что подтверждено их профессиональной обусловленностью и отражено в этиологических долях. Как видим, у части больных большое значение для формирования и прогрессирования АГ приобретает ожирение и характерные для него нарушения жирового и углеводного обменов. Ожирение способствует существенному (в 2-6 раз) увеличению риска развития АГ [242].

Существует линейная зависимость уровня АД от массы тела что объясняется, прежде всего, частотой выявления при ожирении метаболического синдрома, лежащего в основе выраженных нарушений эндотелиальной функции, когда в местной регуляции сосудистого тонуса начинают преобладать прессорные стимулы, что и приводит к прогрессирующему повышению АД. Кроме того, имеет значение характерная для больных ожирением гиперлипидемия, которая ассоциирована с частым атеросклеротическим поражением артерий, что также способствует повышению ригидности сосудистой стенки и извращенным

вазоконстрикторным реакциям на физиологические внешние раздражители. Как известно, клетки жировой ткани (адипоциты) существенно изменяют метаболизм и теряют чувствительность к общим физиологическим стимулам – действию катехоламинов, ангиотензина, инсулина, симпатическим стимулам. В связи с этим у больных, страдающих ожирением, закономерно повышается активность симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, обнаруживается повышенный уровень инсулина, дислипидемии (триглицеридемии), задержка  $\text{Na}^+$  в организме; стимуляция развития гипертрофии сосудистой стенки. Все эти факторы являются важнейшими механизмами формирования и прогрессирования АГ [242].

Для ИБС также подтверждена производственная обусловленность и определена этиологическая фракция. Для сатурации и ЧСС не удалось статистически достоверно показать их профессиональную обусловленность. Хотя снижение насыщения гемоглобина кислородом (сатурация), то есть состояние гипоксемии, а также повышение ЧСС, считается характерным как для заболеваний, сопровождающихся пневмосклерозом и фиброзом ткани легкого, так и для механизма формирования АГ [242].

Модель была верифицирована на клинических примерах. Как следует из базы данных пациентов, вошедших в исследование, пациент Е (№1) и пациент Ш (№2) имели все предикторы модели в пределах нормы, кроме одного предиктора – повышение ЧСС для пациента Е и наличия ожирения для пациента Ш; пациент Н (№6) имел все предикторы модели в пределах нормы, кроме двух предикторов – наличия асбестоза и ожирения. Для них были вычислены вероятности развития артериальной гипертензии, которые оказалась самыми низкими (соответственно 16,49 %, 41,63 % и 11,34 %). Самым низким у них был и риск развития АГ (0,006 – средний; 0,013 – на границе среднего и высокого и 0,004 - средний) и соответствующего диагноза АГ они не имели. Пациент А (№ 3) имел уже 3 предиктора модели из шести вне нормы (повышение уровня глюкозы, наличие асбестоза и ожирения) и, соответственно, вероятность развития АГ у него была несколько выше и составила 68,09 % и риск, соответствующий высокому уровню

(0,022), и на момент исследования у него был диагноз АГ. Пациент Аг имел 4 предиктора из шести вне нормы (повышение уровня глюкозы, повышение ЧСС, наличие ожирения и некоторое снижение уровня сатурации) и, соответственно, вероятность развития АГ у него была 90,98 %, а риск, соответствующий высокому уровню (0,029), и на момент исследования у него был диагноз АГ. Пациент Г имел уже 5 предикторов модели из 6 вне нормы - наличие ИБС, асбестоза, ожирения, повышение уровня глюкозы крови, повышение ЧСС. Вероятность развития артериальной гипертензии у него была самой высокой и составила 99,92%, и соответственно риск развития АГ был высоким 0,032 и на момент исследования у него был уже установлен диагноз артериальной гипертензии. В таблице 4.9 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность данной модели.

Таблица 4.9 – Клинические примеры применения модели прогнозирования вероятности развития артериальной гипертензии

№	Пациент	Сатурация %	ИБС есть/нет	Глюкоза моль/л	Асбестоз есть/нет	Ожирение есть/нет	ЧСС уд./мин.	Вероятность %	АГ есть /нет
1	Е	98	0	5,8	0	0	75	0,1649	нет
2	Ш	97	0	5,1	0	1	69	0,4163	нет
3	А	98	0	7,0	1	1	58	0,6809	есть
4	Аг	95	0	6,3	0	1	78	0,9098	есть
5	Г	98	1	6,5	1	1	106	0,9992	есть
6	Н	96	0	5,2	1	1	70	0,1134	нет

Расчет риска R развития АГ выполнялся по формуле:

$$R = P \times K \times Q$$

P – вероятность развития АГ, K – коэффициент тяжести заболевания.

В качестве значений коэффициента тяжести заболеваний используются значения, рекомендованные авторами [219].

K=0,4 для условий формирования пневмокониозов. Коэффициент Q – уровень индивидуального риска здоровью человека с учетом тяжести АГ (заболевание средней тяжести), определенный авторами как 0,078 [256].

Степень профессионального риска развития артериальной гипертензии у работников оценивали, учитывая следующие градации риска в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [249]. Полученные данные представленные в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Значения профессионального риска

№ п/п	Степень риска	Значения профессионального риска
1	Малая (приемлемый риск)	$0 - 1,0 \times 10^{-3}*$
2	Средняя (существенный риск)	$1,0 \times 10^{-3} - 1,0 \times 10^{-2}$
3	Высокая (непереносимый риск)	$1,0 \times 10^{-2} - 1,0 \times 10^{-1}$
4	Очень высокая (непереносимый риск)	1,0

Пояснения: \* - в руководстве Р 2.1.10.1920-04 величина, классифицируемая как верхняя граница приемлемого для профессиональных групп и неприемлемого для населения в целом риска здоровью.

В зависимости от степени профессионального риска формируются группы для проведения профилактических и лечебных мероприятий в соответствии с Рекомендациями по лечению АГ [236].

## РЕЗЮМЕ

1. Выявлена значимо более высокая распространенность АГ, гипертрофии левого желудочка, синусовой тахикардии, ожирения, гипертриглицеридемии, нарушенной гликемии натощак у больных асбестозом по сравнению со стажированными рабочими асбестообогатительного производства.

2. На основании расчета относительного риска и этиологической фракции у рабочих асбестообогатительного производства выявлена малая производственная обусловленность АГ, средняя производственная обусловленность ИБС, высокая производственная обусловленность СД 2 типа, а также очень высокая

производственная обусловленность ГЛЖ, что позволяет отнести данную метаболическую и сердечно-сосудистую патологию к заболеваниям, связанным с условиями труда (производственно обусловленным).

3. Выявлено достоверное влияние наличия у работников асбестообогатительного производства АГ высокой степени, ИБС, ГЛЖ и ожирения на сроки формирования асбестоза. Соответственно, своевременная профилактика кардиоваскулярной патологии у рабочих, подвергающихся воздействию повышенных концентраций фиброгенной пыли, будет способствовать снижению риска развития профессионального пылевого заболевания. Для увеличения эффективности профилактики развития профессионального легочного фиброза у рабочих пылевых производств необходимо включать в программу реабилитационных мероприятий коррекцию рационов питания, метаболического статуса, а также медикаментозное и физиотерапевтическое лечение нарушений углеводного обмена и кардиоваскулярной патологии.

4. Выявлены достоверные предикторы развития АГ у рабочих, экспонированных к пыли хризотил-асбеста: наличие у рабочего профессионального заболевания (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.

5. Для оценки вероятности формирования АГ у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии с высокой предсказательной способностью.

## **4.5 Оценка вероятности развития асбестоза с использованием логистической регрессии**

### **4.5.1 Построение математической модели вероятности развития асбестоза с использованием логистической регрессии**

Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа позволили выделить для наблюдаемых рабочих ряд факторов, значимо ассоциированных с развитием асбестоза: СД 2 типа, нарушение гликемии натощак, развитие ГЛЖ, АГ, ИБС, 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. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR.

Программа SPSS в результате построения модели оставила 5 значимых независимых факторов, ассоциированных с развитием асбестоза: возраст, среднесменная концентрация пыли, снижение ЖЕЛ (%), ИМТ, наличие недостаточности кровообращения.

Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой их объясняющей способности, а также возможной их мультиколлинеарности. Полученные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития асбестоза у рабочих асбестообогатительного производства

Предикторы	B	SE	Sig.	Exp(B)	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Возраст	0,187	0,057	0,001	1,205	1,077	1,348
Значение ССК	0,484	0,255	0,058	1,622	0,985	2,672
Значение 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
Значение ЖЕЛ (%)	2,258	0,712	0,002	9,518	2,357	38,438
Constant	-21,722	5,024	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 асбестоза при изменении соответствующего предиктора на одну единицу; ДИ – 95 % доверительный интервал.

Таким образом, было 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 среднесменной концентрации пыли (чем выше ССК, тем выше риск формирования асбестоза); ИМТ (чем больше величина ИМТ, тем выше риск формирования асбестоза); наличие недостаточности кровообращения 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.

$y = -21,722 + 0,187 \times \text{возраст рабочего} + 0,484 \times \text{значение среднесменной концентрации} + 2,253 \times (1 - \text{при наличии снижения ЖЕЛ в процентах или } 0 - \text{при отсутствии снижения ЖЕЛ в процентах}) + 0,261 \times \text{ИМТ рабочего} + 1,711 \times (1 - \text{при наличии НК или } 0 - \text{при отсутствии НК}).$

При этом вероятность развития асбестоза составит:

$$P = \exp(y) / (1 + \exp(y)),$$

где  $P$  – вероятность развития асбестоза;  $\exp(y)$  – расчетная величина, при увеличении которой вероятность развития асбестоза увеличивается.

Классификационная таблица 4.12 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (86,1 %). При этом, в случае предсказания искомого исхода модель дает высокий процент правильных прогнозов (70 %), также как и в случае отрицательного исхода (92,3 %).

Таблица 4.12 – Предсказательная способность модели развития асбестоза у рабочих асбестообогатительного производства

Наблюдалось		Предсказывалось		процент корректности	
		развитие асбестоза			
		0	1		
Развитие асбестоза	0	72	6	92,3	
	1	9	21	70,0	
Общая предсказательная точность модели				86,1	

Модель имеет вид:  $P(y) = \exp(y) / (1 + \exp(y)),$

где  $y = -21,722 + 0,187 \times \text{возраст} + 0,484 \times \text{ССК} + 0,261 \times \text{ИМТ} + 1,711 \times \text{НК} + 2,253 \times \text{ЖЕЛ} (\%).$

Содержательный смысл значений в столбце  $\text{Exp}(B)$  – это отношения шансов: во сколько раз увеличиваются шансы развития асбестоза при увеличении фактора на 1 (остальные факторы не изменяются). Например, при увеличении возраста на 1 год шансы развития асбестоза увеличиваются в 1,205 раз. При увеличении возраста на  $n$  лет шансы развития асбестоза увеличиваются в  $1,205^n$  раз. При увеличении ИМТ на  $1 \text{ кг}/\text{м}^2$  шансы развития асбестоза увеличиваются в 1,298 раз. При увеличении среднесменной концентрации пыли на  $1 \text{ мг}/\text{м}^3$  шансы развития асбестоза увеличиваются в 1,6226 раз.

Также указан 95 % доверительный интервал для отношения шансов. Например, 95 % доверительный интервал для отношения шансов развития асбестоза при увеличении возраста на 1 год составляет (1,077; 1,348).

Статистика R квадрат Нэйджелкерка (англ. Nagelkerke R Square) имеет теоретический максимум 1, который соответствует точному безошибочному прогнозу. Полученная в данной модели величина 65,4 %, с нашей точки зрения, достаточна для практической оценки вероятности развития асбестоза. В статистике R квадрат Кокса и Снелла (англ. Cox & Snell R Square) теоретический максимум меньше 1, таким образом, полученное значение 45,3 % также подтверждает достаточную (для практического применения) точность модели.

В teste Hosmer-Lemeshow проверяется нулевая гипотеза, состоящая в том, что разница между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями статистически недостоверна. Поскольку расчетное значение критерия Chi-square=9,690, p=0,287, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, статистика Hosmer-Lemeshow показывает, что модель хорошо соответствует наблюдаемым данным.

Расчет данной статистики является лучшим способом проверки качества модели бинарной логистической регрессии, построенной в SPSS, потому что он объединяет наблюдения в «схожие» группы (таблица 4.13). Эта статистика (Hosmer-Lemeshow statistic) вычисляется на основе данных «схожих» групп.

Исследуемых пациентов разбили на 10 групп и отсортировали. В группу № 1 попали пациенты, у которых расчетная вероятность развития асбестоза была наименьшей, и так далее до группы № 10, где расчетная вероятность развития асбестоза была наибольшей.

Таблица 4.13 – Таблица теста Hosmer-Lemeshow

№	Нет асбестоза		Есть асбестоз		В целом
	наблюдалось	предсказывалось	наблюдалось	предсказывалось	
1	11	10,972	0	0,028	11
2	11	10,888	0	0,112	11
3	11	10,751	0	0,249	11
4	11	10,559	0	0,441	11
5	11	10,279	0	0,721	11
6	7	9,599	4	1,401	11
7	8	7,600	3	3,400	11
8	4	4,866	7	6,134	11
9	4	2,184	7	8,816	11
10	0	0,302	9	8,898	9

Таблица 4.12 теста Hosmer-Lemeshow демонстрирует достаточно точное соответствие предсказанных и наблюдаемых частот исходов асбестоза в данной модели. Так, в группе № 1 модель предсказала 0,028 случаев развития асбестоза, что практически соответствует фактическим наблюдениям – 0 случаев. И так далее до группы № 10, где модель предсказала 8,898 случаев, что близко к фактическим наблюдениям – 9. Отметим, что дробное число 8,898 надо трактовать следующим образом: «Прогнозируется, что из 9 тысяч пациентов у 8898 пациентов сформируется асбестоз, а у 102 — не сформируется».

#### 4.5.2 Верификация модели на клинических примерах

В таблице 4.14 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность предложенной модели.

Таблица 4.14 – Клинические примеры применения модели

№	Пациент	ЖЕЛ (%) есть/нет	ССК мг/м <sup>3</sup>	Возраст лет	НК есть/нет	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	Вероятность %	Асбестоз есть/нет
1	Ф	0	3,3	35	0	36,3	16,1 %	нет
2	М	0	3,2	72	0	32	83,8 %	есть
3	И	0	1,96	50	0	27,5	1,41 %	нет
4	Г	1	2,6	64	1	33,5	92,1 %	есть

Как следует из базы данных пациентов, вошедших в исследование, пациент Ф (№1) и пациент М (№2) имели по 2 фактора модели в пределах нормы: отсутствие снижения ЖЕЛ и отсутствие НК, но вероятность развития асбестоза у них различна, возможно, за счет того, что пациент М является более, чем в два раза старше. У Пациента Г (№4) все предикторы модели отличались от нормы, в соответствии с уравнением модели вероятность риска развития асбестоза у него составила 92,1 %. Полученные с помощью прогнозирования результаты соответствовали клиническим данным: у пациента Г был диагностирован асбестоз. Пациент И (№3) был среднего возраста, но имел более низкую среднесменную концентрацию пыли и наименьший из представленных пациентов ИМТ, поэтому согласно уравнению модели вероятность развития асбестоза у него оказалась самой низкой (1,41 %). Полученный результат также соответствовал наблюдаемым данным: пациент И не имел диагноза асбестоз.

#### 4.6 Прогнозирование развития асбестоза с использованием регрессии Кокса

Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа позволили выделить для наблюдаемых рабочих широкий спектр факторов, значимо увеличивающие риск развития асбестоза: СД 2 типа и нарушение гликемии натощак, развитие ГЛЖ, АГ, ИБС, НК.

Не для всех пациентов стаж равен времени от начала контакта до постановки диагноза, так как некоторые пациенты закончили свою трудовую деятельность до постановки профессионального диагноза, т. е. асбестоз был

установлен в постконтактном периоде. График на рисунке 4.8 иллюстрирует связь понятий «Стаж» и «Время от начала контакта» (иначе «Время наблюдения»).

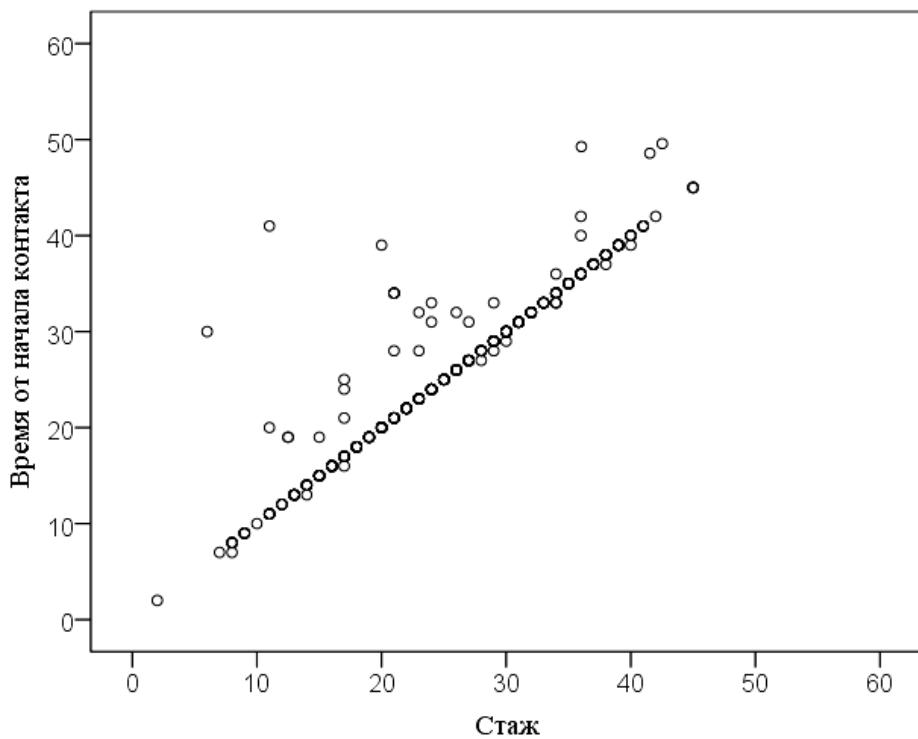


Рисунок 4.8 – Взаимосвязь стажа и времени наблюдения

Пояснение: по осям отложены стаж в годах, время от начала контакта с АПФД в годах. Точки, лежащие на диагонали, соответствуют случаям, когда диагноз был установлен во время работы; точки, лежащие над диагональю, соответствуют случаям, когда диагноз был установлен в постконтактном периоде.

Исследованы различные временные этапы. Приведем данные 1) на 20 лет наблюдения после начала контакта с вредным фактором и 2) за весь период наблюдения как наиболее показательные.

#### 4.6.1 Построение математической модели развития асбестоза для всего периода наблюдения от начала контакта с вредным фактором

Были использованы различные комбинации факторов для построения модели. В результате на вход модели было подано 5 факторов: возраст, среднесменная концентрация пыли, снижение ЖЕЛ (%), ИМТ и наличие НК. Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии

Кокса. В модель были включены 2 фактора: остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в Таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Прогнозирование вероятности развития асбестоза; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Фактор	B	Sig.	Exp (B)	95,0 % ДИ для Exp(B)	
				нижняя граница	верхняя граница
ССК	0,279	0,039	1,322	1,015	1,722
ЖЕЛ	0,939	0,010	2,558	1,257	5,206

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

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития асбестоза следующие. Данные пациента Р: ЖЕЛ в пределах нормы, среднесменная концентрация пыли составляет  $1,21 \text{ мг}/\text{м}^3$ , стаж 30 лет и возраст 56 лет. Данные пациента К: ЖЕЛ в пределах нормы, среднесменная концентрация пыли составляет  $1,96 \text{ мг}/\text{м}^3$ , пылевой стаж 30 лет и возраст 49 лет. Данные пациента П. ЖЕЛ снижено, среднесменная концентрация пыли составляет  $2,70 \text{ мг}/\text{м}^3$ , пылевой стаж 31 лет и возраст 50 лет. Для клинического примера были подобраны пациенты сопоставимые по возрасту и стажу. При этом пациент П отличается от пациентов Р и К тем, что имеет более высокую среднесменную концентрацию пыли хризотил-асбеста в воздухе рабочей зоны и снижение ЖЕЛ на спирограмме.

В соответствии с уравнением модели риск развития асбестоза у пациента П выше, чем у пациента Р в 3,877 раз:

$$\text{Exp}(\text{Вср.см.конц})^{2,70-1,21} \times \text{Exp}(\text{Вжел})^1 = 1,322^{1,49} \times 2,558 = 3,877$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент П имел диагноз асбестоз, а пациент Р – не имел.

В соответствии с уравнением модели риск развития асбестоза у пациента П выше, чем у пациента К в 3,145 раз:

$$\text{Exp}(\text{Вср.см.конц})^{2,70-1,96} \times \text{Exp}(\text{Вжел})^1 = 1,322^{0,74} \times 2,558 = 3,145$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент П имел диагноз асбестоз, а пациент К – не имел.

#### 4.6.2 Построение математической модели развития асбестоза для 20-летнего периода наблюдения от начала контакта с вредным фактором

Были использованы различные комбинации факторов для построения модели. В результате на вход модели было подано 5 факторов: возраст, среднесменная концентрация пыли, снижение ЖЕЛ (%), ИМТ и наличие НК. Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса. В модель были включены 2 фактора: остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Данные по модели представлены в Таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Прогнозирование вероятности развития асбестоза за период 20-летнего стажа; таблица коэффициентов Кокс-регрессии

Фактор	B	Sig.	Exp (B)	ДИ 95,0 % для Exp(B)	
				нижняя граница	верхняя граница
Возраст	0,098	0,004	1,103	1,031	1,179
ИМТ	0,183	0,000	1,201	1,101	1,311

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития асбестоза следующие. Данные пациент С ЖЕЛ в пределах нормы, среднесменная концентрация пыли составляет 1,54 мг/м<sup>3</sup>, пылевой стаж 15 лет и возраст 58 лет. Данные пациента У: ЖЕЛ в пределах нормы, среднесменная концентрация пыли составляет 3,10 мг/м<sup>3</sup>, пылевой стаж 15 лет и возраст 63 лет. Данные пациента Г: ЖЕЛ в пределах нормы, среднесменная концентрация пыли составляет 2,60 мг/м<sup>3</sup>, пылевой стаж 15 лет и возраст 57 лет.

Для клинического примера были подобраны пациенты, сопоставимые по возрасту и стажу. При этом пациент С отличается от пациентов У и Г тем, что имеет более низкую среднесменную концентрацию пыли хризотил-асбеста в воздухе рабочей зоны.

В соответствии с уравнением модели риск развития асбестоза у пациента У выше, чем у пациента С в 1,545 раз:

$$\text{Exp}(\text{Вср. см. конц.})^{3,10-1,54} = 1,322^{1,56} = 1,545,$$

где \* – знак умножения.

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент У имел диагноз асбестоз, а пациент С – не имел.

В соответствии с уравнением модели риск развития асбестоза у пациента Г выше, чем у пациента С в 1,344 раз:

$$\text{Exp}(\text{Вср. см. конц.})^{2,60-1,54} = 1,322^{1,06} = 1,344,$$

где \* – знак умножения.

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент Г имел диагноз асбестоз, а пациент С – не имел.

## РЕЗЮМЕ

1. Методами многофакторного анализа (логистической регрессии) определены значимые независимые факторы, сочетание которых ассоциировано с формированием асбестоза у работников асбестообогатительного производства: возраст рабочего, уровень среднесменной концентрации пыли, значение ИМТ, значение ЖЕЛ (%) и наличие недостаточности кровообращения.

2. Определены значимые предикторы развития асбестоза с использованием регрессии Кокса – на протяжении всего периода стажа в неблагоприятных условиях труда: уровень среднесменной концентрации пыли и значение ЖЕЛ (%);

– на протяжении 20-летнего периода работы во вредных условиях производства: возраст рабочего и значение ИМТ.

3. Результаты проведенного анализа показывают, что на всех периодах стажа работы в неблагоприятных условиях труда существует необходимость коррекции значимых предикторов развития асбестоза с целью снижения риска

формирования профессионального легочного фиброза у рабочих асбестообогатительного производства.

4. Построенные прогностические математические модели обладают высокой предсказательной способностью, достаточной чувствительностью и специфичностью, модели верифицированы на клинических примерах. Таким образом, модели могут быть рекомендованы для прогнозирования развития асбестоза у рабочих асбестообогатительного производства.

## ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СИЛИКОЗА

### 5.1 Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология у работников огнеупорного производства по результатам ПМО

По результатам углубленного профосмотра 449 рабочих ОАО «Первоуральский динасовый завод» проведен анализ распространенности АГ, ожирения, нарушения обмена веществ (углеводного, липидного, жирового) у работников различных профессий. Так как на ПМО обследуются работники, не имеющие профессиональной патологии, в этот период появляется возможность зарегистрировать начальные нарушения в состоянии здоровья. Основную группу составили 311 человек производства шамотно-динасовых огнеупоров (бегуночи смесительных бегунов, машинисты мельниц, прессовщики, слесари-ремонтники, транспортировщики), которые были заняты в основных цехах динасового завода и были экспонированы к пыли диоксида кремния.

Средний возраст работников основной группы составил  $41,51 \pm 0,54$  год, средний стаж работы на производстве –  $14,53 \pm 0,51$  лет, из них мужчин 69 %. В группу сравнения были включены 53 человека, которые не испытывали в процессе производственной деятельности воздействия силикозоопасной пыли. По профессии это были инженеры, водители погрузчика, маляры, контролеры, мастера участка. Группы были сопоставимы по полу (мужчин в группе сравнения было 31 (58 %,  $p=0,149$ ), среднему возрасту, который в группе сравнения составил  $44,13 \pm 1,37$  года ( $p=0,068$ ) и пылевому стажу ( $16,25 \pm 1,18$  лет,  $p=0,201$ ).

Программа обследования включала антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, окружность бедер, расчет индекса массы тела), определение общего анализа мочи и крови, измерение артериального давления, определение общего холестерина крови, глюкозы в сыворотке крови натощак, исследование показателей функции внешнего дыхания и ЭКГ.

В наблюдаемой когорте АГ диагностирована у 90 работников (20 %), при этом случаев ИБС среди данной группы зарегистрировано не было. Сахарным диабетом 2 типа страдали только 9 человек (2 %), при этом отмечалась высокая распространенность гипергликемии натощак: так, повышение уровня глюкозы крови выявлено у 90 работников (20 %). Обращает на себя внимание тот факт, что практически у половины обследованных рабочих (216 человек, что составило 48,1 %) был зарегистрирован повышенный уровень общего холестерина крови. При этом средние по группе значения общего холестерина по наблюдаемой когорте ( $5,31\pm0,06$  ммоль/л), а также средние значения сахара крови ( $5,68\pm0,06$  ммоль/л) были несколько выше нормативных величин.

В среднем по когорте зафиксировано превышение ИМТ, который составил  $26,43\pm0,23$  кг/м<sup>2</sup> (от 17,72 до 49,14). 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.

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 [7, 75]. Достаточно часто наблюдались нарушения жирового обмена: ожирение зарегистрировано у 170 человек (37,9 %). Реже всего наблюдались изменения углеводного обмена (20 %), что сопоставимо с общепопуляционными показателями [62, 64]. В таблице 5.1 приведены общие характеристики рабочих наблюдаемой когорты.

Таблица 5.1 – Общие показатели состояния рабочих огнеупорного производства по данным ПМО

Показатели	Средние значения ( $M \pm m$ )
Возраст, лет	$41,59 \pm 0,45$
Стаж, лет	$14,47 \pm 0,42$
Пол (мужчины)	304 (67,7 %)
Число случаев АГ, (%)	90 (20 %)
Среднее значение ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$26,43 \pm 0,23$
Число случаев ожирения, (%)	170 (37,9 %)
Средний уровень общего холестерина, ммоль/л	$5,31 \pm 0,06$
Число случаев гиперхолестеринемии, (%)	216 (48,1 %).
Средний уровень сахара крови, ммоль/л	$5,68 \pm 0,06$
Число случаев гипергликемии натощак	90 (20 %)

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 ( $p=0,201$ ). Среднесменная концентрация пыли кремнийсодержащей пыли у работников основной группы составила  $1,05 \pm 0,02$  мг/м<sup>3</sup>. Работники группы сравнения не подвергались воздействию АПФД. В то же время не получено значимых различий по показателю класса условий труда по физическим перегрузкам ( $p=0,54$ ). Результаты сравнительной оценки показателей состояния здоровья у рабочих огнеупорного производства представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Результаты сравнительной оценки показателей состояния здоровья у рабочих основной огнеупорного производства, обследованных на ПМО

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст, лет	$41,51 \pm 0,54$	$44,13 \pm 1,37$	0,068
Пол (мужчин, %)	69 %	58 %	0,149
Стаж, лет	$14,53 \pm 0,51$	$16,25 \pm 1,18$	0,201
Число случаев СД 2 типа, %	3 %	2 %	0,784
Число случаев ГЛЖ, %	5 %	2 %	0,298
Число случаев АГ, %	21 %	25 %	0,620
Число случаев ожирения, %	42 %	60 %	0,016
Средняя ЖЕЛ, %	77,95	75,40	0,070
Средняя ФЖЕЛ, %	78,64	77,80	0,844
Средний ОФВ1, %	81,74	83,83	0,723
Число случаев снижения ОФВ1, %	29 %	17 %	0,358
Средний уровень холестерина	$5,22 \pm 0,07$	$5,44 \pm 0,14$	0,238
Гиперхолестеринемия, %	45 %	53 %	0,283
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	$5,73 \pm 0,08$	$5,82 \pm 0,14$	0,673
Гипергликемия натощак, %	22 %	30 %	0,180

Как следует из представленных данных, не получено достоверных различий характеристик функции внешнего дыхания для рабочих наблюдаемых групп. Не выявлено достоверных различий между группами по частоте регистрации случаев СД 2 типа и артериальной гипертензии. Также 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,  $p=0,016$ ).

Все обследованные на ПМО работники были поделены по возрасту на три группы. В группу до 40 лет вошли 180 человек (40,1 %), в группу от 40 до 60 лет – 257 человека (57,2 %), третью группу составили 8 работников старше 60 лет (1,78%). При анализе ИМТ выяснилось, что этот показатель в среднем оказался

значимо меньше в первой группе обследованных работников, в которой он составил  $25,85 \pm 0,34$  кг/м<sup>2</sup>. Во второй группе ИМТ составил  $26,79 \pm 0,31$  ( $p=0,044$ ), а в группе лиц старше 60 лет выше, но не значимо, чем в первой –  $26,98 \pm 1,32$  ( $p=0,493$ ) и чем во второй возрастной группе ( $p=0,915$ ). Таким образом, во всех возрастных группах выявлено превышение среднего показателя ИМТ, которое значимо возрастало с увеличением возраста. С нарастанием ИМТ наблюдалось и увеличение числа случаев повышения АД. Так, среди рабочих первой возрастной группы повышение АД отмечено для 7 % наблюдений, во второй возрастной группе - в 28 % случаях ( $p=0,000$ ) и в старшей группе – в 50 % наблюдений, что значимо чаще, чем в первой группе ( $p=0,000$ ) и существенно чаще, чем во второй ( $p=0,181$ ).

При скрининговом изучении липидного обмена выявлено, что с увеличением возраста пациентов показатель ОХ достоверно повышается. В группе работников до 40 лет среднее значение ОХ оказалось достоверно ниже ( $4,82 \pm 0,07$  ммоль/л), чем у пациентов в группе от 40 до 60 лет, в которой этот показатель составил  $5,63 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p=0,000$ ). В свою очередь, у лиц старше 60 лет среднее значение ОХ составило  $6,25 \pm 0,38$  ммоль/л, что было достоверно выше, чем в первой группе ( $p=0,009$ ) и существенно выше, чем во второй возрастной группе ( $p=0,195$ ). Необходимо отметить, что средний уровень холестерина был выше нормативных величин во второй и старшей возрастной группе. При сравнении количества случаев повышения холестерина наименьшее значение отмечено для работников первой возрастной группы (31 %). Во второй возрастной группе наблюдалось значимо большее число случаев повышения общего холестерина (60 %,  $p=0,000$ ). В третьей возрастной группе все работники (100 %) имели повышенный уровень общего холестерина, что было значимо чаще, чем в первой группе ( $p=0,002$ ) и существенно чаще, чем во второй ( $p=0,127$ ). Обращает на себя внимание, что средний уровень ОХ оказался достоверно больше у пациентов с повышенным уровнем сахара крови ( $5,75 \pm 0,14$  ммоль/л при уровне сахара крови  $7,22 \pm 0,19$  ммоль/л), чем у работников с

нормальным содержанием сахара крови ( $5,20\pm0,06$  ммоль/л,  $p=0,001$  при уровне сахара крови  $5,29\pm0,02$  ммоль/л).

В дальнейшем проводился анализ распространенности метаболических нарушений, АГ и изменений показателей функции внешнего дыхания в зависимости от длительности стажа работы во вредных производственных условиях для рабочих основной группы. Исследовалась частота нарушений жирового, углеводного и липидного обмена, АГ, а также характеристики ФВД в периоды стажа работы 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. При анализе отмечено, что во всех категориях каждая стажевая группа достоверно отличалась от предыдущей по такому показателю, как возраст. 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, значимое повышение уровня общего холестерина крови ( $p=0,012$ ), уровня глюкозы 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  $25,60\pm0,44$  кг/м<sup>2</sup> до  $26,89\pm0,39$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,038$ ). Кроме того, за этот же период стажа отмечено, хотя и недостоверное, увеличение числа случаев ожирения с 15 % до 23 % ( $p=0,135$ ), а также среднего уровня глюкозы крови (от  $5,52\pm0,09$  ммоль/л до  $5,86\pm0,13$  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 может отражать развитие рестриктивных и обструктивных изменений. 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, отмечалось существенное нарастание числа случаев АГ (с 27 % до 43 %,  $p=0,180$ ), а также развитие у 5 рабочих СД 2 типа ( $p=0,062$ ).

Таким образом, у работников огнеупорного производства значимое снижение показателей ФВД наблюдается уже в период стажа до 10 лет. В последующие 10 лет стажа (от 11 до 20 лет) наблюдаются значимые увеличение сахара крови, ИМТ и, как следствие, увеличение числа случаев ожирения. Можно высказать предположение, что начальные нарушения в состоянии здоровья у работников на данном производстве, возможно, развиваются путем атерогенных и диабетогенных нарушений в ранние (до 20 лет) сроки производственного стажа.

## **5.2 Распространенность метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии у больных силикозом и стажированных работников огнеупорного производства без профпатологии**

### **5.2.1 Общая характеристика работников огнеупорного производства, обследованных в условиях стационара**

Проанализированы материалы наблюдений 101 рабочего основных цехов огнеупорного производства ОАО «Первоуральский динасовый завод» в возрасте от 26 до 69 лет, средний возраст составил  $53,38 \pm 0,94$  лет, средний стаж по группе –  $24,47 \pm 1,07$  лет. Среди обследованной когорты мужчин было 67 человек (66,3%). По профессиональному составу это были работники приоритетных профессий (профессии, среди работников которых наиболее часто регистрируются профессиональные заболевания по результатам анализа впервые выявленной профессиональной заболеваемости за 2003-2014 годы (среднемноголетний показатель на 10000 работающих). На огнеупорном производстве это были бегунщики смесительных бегунов, машинисты мельниц, прессовщики, слесари-ремонтники, транспортировщики. Все наблюдаемые работники в процессе производственной деятельности подвергались воздействию повышенных концентраций пыли кремния диоксида кристаллического в концентрациях, значительно превышающих предельно допустимые. Средний по группе показатель пылевых нагрузок составил  $195,59 \pm 33,28$  г. Средний по группе показатель максимальной разовой концентрации пыли на рабочем месте по

данным санитарно-гигиенических характеристик составил  $2,13 \pm 0,26$  мг/м<sup>3</sup>, а среднесменной концентрации –  $2,95 \pm 0,29$  мг/м<sup>3</sup>.

Среди работников, прошедших углубленное обследование в клинике ЕМНЦ, нарушения углеводного обмена были выявлены у 32 человек (31,7 %). Наруженная 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. Обращает на себя внимание, что только у 10 больных с НУО (9,9%), согласно анамнестическим данным, имелась наследственная предрасположенность к СД 2 типа.

Учитывая, что факторами риска развития СД 2 типа являются абдоминальное ожирение, дислипидемия и АГ, исследована частота встречаемости данных заболеваний в наблюдаемой группе больных. Оказалось, что 69 из 101 пациентов (68,3 %) имели повышенную массу тела (ожирение или избыточную массу тела), при этом ожирение 1 степени зафиксировано у 23 человека (22,8 %), 2 степени – у 8 (7,9 %), 3 степени – у 2 больных (1,9 %), у 30 пациентов (29,7 %) выявлена избыточная масса 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 кг/м<sup>2</sup>). 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 была диагностирована у 13 пациентов (12,9 %).

При исследовании липидного обмена в наблюдаемой когорте гиперхолестеринемия зарегистрирована у 46 человек (45,5 %), при этом среднее значение уровня общего холестерина по группе превышало нормативные величины и составило  $5,49 \pm 0,12$  ммоль/л (от 2,40 до 8,80 ммоль/л). Среднее по группе значение ЛПНП составило  $3,48 \pm 0,12$  ммоль/л (от 1,35 до 5,79 ммоль/л), а ЛПВП, соответственно,  $1,40 \pm 0,05$  ммоль/л (от 0,71 до 2,58 ммоль/л). Среднее значение уровня ТГ составило  $1,58 \pm 0,14$  ммоль/л (от 0,55 до 8,59 ммоль/л). Показатели метаболического статуса рабочих представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Общие показатели состояния здоровья рабочих огнеупорного производства при обследовании в клинике

Показатели	Значения
Число случаев НУО, %	32 (31,7 %)
Число случаев гипергликемии натощак, %	18 (17,8 %)
Число случаев НТГ, (%)	14 (13,9 %)
Число случаев СД 2 типа, (%)	4 (3,9 %)
Число случаев наследственной предрасположенности к СД 2 типа	10 (9,9 %)
Число случаев ожирения, (%)	39 (38,6 %)
Средний уровень общего холестерина, ммоль/л	5,49±0,12
Число случаев гиперхолестеринемии, (%)	46 (45,5 %).
Средний уровень глюкозы крови, ммоль/л	5,72±0,10
Число случаев АГ, (%)	45 (44,5 %),
Среднее значение ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,43±0,51
Число случаев избыточной массы тела, (%)	30 (29,7 %)
Средний уровень ЛПНП, ммоль/л	3,48±0,12
Средний уровень ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,05
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	1,58±0,14
Число случаев ИБС, (%)	13 (12,9 %)

## 5.2.2 Распространенность метаболических нарушений у больных силикозом и группы сравнения

На следующем этапе проводился сравнительный анализ метаболических нарушений у больных с пылевой патологией (52 человека – 51,5 %) и пациентов группы сравнения – работников без профессионального заболевания (49 человек – 48,6 %). Группы были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 58 % в основной группе и 76% в группе сравнения,  $p=0,059$ ), по возрасту (в основной группе средний возраст составил  $55,08\pm1,01$  лет, в группе сравнения –  $51,57\pm1,59$  лет,  $p=0,067$ ), а также по пылевому стажу ( $22,96\pm1,25$  и  $26,06\pm1,74$  лет, соответственно,  $p=0,148$ ). Лица обеих групп имели равнозначные условия труда: не установлено достоверных различий по средним уровням

пылевых нагрузок ( $203,62 \pm 37,08$  и  $131,30 \pm 32,86$  г,  $p=0,503$ ), а также среднесменным уровням пыли ( $3,11 \pm 0,32$  и  $1,70 \pm 0,32$  мг/м<sup>3</sup>,  $p=0,135$ ).

При анализе распространенности кардиоваскулярной патологии у рабочих сравниваемых групп наличие артериальной гипертензии 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 гипертрофия миокарда левого желудочка (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. Не установлено значимого различия между группами по распространенности ИБС ( $p=0,174$ ).

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 больных основной группы составил  $28,59 \pm 0,77$ , что значительно 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 средний по группе уровень триглицеридов у больных силикозом ( $2,09 \pm 0,42$  и  $1,35 \pm 0,08$  ммоль/л, соответственно,  $p=0,017$ ). Средний уровень ЛПНП в группе с пылевой патологией значительно не отличался от среднего уровня ЛПНП пациентов группы сравнения ( $3,61 \pm 0,29$  ммоль/л против  $3,43 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p=0,492$ ).

Анализ нарушений углеводного обмена 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 ( $6,20 \pm 0,37$  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,  $p=0,011$ ). Анамнестически наследственная предрасположенность к развитию СД 2 типа была значимо выше у работников группы сравнения (4 % и 16 % наблюдений соответственно,  $p=0,042$ ). При этом группы не различались по числу случаев СД 2 типа ( $p=0,386$ ).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ показателей, для которых установлены достоверно значимые различия. Получены следующие достоверные корреляционные связи: установленного диагноза силикоза с ИМТ ( $k=0,234$ ,  $p=0,019$ ); ожирением ( $k=0,241$ ,  $p=0,015$ ); АГ ( $k=0,272$ ,  $p=0,006$ ); АГ 2 степени ( $k=0,204$ ,  $p=0,040$ ); АГ 3 степени ( $k=0,244$ ,  $p=0,014$ ); АГ 2 степени и выше ( $k=0,318$ ,  $p=0,001$ ); уровнем ТГ ( $k=0,313$ ,  $p=0,017$ ); уровнем глюкозы при проведение ТТГ ( $k=0,356$ ,  $p=0,017$ ); повышением уровня глюкозы при проведение ТТГ ( $k=0,352$ ,  $p=0,011$ ); уровнем фибриногена крови ( $k=0,418$ ,  $p=0,047$ ); повышением фибриногена ( $k=0,467$ ,  $p=0,025$ ); показателем ЖЕЛ ( $k= - 0,292$ ,  $p=0,009$ ); ОФВ1 ( $k= - 0,300$ ,  $p=0,007$ ); ФЖЕЛ ( $k= - 0,288$ ,  $p=0,010$ ); снижением ФЖЕЛ ( $k= 0,256$ ,  $p=0,023$ ); индексом Генслера ( $k=0,449$ ,  $p=0,000$ ); снижением индекса Генслера ( $k= - 0,297$ ,  $p=0,000$ ); повышением ЧСС ( $k=0,227$ ,  $p=0,043$ ); показателем НСТ-теста ( $k=0,610$ ,  $p=0,006$ ). Так как основная группа и группа сравнения были не различимы полу, возрасту и пылевому стажу, необходимости в использовании частных корреляций не было.

Анализ сроков развития патологии дыхательной системы показал, что пылевые заболевания лёгких развиваются достоверно раньше в группе пациентов со снижением ЛПВП (по сравнению с пациентами без снижения ЛПВП). Так, срединный стаж до постановки диагноза составил силикоз составил 48,00 лет у больных без снижения ЛПВП и 26,31 лет у больных со снижением ЛПВП ( $p=0,022$ , Log Rank), График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов, имеющих нарушения липидного обмена представлен на рисунке 5.1.

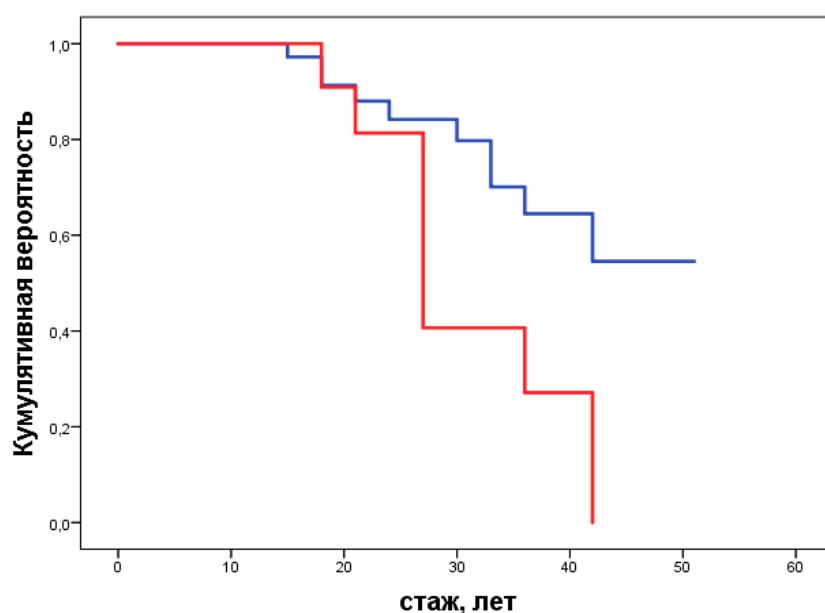


Рисунок 5.1 – График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов, имеющих снижение ЛПВП (красная линия) и пациентов, не имеющих ЛПВП (синяя линия).

## РЕЗЮМЕ

1. Более половины обследованных работников (68,3%) имеют повышенную массу тела (ожирение или избыточный вес).
2. В наблюдаемой когорте больных с пылевыми заболеваниями легких наблюдается высокая распространенность артериальной гипертензии.
3. У работников, экспонированных к пыли кремния диоксида, значимое снижение ФВД наблюдается уже в период стажа до 10 лет.
4. У работников силикозоопасного производства регистрируются нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии (до 46% случаев), а также нарушения углеводного обмена (до 32% наблюдений), что позволяет судить о возможном атерогенном и диабетогенном пути формирования патологии, в том числе и пылевой.

5. Силикоз развивается статистически значимо раньше в группе больных с нарушениями липидного обмена в виде снижения ЛПВП по сравнению с пациентами без признаков снижения ЛПВП.

6. С целью своевременного выявления метаболических нарушений целесообразно введение в программу обследования при проведении периодических медосмотров обязательного вычисления ИМТ, а у лиц с абдоминальным ожирением – определение уровня глюкозы и липидного спектра крови.

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

Далее проводился анализ распространенности кардиоваскулярной патологии и факторов риска ее развития у рабочих огнеупорного производства, оценка производственной обусловленности, а также анализ влияния сердечно-сосудистой патологии на развитие силикоза.

### **5.3 Прогнозирование вероятности развития силикоза методами однофакторного анализа**

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), в группу сравнения – 97 стажированных работников без профессионального заболевания.

Группы были сопоставимы по полу (мужчин в группах было, соответственно, 53 % в основной группе и 68 % в группе сравнения,  $p=0,052$ ), по пылевому стажу ( $21,11\pm1,03$  и  $20,85\pm1,05$  лет, соответственно,  $p=0,862$ ). Рабочие основной группы были достоверно старше (средний возраст рабочих основной группы составил  $55,84\pm0,96$  лет, группы сравнения –  $49,72\pm0,84$  лет

соответственно,  $p=0,000$ ). Поскольку данная когорта была далее использована для построения прогностической модели силикоза, в которую может входить и возраст, группы могли значимо различаться по возрасту. Работники в процессе трудовой деятельности подвергались воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов, основным из которых являлась высоко фиброгенная пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического в ней более 10 %, для которой установлена ПДК=2 мг/м<sup>3</sup>, а также пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического в ней более 70 %, для которой установлена ПДК=1 мг/м<sup>3</sup> [247].

Проводилась сравнительная оценка частоты встречаемости и профессиональной обусловленности кардиоваскулярной патологии и факторов риска, способствующих ее развитию, а также влияние сердечно-сосудистой патологии на развитие профессионального легочного фиброза у работников огнеупорного производства.

При анализе распространенности кардиоваскулярной патологии у рабочих огнеупорного производства наличие артериальной гипертензии 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 гипертрофия миокарда левого желудочка (48 % и 20 %, соответственно,  $p=0,002$ ). Достоверно чаще у больных основной группы была зарегистрирована коронарная болезнь (20% и 7%, соответственно,  $p=0,010$ ).

При анализе состояния липидного спектра выявлен существенно более низкий средний по группе уровень ЛПВП у больных силикозом ( $1,29\pm0,05$  и  $1,41\pm0,06$  ммоль/л, соответственно,  $p=0,147$ ). В наблюдаемой когорте (при отсутствии сопоставимости возраста) распространенность пациентов с пониженным уровнем ЛПВП в основной группе и группе сравнения практически не отличалась (54 % и 56 %, соответственно,  $p=0,842$ ). В то же время, частота наблюдений повышенной атерогеной фракции ЛПНП у больных силикозом была хотя и не достоверно, но существенно выше (36 % и 25 %, соответственно,  $p=0,298$ ). Нарушения со стороны жирового обмена (число случаев ожирения) в

большей степени были характерны для пациентов с профессиональной патологией (41 % и 37 %, соответственно,  $p=0,696$ ).

Значимые изменения показателей углеводного обмена отмечены только для нарушения толерантности к глюкозе, и они более выражены для стажированных рабочих (7 % случаев против 23 % для группы стажированных рабочих, соответственно,  $p=0,021$ ).

Следует отметить, что основные характеристики производственных вредностей (среднесменный уровень пыли, пылевые нагрузки, класс условий труда) были значимо больше для пациентов с профессиональной патологией. О вероятной взаимосвязи соматической патологии и работы на производстве свидетельствует и то, что при сопоставимых контрольных ПН, фактические ПН и среднесменные концентрации пыли кремния диоксида кристаллического для рабочих основной группы значимо превышали соответствующие показатели группы сравнения.

Данные корреляционного анализа подтвердили установленные закономерности. Получены следующие коэффициенты корреляции Пирсона: прямая умеренная достоверная связь между развитием силикоза и наличием артериальной гипертензии ( $k=0,272$ ;  $p=0,006$ ), в том числе АГ высокой степени ( $k=0,244$ ;  $p=0,014$ ); повышением уровня триглицеридов крови ( $k=0,313$ ;  $p=0,017$ ); повышенным индексом массы тела ( $k=0,275$ ;  $p=0,019$ ); ожирением ( $k=0,241$ ;  $p=0,015$ ); уровнем глюкозы крови натощак ( $k=0,352$ ;  $p=0,011$ ); синдромом синусовой тахикардии ( $k=0,273$ ;  $p=0,02$ ).

Результаты сравнительного анализа распространенности основных показателей нарушения здоровья для пациентов с силикозом и стажированных рабочих представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Сравнительная оценка основных характеристик состояния здоровья пациентов с силикозом и стажированных рабочих без профзаболевания

Показатели	Больные силикозом	Группа сравнения	p
Возраст, лет	55,84±0,96	49,72±0,84	0,000
Пол (мужчины, %)	53 %	68 %	0,052
Стаж, лет	21,11±1,03	20,85±1,05	0,862
Число случаев наследственной предрасположенности к СД 2 типа	19 %	40 %	0,003
Класс условий труда по АПФД	3,030±0,05	2,49±0,09	0,000
Пылевые нагрузки контрольные, г	10,08±1,84	9,90±1,02	0,936
ССК пыли, мг/м <sup>3</sup>	3,19±0,26	1,87±0,12	0,000
Пылевые нагрузки фактические	94,92±11,6	27,98±9,6	0,001
Класс условий по тяжести труда	2,65±0,08	2,81±0,07	0,147
Число случаев аритмий, %	15 %	1 %	0,006
Число случаев НК, %	25 %	2 %	0,000
Число случаев увеличения ИММЛЖ, %	71 %	24 %	0,022
Число случаев ГЛЖ, %	48 %	20 %	0,002
Число случаев НТГ, %	7 %	23 %	0,021
Число случаев ИБС, %	20 %	7 %	0,010
Число случаев АГ, %	65 %	43 %	0,005
Число случаев АГ 2 степени, %	28 %	14 %	0,028
Число случаев АГ3 степени, %	17 %	3 %	0,001
Число случаев АГ 2 степени и выше, %	45 %	18 %	0,000
Число случаев сердечной аритмии, %	15 %	1 %	0,006
Средний уровень гемоглобина, г/л	135,84±1,87	140,50±1,39	0,043
Число случаев снижения уровня гемоглобина, %	21 %	8 %	0,022
ЖЕЛ, л	3,17±0,13 %	3,89±0,14 %	0,000
ЖЕЛ, %	83,42 %	93,34 %	0,003
Число случаев снижения ЖЕЛ, %	38 %	15 %	0,007
ОФВ1, %	77,76 %	89,84 %	0,000
Число случаев снижения ОФВ1, %	44 %	28 %	0,033
ФЖЕЛ, л	2,89±0,12	3,70±0,11	0,001
ФЖЕЛ, %	78,39 %	93,35 %	0,000
Число случаев снижения ФЖЕЛ, %	50 %	24 %	0,001
Индекс Генслера	84,70	80,11	0,025
Протромбиновое время, сек	14,01±0,29	14,76±0,64	0,010
Среднее давление в легочной артерии, мм. рт. ст.	18,50±1,9	14,76±0,64	0,029

### **5.3.1 Оценка производственной обусловленности кардиоваскулярной патологии у рабочих огнеупорного производства**

Относительный риск АГ в группе рабочих, имеющих профессиональную патологию (силикоз), составил 1,818 при 95 % доверительном интервале (ДИ) 1,032-3,204 и этиологической фракции (EF) 45 %. Полученные данные ( $1,5 < RR \leq 2,0$  и EF в интервале 33-55 %) позволяют расценивать степень связи развития АГ с работой в соответствии с Р 2.2.1766-03 как среднюю [248].

Аналогично для частоты наблюдений гипертрофии миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в группе больных силикозом RR=2,476 (95 % доверительный интервал 1,131-5,423) с этиологической долей 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 % доверительный интервал 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 % доверительный интервал 1,170-3,748) с этиологической долей 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 % доверительный интервал 1,249-15,321) с этиологической долей 77,2 %, что свидетельствует в пользу очень высокой профессиональной обусловленности данного состояния.

### 5.3.2 Анализ влияния сердечно сосудистой патологии и факторов риска её развития на сроки установления силикоза

При сопоставлении сроков развития профессионального легочного фиброза у рабочих огнеупорного производства системы выявлено, что силикоз развивается достоверно раньше у пациентов с АГ 3 степени по сравнению с пациентами без АГ 3 степени. Так, срединный стаж до постановки диагноза составил 31,64 год у больных без АГ 3 степени и 22,70 года у больных с АГ 3 степени (Log Rank  $p=0,047$ ). На рисунке 5.2 представлен график функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов с АГ 3 степени и без АГ 3 степени.

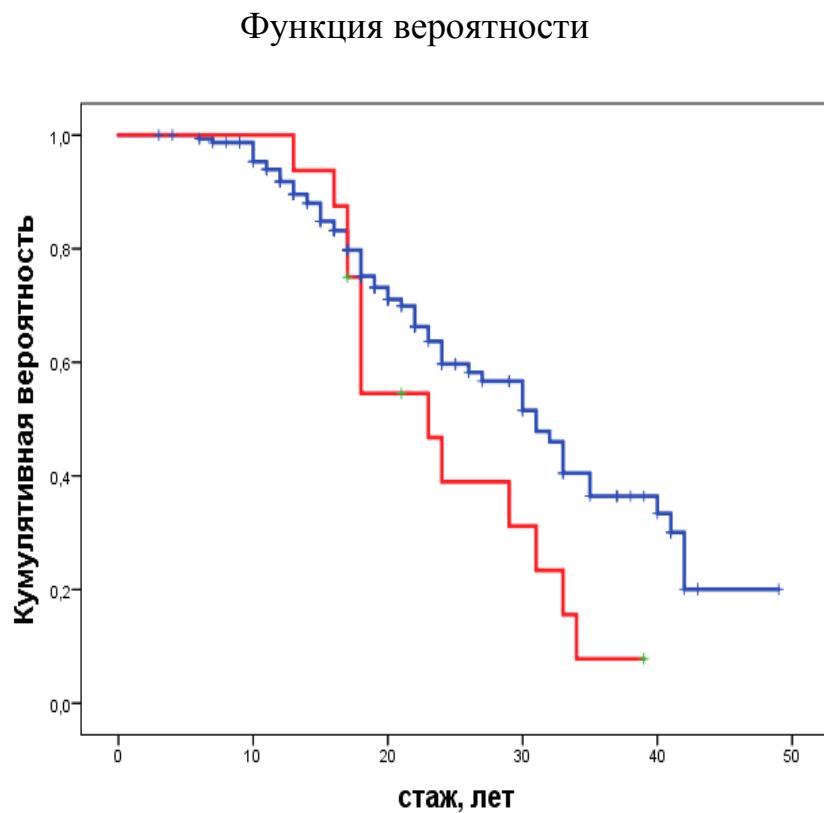


Рисунок 5.2 – График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов с АГ 3 степени и без АГ 3 степени

Достоверно раньше развивается силикоз у пациентов со сниженным гемоглобином крови по сравнению с пациентами без снижения гемоглобина. Так, срединный стаж до постановки диагноза составил 31,65 год у больных силикозом

без снижения гемоглобина и 20,23 лет у больных со снижением гемоглобина ( $p=0,044$ , критерий Wilcoxon-Gehan). На рисунке 5.3 представлен график функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов со снижением гемоглобина и пациентов без сниженного гемоглобина.

Функция вероятности

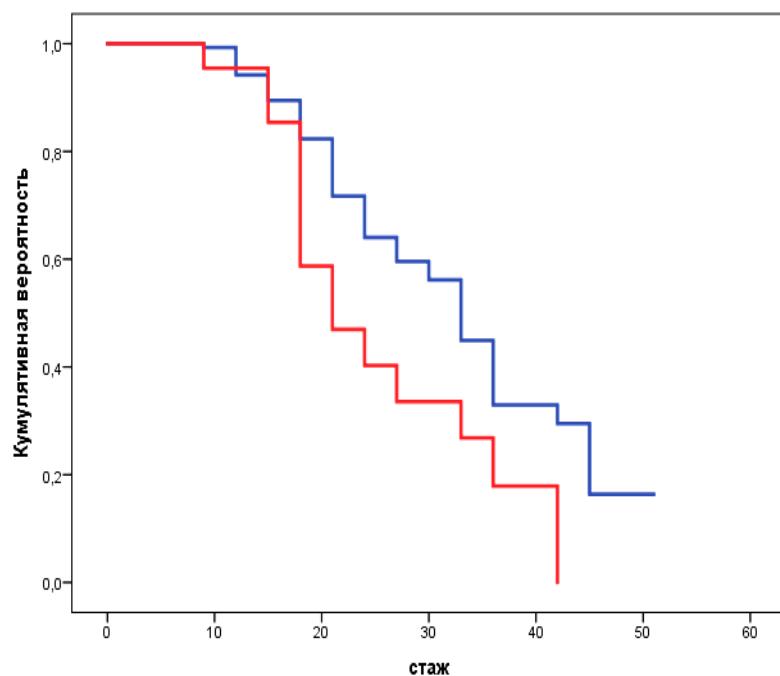


Рисунок 5.3 – График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов со снижением гемоглобина (красная линия) и пациентов без снижения гемоглобина (синяя линия).

Значимо раньше формирование пылевой патологии происходит у пациентов с нарушением сердечного ритма. Так, при регистрации аритмии у пациентов срединный стаж до установления силикоза составил 18,00 лет, у работников без нарушений ритма сердца – 30,94 лет ( $p=0,011$ , критерий Wilcoxon-Gehan). На рисунке 5.4. представлен график функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов с нарушением сердечного ритма и работников без аритмии.

## Функция вероятности

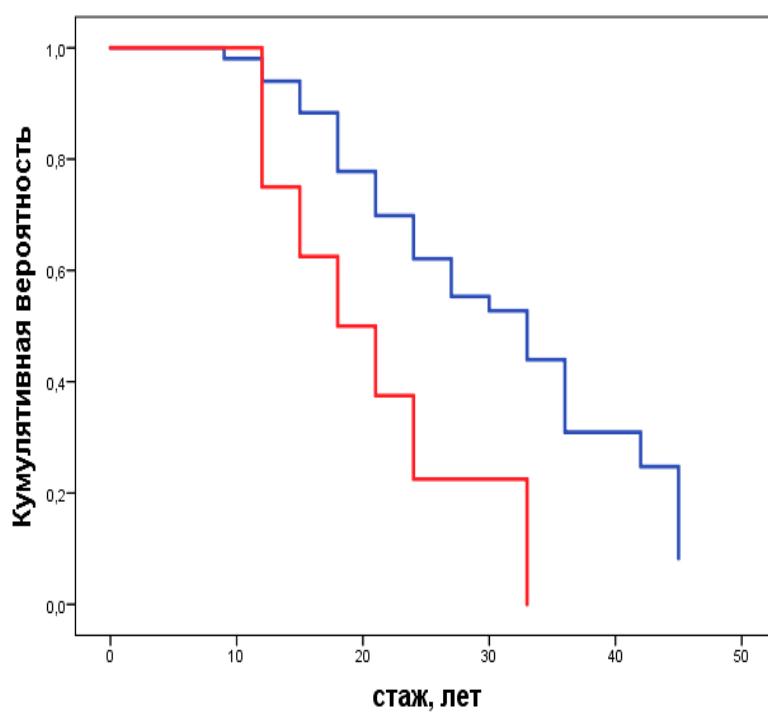


Рисунок 5.4 – График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов с нарушением сердечного ритма (красная линия) и пациентов без аритмии (синяя линия).

Срединное время развития силикоза у пациентов с повышенным ИММЛЖ по данным эхокардиографии оказалось не достоверно, но существенно меньше и составило 35,06 лет, в то время как у пациентов с нормальным показателем ИММЛЖ – 42,0 года ( $p=0,059$ , Log-Rank). На рисунке 5.5. представлен график функции вероятности не заболеть силикозом у с увеличением ИММЛЖ и работников с нормальным ИММЛЖ.

## Функция вероятности

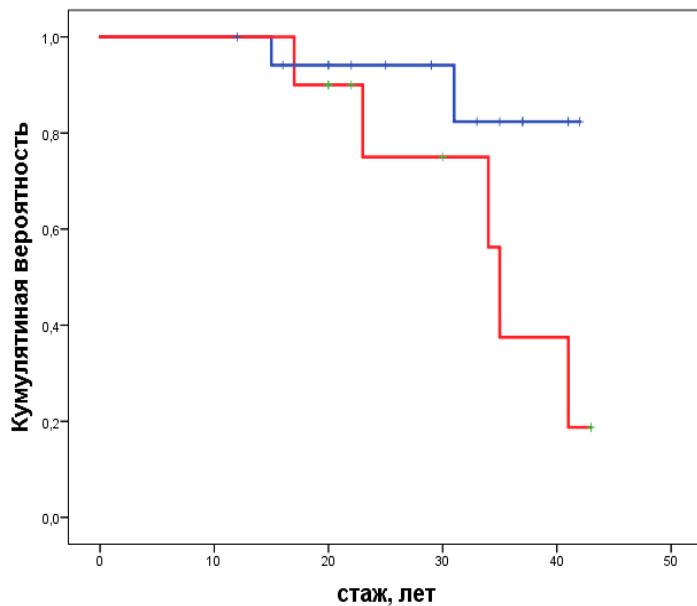


Рисунок 5.5 – График функции вероятности не заболеть силикозом у пациентов с повышенным ИММЛЖ (красная линия) и пациентов с нормальным ИММЛЖ (синяя линия).

Кроме того, выявлены гендерные различия в сроках установления силикоза у исследуемых работников огнеупорного производства. Так, для мужчин срединный стаж работы в пылевых условиях до формирования силикоза составил 33,06 лет, а для женщин (красная линия) – 22,27 года ( $p=0,008$ , Log-Rank). На рисунке 5.6. представлен график функции вероятности не заболеть силикозом у женщин и мужчин.

## Функция вероятности

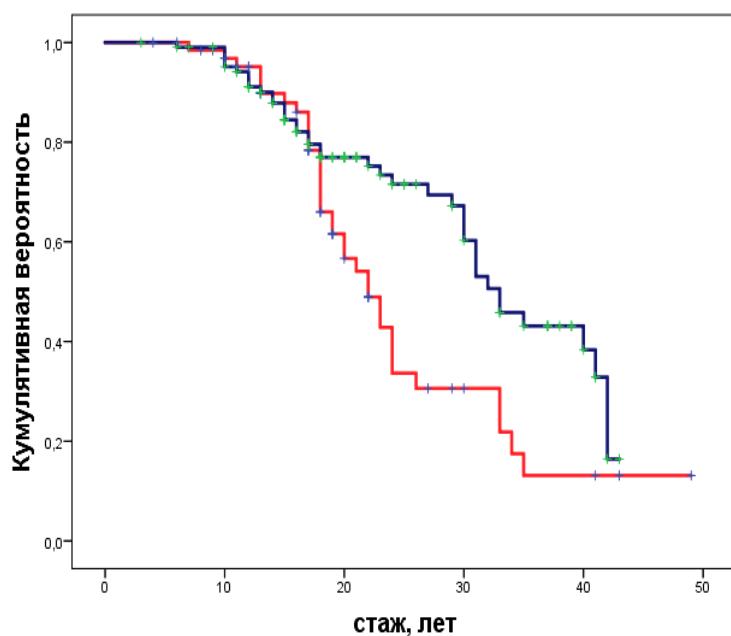


Рисунок 5.6 – График функции вероятности не заболеть силикозом у женщин (красная линия) и мужчин (синяя линия).

## РЕЗЮМЕ

1. Выявлена значимо более высокая распространенность АГ, гипертрофии левого желудочка, синусовой тахикардии, коронарной болезни, нарушений сердечного ритма, уровня гемоглобина и случаев его снижения, увеличения индекса миокарда левого желудочка у больных силикозом по сравнению со стажированными рабочими огнеупорного производства.

2. На основании расчета относительного риска и этиологической фракции у рабочих огнеупорного производства выявлена средняя производственная обусловленность АГ, высокая производственная обусловленность ГЛЖ, синдрома синусовой тахикардии и ожирения, а также очень высокая производственная обусловленность нарушенной гликемии натощак, что позволяет отнести данную метаболическую и сердечно-сосудистую патологию к заболеваниям, связанным с условиями труда (производственно обусловленным).

3. Выявлено достоверное влияние наличия АГ высокой степени, повышенного ИММЛЖ, аритмии, сниженного уровня гемоглобина и гендерных различий на сроки формирования силикоза.

## **5.4 Оценка вероятности развития артериальной гипертензии у рабочих огнеупорного производства**

### **5.4.1 Риск развития артериальной гипертензии у работников огнеупорного производства на фоне метаболических нарушений**

В дальнейшем оценивался риск развития метаболических нарушений у работников огнеупорного производства на фоне АГ и без АГ. Развитие АГ установлено у 65 % рабочих основной группы (больные силикозом) и у 43 % стажированных рабочих без профпатологии ( $p=0,001$ ), при этом АГ 2 степени и выше зарегистрирована у 45 % рабочих с установленным диагнозом силикоз и 18 % стажированных рабочих без профзаболевания.

Для работников, имеющих артериальную гипертензию, наблюдалась следующие метаболические изменения: нарушения жирового обмена (установлено ожирение в 49 % наблюдений против 26 % у пациентов без АГ ( $p=0,006$ ), значимое повышение ИМТ у пациентов с АГ ( $29,56\pm0,55\text{кг}/\text{м}^2$  против  $26,98\pm0,60\text{кг}/\text{м}^2$  у пациентов без АГ,  $p=0,002$ ), нарушения углеводного обмена в виде повышенного уровня глюкозы натощак ( $5,89\pm0,13$  ммоль/л против  $5,52\pm0,11$ , соответственно,  $p=0,030$ ), развитие коронарной болезни в 18 % случаев при наличии АГ против 8 % наблюдений у работников без АГ ( $p=0,049$ ).

Среди пациентов с повышенным артериальным давлением отмечалось достоверно более частое развитие силикоза (53 % наблюдений против 32 %,  $p=0,005$ ). Кроме того, группы значимо различались по уровню показателей липидного обмена. Так, средний уровень общего холестерина у пациентов с АГ составил  $5,61\pm0,13$  ммоль/л, а у пациентов без АГ –  $5,24\pm0,11$  ммоль/л ( $p=0,036$ ), уровень триглицеридов у больных АГ составил  $1,99\pm0,20$  ммоль/л, а у пациентов без АГ –  $1,44\pm0,11$  ммоль/л ( $p=0,032$ ).

Наблюдались достоверные изменения при исследовании пуринового обмена: у пациентов с АГ средний уровень мочевой кислоты составил  $380,46 \pm 14,64$  мкмоль/л, в то время как у больных без АГ –  $323,33 \pm 14,92$  мкмоль/л ( $p=0,009$ ). Соответственно, число случаев гиперурикемии у пациентов с АГ было значимо больше: 39 % против 15 % у пациентов без АГ ( $p=0,021$ ).

Закономерно, что у пациентов с АГ по данным ультразвукового исследования сердца масса миокарда левого желудочка оказалась значимо выше ( $227,98 \pm 8,37$  г против  $185,22 \pm 16,10$  г у работников без АГ,  $p=0,014$ ). Значимо чаще у пациентов с АГ регистрировалось и повышение ИММЛЖ (56 % и 8 % наблюдений, соответственно,  $p=0,007$ ).

При сравнительном анализе показателей функции внешнего дыхания у больных АГ значимо чаще наблюдалось снижение ЖЕЛ ( $p=0,035$ ), ФЖЕЛ, ( $p=0,034$ ), а также снижение значения индекса Генслера ( $p=0,016$ ). Кроме того, для пациентов, имеющих АГ, установлены связанные с генезом развития АГ более низкие средние уровни сатурации крови (соответственно 97,51 % и 97,90 %,  $p=0,025$ ).

Следует отметить, что при сравнении условий труда по показателю АПФД у пациентов с АГ, отмечено среднее значение ПДК, соответствующее более агрессивной пыли кремния диоксида кристаллического в воздухе рабочей зоны:  $1,21 \pm 0,05$  против  $1,42 \pm 0,071$  мг/м<sup>3</sup> у работников без АГ ( $p=0,014$ ), что свидетельствует в пользу возможного влияния условий труда на развитие артериальной гипертензии.

#### **5.4.2 Оценка риска развития артериальной гипертензии высокой степени у рабочих огнеупорного производства с использованием логистической регрессии**

Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа позволили выделить для наблюдаемых рабочих ряд факторов, значимо ассоциированных с развитием АГ 2 степени и выше: развитие ГЛЖ, ИБС, ожирения, дислипидемии, гиперурикемии.

Для оценки вероятности формирования АГ высоких степеней 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. В связи, с чем для оценки вероятности формирования АГ у работников, экспонированных к силикозоопасной пыли, и определения связи с метаболическими нарушениями была построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR.

Программа SPSS в результате построения модели оставила 3 значимых независимых фактора, ассоциированных с развитием АГ 2 степени и выше: возраст работника, наличие ГЛЖ по данным эхокардиографии и коэффициент ПНф/ПНк. Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой их объясняющей способности, а также возможной их мультиколлинеарности. Полученные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития АГ 2 степени и выше у рабочих огнеупорного производства

Фактор	B	SE	Sig.	Exp(B)	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Силикоз	4,026	1,378	0,003	56,016	3,762	834,044
ГЛЖ	2,983	1,143	0,009	19,748	2,104	185,373
ПНф/ПНк	1,512	0,798	0,058	4,535	0,949	21,677
Константа	-4,860	1,444	0,001	0,008		

Пояснения: B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; SE – стандартная ошибка среднего; Sig. – значимость коэффициента B; Exp(B) – отношение шансов развития АГ 2 степени и выше при изменении соответствующего предиктора на одну единицу; ДИ – 95% доверительный интервал.

Таким образом, было получено 3 предиктора исхода в виде развития силикоза у рабочих, экспонированных к пыли кремния диоксида: силикоз (при наличии силикоза, риск формирования АГ 2 степени и выше повышается); ГЛЖ (при наличии ГЛЖ, риск формирования АГ 2 степени и выше повышается); отношение ПНф/ПНк (чем выше уровень отношения ПНф/ПНк, тем выше риск формирования АГ высоких степеней).

Приведем формулу для уравнения логистической регрессии и дальнейшего расчета вероятности развития АГ 2 степени и выше у наблюдаемых рабочих:

$$y = -4,860 + 4,026 \times (1 - \text{если есть силикоз, 0 - если нет силикоза}) + 2,983 \times (1 - \text{если есть ГЛЖ, 0 - если нет ГЛЖ}) - 1,512 \times \text{ПНф/ПНк}.$$

При этом вероятность развития АГ 2 степени и выше составит:

$$P = \exp(y) / (1 + \exp(y)),$$

где  $P$  – вероятность развития АГ высоких степеней,

$\exp(y)$  – расчетная величина, при увеличении которой вероятность развития АГ 2 степени и выше увеличивается.

Классификационная таблица 5.6 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (89,8 %). При этом процент истинных положительных ответов (чувствительность) составляет 97,2 %, процент истинных отрицательных ответов (специфичность) составляет (69,2 %).

Модель имеет вид:  $P(y) = \exp(y) / (1 + \exp(y))$ , где  $y = -4,860 + 4,026 \times (1 - \text{если есть силикоз, 0 - если нет силикоза}) + 2,983 \times (1 - \text{если есть ГЛЖ, 0 - если нет ГЛЖ}) - 1,512 \times \text{ПНф/ПНк}$ .

Таблица 5.6 – Предсказательная способность модели развития АГ высокой степени у рабочих огнеупорного производства

Наблюдалось		Предсказывалось		процент корректности	
		развитие АГ 2 степени и выше			
		0	1		
Развитие АГ	0	35	1	97,2	
2 степени и выше	1	4	9	69,2	
Общая предсказательная точность модели				89,8	

Содержательный смысл значений в столбце  $Exp(B)$  – это отношения шансов: во сколько раз увеличатся шансы развития АГ 2 степени и выше при увеличении фактора на 1 (остальные факторы не изменяются). Например, при наличии силикоза шансы развития АГ 2 степени и выше увеличиваются в 4,026 раз. При возникновении ГЛЖ шансы развития АГ 2 степени и выше увеличиваются в 2,983 раз.

## 5.5 Оценка вероятности развития силикоза с использованием логистической регрессии

### 5.5.1 Построение математической модели вероятности развития силикоза с использованием логистической регрессии

Для оценки вероятности формирования силикоза 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. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR.

Программа SPSS в результате построения модели оставила 4 значимых независимых фактора, ассоциированных с развитием силикоза: возраст работника, ССК пыли (мг/м<sup>3</sup>), значение ОФВ1 (%), значение ПДК (мг/м<sup>3</sup>). Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой их объясняющей способности, а также возможной их мультиколлинеарности. Полученные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании вероятности развития силикоза у рабочих огнеупорного производства

Фактор	B	SE	Sig.	Exp(B)	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Возраст, лет	0,131	0,043	0,002	1,140	1,047	1,240
ССК, мг/м <sup>3</sup>	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, мг/м <sup>3</sup>	-2,801	0,716	0,000	0,061	0,015	0,247
Константа	-0,955	2,640	0,718	0,385	-	-

Пояснения: B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; SE – стандартная ошибка среднего; Sig. – значимость коэффициента B; Exp(B) – отношение шансов развития силикоза при изменении соответствующего предиктора на одну единицу; ДИ – 95 % доверительный интервал.

Таким образом, было получено 4 предиктора исхода в виде развития силикоза у рабочих огнеупорного производства: возраст рабочего (при увеличении возраста повышается риск развития силикоза); уровень среднесменной концентрации пыли (чем выше среднесменная концентрация, тем выше риск формирования силикоза); 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.

При этом вероятность развития силикоза составит:

$$P = \exp(y) / (1 + \exp(y)),$$

где

$P$  – вероятность развития силикоза,  $\exp(y)$  – расчетная величина, при увеличении которой вероятность развития силикоза увеличивается.

Классификационная таблица 5.8 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (82,8 %). При этом процент истинных положительных ответов (чувствительность) составляет 85,2 %, процент истинных отрицательных ответов (специфичность) составляет (80,0 %).

Таблица 5.8 – Предсказательная способность модели развития силикоза у рабочих огнеупорного производства

Наблюдалось		Предсказывалось		процент корректности
		развитие силикоза	0	
Развитие силикоза	0	46	8	85,2
	1	9	36	80,0
Общая предсказательная точность модели		-	-	82,8

Модель имеет вид:

$$P(y) = \exp(y) / (1 + \exp(y)), \text{ где } y = -0,955 + 0,131 \times \text{возраст рабочего} + 0,750 \times \text{значение ССК} - 0,046 \times \text{ОФВ1} - 2,801 \times \text{ПДК}.$$

Содержательный смысл значений в столбце  $Exp(B)$  – это отношения шансов: во сколько раз увеличиваются шансы развития силикоза при увеличении фактора на 1 (остальные факторы не изменяются). Например, при увеличении возраста на 1 год шансы развития силикоза увеличиваются в 1,140 раз. При увеличении возраста на  $n$  лет шансы развития силикоза увеличиваются в  $1,140^n$  раз. При увеличении ССК на 1  $мг/м^3$  шансы развития силикоза увеличиваются в

2,117 раз. При увеличении ОФВ1 на 1 % шансы развития силикоза уменьшаются в  $1 / 0,955 = 1,047$  раз.

Указан 95 % доверительный интервал для отношения шансов. Так, 95% доверительный интервал для увеличения отношения шансов развития силикоза при увеличении возраста на 1 год составляет [1,047; 1,240].

Статистика R квадрат Нэйджелкерка (англ. Nagelkerke R Square) имеет теоретический максимум 1, который соответствует точному безошибочному прогнозу. Полученная в данной модели величина 62,5 %, с нашей точки зрения, достаточна для практической оценки вероятности развития силикоза. В статистике R квадрат Кокса и Снелла (англ. Cox & Snell R Square) теоретический максимум меньше 1, таким образом, полученное значение 46,7 % также подтверждает достаточную (для практического применения) точность модели. В тесте Hosmer-Lemeshow проверяется нулевая гипотеза, состоящая в том, что разница между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями статистически недостоверна. Поскольку расчетное значение критерия Chi-square=9,402,  $p=0,310$ , нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, статистика Hosmer-Lemeshow показывает, что модель хорошо соответствует наблюдаемым данным [360]. Расчет данной статистики является лучшим способом проверки качества модели бинарной логистической регрессии, построенной в SPSS, потому что он объединяет наблюдения в «схожие» группы. Эта статистика (Hosmer-Lemeshow statistic) вычисляется на основе данных «схожих» групп.

Расчет данной статистики является лучшим способом проверки качества модели бинарной логистической регрессии, построенной в SPSS, потому что он объединяет наблюдения в «схожие» группы. Эта статистика (Hosmer-Lemeshow statistic) вычисляется на основе данных «схожих» групп.

Исследуемых пациентов разбили на 10 групп и отсортировали. В группу № 1 попали пациенты, у которых расчетная вероятность развития силикоза была наименьшей, и так далее до группы № 10, где расчетная вероятность развития силикоза была наибольшей.

Таблица 5.9 теста Hosmer-Lemeshow демонстрирует достаточно точное соответствие предсказанных и наблюдаемых частот исходов силикоза в данной модели. Так, в группе № 1 модель предсказала 9,831 случаев отсутствия силикоза, что практически соответствует фактическим наблюдениям – 9 случаев. И так далее до группы № 10, где модель предсказала 8,895 случаев, что близко к фактическим наблюдениям – 9. Отметим, что дробное число 8,898 надо трактовать следующим образом: «Прогнозируется, что из 9 тысяч пациентов у 8895 пациентов сформируется силикоза, а у 105 — не сформируется».

Таблица 5.9 – Таблица теста Hosmer-Lemeshow

№ п/п	Нет силикоза		Есть силикоза		В целом
	наблюдалось	предсказывалось	наблюдалось	предсказывалось	
1	9	9,831	1	0,169	10
2	10	9,602	0	0,398	10
3	9	9,055	1	0,945	10
4	8	8,133	2	1,867	10
5	8	6,868	2	3,132	10
6	7	4,932	3	5,068	10
7	1	2,961	9	7,039	10
8	1	1,808	9	8,192	10
9	1	0,705	9	9,295	10
10	0	0,105	9	8,895	9

### 5.5.2 Верификация модели на клинических примерах

В таблице 5.10 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность предложенной модели.

Таблица 5.10 – Клинические примеры применения модели

№	Пациент	ССК мг/мл <sup>3</sup>	Возраст	ОФВ1 %	ПДК мг/м <sup>3</sup>	Вероятность %	Силикоз есть/нет
1	К	1,24	46	67	2	6,24%	нет
2	А	3,4	48	72	1	64,39%	есть
3	М	2,0	45	95	2	2,72%	нет

Как следует из базы данных пациентов, вошедших в исследование, пациент К (№1) имел ССК, превышающую предельно допустимый уровень, ПДК пыли, соответствующую менее агрессивной пыли, и сниженное значение ОФВ1. Вероятность развития силикоза у него была низкой и составила 6,24 %. У пациента М, сопоставимого с пациентом К, по возрасту, и таким же уровнем ПДК пыли, ССК также была выше предельно допустимого уровня, но значение ОФВ1 было выше и соответствовало референсным величинам. Вероятность развития силикоза у него была ниже и составила 2,72 %. У пациента А на рабочем месте фиксировалась наиболее высокая ССК пыли, при этом ПДК пыли соответствовала более агрессивной пыли, кроме того, наблюдалось снижение показателя ОФВ1 по данным функции внешнего дыхания. Кроме того, пациент А был старше. Вероятность развития силикоза у него была наиболее высокой и составила 64,39%. И на момент исследования ему уже был установлен диагноз силикоз. Таким образом, на клинических примерах показана возможность практического использования модели и проиллюстрирована ее прогностическая способность.

## РЕЗЮМЕ

1. С использованием результатов однофакторного анализа на основе логистической регрессии построена прогностическая модель вероятности развития АГ высокой степени у работников огнеупорного производства, обладающая высокой предсказательной способностью (89,8 %), чувствительностью (97,2 %) и достаточной специфичностью (69,2 %).

2. С использованием результатов однофакторного анализа на основе логистической регрессии построена прогностическая модель вероятности развития силикоза, обладающая высокой предсказательной способностью (82,8 %), а также достаточной чувствительностью (85,2 %) и специфичностью (80,0 %). Модель верифицирована на клинических примерах и может быть использована для оценки вероятности развития силикоза у рабочих огнеупорных производств.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая работа посвящена исследованию факторов соматического здоровья работников алюминиевого, огнеупорного и асбестообогатительного производств, оказывающих значимое влияние на формирование профессиональной пылевой патологии (асбестоза и силикоза), а также профессиональной фтористой интоксикации. Выбор объектами изучения производств, значительно различающихся по комплексу действующих вредных факторов, связан с необходимостью определения как производственной обусловленности кардиоваскулярных и метаболических заболеваний у работающих во вредных условиях труда, так и установления влияния уже имеющейся у рабочих соматической патологии на сроки развития профессиональных заболеваний.

Научные исследования последних лет в клинике медицины труда свидетельствуют о значительном увеличении распространенности кардиоваскулярной и метаболической патологии у работников пылевых производств [17, 138, 219]. Работами российских ученых показано, что длительное пылевое воздействие может привести к срыву компенсаторно-защитных реакций и ускоренному развитию хронической патологии различных органов [17, 185, 202]. Отмечается, что наиболее часто связано с профессиональной деятельностью развитие кардиоваскулярной патологии [20, 128, 363]. Вероятно, это обусловлено тем, что пылевой фактор запускает универсальные механизмы развития и прогрессирования мультифакторных заболеваний, в том числе, влияет на интенсивность биологического старения [17].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что у большей части работников изучаемых производств, обследованных в рамках ПМО, имеются те или иные метаболические нарушения и соматические заболевания. Так, не выявлено изменений соматического здоровья на

алюминиевом производстве только в 1,5 % случаев (средний возраст работников  $41,56 \pm 0,44$  год), на огнеупорном производстве – в 5,6 % случаев (средний возраст работников  $41,59 \pm 0,45$  год), на асбестообогатительном производстве – в 22,7 % случаев (средний возраст работников  $45,04 \pm 0,53$  лет).

По нашим данным наиболее часто (до 68 %) у работников изучаемых производств обоего пола регистрируется превышение массы тела (избыточная масса тела и абдоминальное ожирение), что значительно превышает общероссийские показатели среди населения сопоставимого возраста. Так, по результатам эпидемиологических исследований, проводившихся в Российской Федерации в период с 1993 по 2013 г.г., распространенность абдоминального ожирения среди мужчин в возрасте от 25 до 64 лет составляла от 10,8 % (в 1993 г.) до 26,9 % (в 2013 г.), а среди женщин – от 23,7 % (в 2003 г.) до 30,8 % (в 2013 г.) [61]. По данным других авторов распространенность ожирения в России составляет в среднем 11,8 % среди мужчин и 26,5 % среди женщин [171, 286].

Распространенность артериальной гипертензии при проведении ПМО составила в нашем исследовании 19,5 % у работников огнеупорного и 23,1 % у рабочих алюминиевого производства, а наибольшее распространение АГ (33,6 %) зарегистрировано у работников асбестообогатительного производства. С учетом среднего возраста рабочих, обследованных в рамках ПМО на огнеупорном (41,6 года) и алюминиевом производстве (41,4 года), данные показатели сопоставимы с общероссийскими, которые для данной возрастной категории соответствуют в среднем 22,8 % [138]. Для возрастной категории 45-55 лет распространенность АГ в целом по России составляла 43,7 % в 2005-2007 гг., что также сопоставимо с полученными в нашем исследовании результатами обследования работников асбестообогатительного производства аналогичной возрастной категории [138]. Обращает на себя внимание, что наличие ИБС при проведении ПМО зарегистрировано только в 3,5 % случаев у работников алюминиевого производства, а у рабочих пылевых производств случаев диагностики коронарной болезни выявлено не было, несмотря на тесную патогенетическую связь между развитием ИБС и АГ. Некоторые авторы объясняют низкую распространенность

этих заболеваний у рабочих вредных производств влиянием профессионального отбора, то есть прекращением работы в связи с ухудшением состояния здоровья и продолжением работы наиболее здоровыми работниками [192, 235, 283]. Это тем более закономерно, что АГ и ИБС согласно действующему приказу №302н являются противопоказанием для продолжения работы в условиях воздействия многих факторов металлургического производства, например, теплового излучения, повышенной температуры воздуха и физических перегрузок [16]. Несмотря на широкую распространенность превышения массы тела у работников различных производств при обследовании в рамках ПМО, обращает на себя внимание значительная разница в частоте встречаемости нарушений липидного обмена, регистрируемых по данным показателя общего холестерина крови. Так, если на асбестообогатительном производстве распространенность гиперхолестеринемии составила 17,3 %, на огнеупорном – 46 %, то у работников алюминиевого производства повышенный уровень ОХ зарегистрирован только в 1,8 % случаев. Низкую распространенность гиперхолестеринемии у работающих в контакте с соединениями фтора некоторые авторы объясняют наличием протекторного действия фторидов на протекание атеросклеротических процессов в организме [1, 90]. В то же время Филимонов С.Н. с соавторами сообщают, что длительное воздействие фторидов на организм способствует развитию коронарного атеросклероза, являющегося морфологической основой ИБС [189, 275]. Этими авторами отмечена особенность влияния фторидов на липидный обмен, а именно, увеличение как атерогенных, так и антиатерогенных фракций липидов, которые, однако, не продемонстрировали ожидаемого защитного действия в отношении атеросклеротических процессов, что приводило к повышенной частоте развития ИБС у металлургов алюминиевого производства. В работе Кудаевой И.В. с соавторами (2016 г.) отмечена проатерогенная направленность изменений липидного спектра у работников производства алюминия с профессиональными заболеваниями органов дыхания, которая характеризовалась увеличением уровня ТГ, ОХ и индекса атерогенности [180]. С другой стороны, в этой же работе отмечено увеличение уровня фосфолипидов и

сохранение нормальных значений уровня ЛПВП, что авторами трактуется как сохранение компенсаторных механизмов, позволяющих сдерживать развитие атеросклеротического процесса.

Полученные в настоящей работе данные также могут свидетельствовать в пользу влияния повышенных концентраций фторидов на развитие дислипидемии, которая в дальнейшем способствует развитию коронарной болезни, несмотря на отсутствие повышения уровня ОХ крови, определяемого при проведении ПМО у рабочих алюминиевого производства. Обращает на себя внимание, что первые случаи ИБС у рабочих регистрируются уже в период стажа от 6 до 10 лет. То есть, несмотря на отсутствие атерогенной дислипидемии по результатам ПМО, клинически условия алюминиевого производства ускоряют прогрессирование атерогенеза, что подтверждается работами других авторов [275, 280]. В то же время в представленном исследовании зарегистрирована значительная распространенность гиперхолестеринемии у работников двух пылеопасных предприятий, превышающая общепопуляционные показатели [7, 75].

Явления дислипидемии у рабочих, контактирующих с фиброгенной пылью, отмечены Захаренковым В.В. с соавторами (2013 г.) при изучении особенностей развития пылевой патологии в клинике и эксперименте [144].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что длительное воздействие пылевого фактора на организм приводит к различным метаболическим изменениям, в том числе, дислипидемии [44, 192]. Другие исследователи отмечают значительную распространенность у рабочих пылеопасных производств нарушений углеводного обмена вплоть до развития СД 2 типа, что, по их мнению, может быть объяснимо гипоксическим снижением чувствительности тканевых рецепторов к действию инсулина [182].

В представленном исследовании нарушения углеводного обмена в виде нарушенной гликемии натощак при проведении ПМО регистрировались достаточно часто как у рабочих пылеопасных огнеупорного и асbestosобогатительного производств (19,8% и 22,6% случаев, соответственно), так и у работников алюминиевого производства (22,3% случаев).

Следует отметить, что если у работников пылевых производств формирование нарушений углеводного обмена происходило постепенно вместе с нарастанием распространенности других факторов кардиоваскулярного риска (абдоминального ожирения, АГ, гиперхолестеринемии) и чаще регистрировались у более стажированных работников, то у работников алюминиевого производства формирование метаболических углеводных нарушений происходило значительно раньше, уже в течение первых 10 лет работы, и не сопровождалось соответствующим ростом распространенности других факторов кардиоваскулярного риска. Кроме того, с увеличением вредного производственного стажа частота встречаемости данных нарушений существенно не нарастала. Полученные результаты можно объяснить клиническим проявлением токсического действия фторидов как основного неблагоприятного фактора алюминиевого производства. Как известно из экспериментальных исследований, длительный контакт с повышенными концентрациями фтора может привести к повышению уровня глюкозы крови, нарушенной толерантности к глюкозе и развитию СД 2 типа [325, 414]. Показано, что фтор может оказывать негативное воздействие на выработку и на чувствительность тканей к инсулину [260, 349, 367, 398, 422].

При сравнительном анализе изменений метаболического здоровья в зависимости от вредного стажа у работников асбестообогатительного производства в первые 10 лет стажа не наблюдалось отличий по частоте встречаемости метаболических нарушений по сравнению с их более стажированными коллегами. Во всех стажевых категориях каждая группа (до 10 лет стажа, 11 – 20 лет, 21 – 30 и 31 – 40 лет) достоверно отличалась от предыдущей только по возрасту. При сравнительном анализе стажевых групп 6-10 лет и 11-20 лет, кроме значимой разницы в возрасте, зарегистрировано достоверное отличие по величине ИМТ: в группе с большим стажем работы значение ИМТ было значимо больше и составило  $25,18 \pm 0,71$  и  $26,88 \pm 0,39$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно, ( $p=0,028$ ). В стажевой группе от 21 до 30 лет по сравнению с периодом стажа от 11 до 20 лет, кроме разницы в возрасте, зарегистрировано

также значимое превышение среднего по группе уровня ОХ у пациентов с большим стажем работы ( $4,47 \pm 0,1$  ммоль/л против  $4,13 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно,  $p=0,010$ ) и существенная тенденция регистрации большей частоты случаев гиперхолестеринемии в этой же группе ( $p=0,058$ ). В группе 31 - 40 лет по сравнению с предыдущей стажевой группой появляется значимо большая частота развития ожирения (47 % против 30 % случаев,  $p=0,047$ ). Таким образом, с увеличением стажа работы у работников, экспонированных к пыли хризотил-асбеста, в период стажа более 20 лет развиваются нарушения липидного обмена, которые в дальнейшем трансформируются в нарушения жирового обмена. То есть о наличии начальных атеросклеротических изменений у работников данного производства можно судить по изменению липидного обмена, которые формируются раньше остальных метаболических признаков сосудистого старения (ожирения, АГ, нарушений углеводного обмена). Ранее проведенные исследования специально подобранный группы работников без пылевой патологии, экспонированных к повышенным концентрациям пыли хризотил-асбеста (стаж работы от 10 до 40 лет), показали значимо меньшую (13,8 %) частоту встречаемости ожирения [14]. Увеличение распространенности ожирения у работников производства и обогащения хризотил-асбеста, вероятно, следует расценивать как общесоциальную тенденцию современного общества.

На огнеупорном производстве сравнительный анализ распространенности метаболических нарушений в зависимости от стажа также показал, что во всех стажевых категориях каждая группа (до 10 лет стажа, 11 – 20 лет, 21 – 30 и 31 – 40 лет) достоверно отличалась от предыдущей только по возрасту. Отмечены значимые отличия в состоянии здоровья работников огнеупорного производства в период стажа менее 10 лет: так, по сравнению с работниками со стажем до 5 лет у работников со стажем от 6 до 10 лет наблюдалось значимое снижение показателей ФВД, значимое повышение уровня ОХ ( $p=0,012$ ), уровня сахара крови ( $p=0,016$ ), а также достоверное увеличение числа случаев гиперхолестеринемии ( $p=0,018$ ) и нарушенной гликемии 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  $25,60\pm0,44$  кг/м<sup>2</sup> до  $26,89\pm0,39$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,038$ ). Кроме того, за этот же период стажа отмечено, хотя и недостоверное, увеличение числа случаев ожирения с 15 % до 23 % ( $p=0,135$ ) и увеличение среднего уровня сахара крови (от  $5,52\pm0,09$  ммоль/л до  $5,86\pm0,13$  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 уже 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 может отражать развитие смешанных (рестриктивных и обструктивных) изменений. 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 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 (от 11 до 20 лет стажа) наблюдается значимое увеличение уровня глюкозы крови, ИМТ и числа случаев ожирения. Таким образом, начальные нарушения в состоянии здоровья у работников огнеупорного производства также развиваются уже в первые 10 лет работы на вредном производстве и характеризуются не только изменением легочной функции, но и нарушением многих метаболических показателей.

На основании полученных результатов следует констатировать, что нарушения соматического здоровья у работников трех производств регистрируются уже в первые 10 лет контакта с неблагоприятными производственными факторами. В условиях алюминиевого производства у работников чаще и быстрее всего формируются нарушения углеводного обмена. У работников пылевых производств обменные нарушения также наблюдаются уже в период до 10 лет стажа, но на огнеупорном производстве преобладают нарушения липидного, а на асбестообогатительном производстве – нарушения жирового обмена и артериальная гипертензия. Отличительной особенностью

патологического процесса у работников огнеупорного производства по нашим данным также является ранее (до 10 лет стажа) снижение легочной функции, не характерное для работников алюминиевого и асбестообогатительного производств. Выявленное в первые 10 лет работы на огнеупорном производстве смешанное нарушение механики дыхания (то есть сочетание функциональных признаков, характеризующих наличие как обструктивных, так и рестриктивных нарушений) можно объяснить ранним формированием одновременно легочного фиброза и гиперинфляции, которые характерны для патогенетического механизма развития силикоза [52, 91, 191, 314].

Полученные в представленной работе закономерности, свидетельствующие о влиянии фоновых нарушений здоровья работников на развитие профессиональной патологии получены на основании сравнения групп пациентов с установленными профессиональными заболеваниями и работников без профпатологии, сопоставимых по стажу, полу, возрасту и условиям труда. Для установления общих для различных производств закономерностей влияния фонового состояния здоровья на развитие профессиональной патологии были выбраны предприятия с принципиально отличающимся комплексом вредных производственных факторов. В то же время на всех изучаемых предприятиях условия труда не соответствуют допустимым гигиеническим нормативам, а уровни вредных производственных факторов, определяемых в воздухе рабочей зоны, превышают предельно допустимые.

Для рабочих алюминиевого производства показано наличие значимой взаимосвязи уровня гемоглобина крови и развития профессионального флюороза. Среднее значение уровня гемоглобина было достоверно ниже у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профпатологии ( $p=0,031$ , Mann-Whithney). Кроме того, получена достоверная обратная зависимость между наличием флюороза и гемоглобином ( $k=-0,127$ ,  $p=0,031$ , Kendall). Анализ с использованием математического аппарата теории выживаемости не установил значимого влияния снижения уровня гемоглобина на сроки развития профессионального флюороза. При проведении многофакторного

анализа получена устойчивая прогностическая модель риска развития ХПИСФ с использованием регрессии Кокса, где риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Регрессия Кокса позволяет определить предикторы, значимо влияющие на исход процесса (в данном случае развития фтористой интоксикации), и построить прогностические модели для различных периодов наблюдения. В уравнении Кокс-регрессии снижение уровня гемоглобина крови является одним из предикторов (независимых переменных), повышающих риск развития профессионального флюороза. Использование Кокс-регрессии позволило также установить, что снижение уровня гемоглобина является фактором, значимо ускоряющим развитие флюороза у работников со стажем работы на вредном производстве 30 и более лет.

С патогенетической точки зрения взаимосвязь снижения уровня гемоглобина и формировании флюороза представляется закономерной, так как фтор образует комплексы с ионами металлов, тем самым блокируя ферменты, участвующие в синтезе гема. В то же время в эксперименте было установлено увеличение количества эритроцитов на ранних сроках фтористой интоксикации как проявление компенсаторной реакции организма в виде активации эритропоэза в ответ на повреждающее действие фтора на морфофункциональную структуру эритробластов и зрелых форм [184].

Клиническое значение этого явления заключается в том, что при изначально сниженном уровне гемоглобина периферической крови у рабочего в условиях воздействия повышенных концентраций фтористых соединений создаются условия для ускоренного развития профессиональной интоксикации. Следовательно, поддержание уровня гемоглобина крови в пределах референсных значений у работников алюминиевого производства будет способствовать замедлению формирования профессионального заболевания. Помимо прямого токсического действия соединений фтора на ферментные системы, представляется обоснованным рассматривать патогенетические особенности профессионального флюороза с точки зрения эпителиально-мезенхимальных (стромально-паренхиматозных) взаимодействий, то есть регулирующего влияния

коллагена и протеогликанов, как основных компонентов соединительной ткани, на процессы клеточного обмена, как в различных органах, так и самой соединительной ткани. По мнению академика РАН В.В. Разумова тропность фтора к костной ткани обусловлена, по сути, его тропностью к ткани соединительной как основной составляющей костного скелета [226]. С этой точки зрения воздействие фтора на клеточном уровне реализуется через его тропность к фибробластам, следовательно, и к коллагену как самому распространенному в организме белку. Концепция эпителиально-мезенхимальной трансформации, по мнению В.В. Разумова, позволяет выработать новую парадигму общей патологии в медицине, трактующую патологические процессы в организме, протекающие с образованием фиброза, как «феномен ретроградной гистологической рекапитуляции, то есть возвращения к уже пройденным ранее этапам развития» [226]. Основанием для объединения гемопоэтической и костной ткани может служить их единое происхождение из мезенхимы и гистологическое отнесение к единой ткани внутренней среды организма. С точки зрения данной концепции фтористая остеопатия понимается как ретроградное возвращение к менее совершенным стадиям развития, известное как «атавистический остеогенез» [229].

В представленном исследовании установлено значимо более высокий средний уровень креатинина сыворотки крови у больных профессиональным флюорозом ( $87,96 \pm 2,43$  и  $74,73 \pm 1,45$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ), а также частота случаев повышения уровня креатинина более референсных величин ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney). Средние значения рСКФ были значимо ниже у больных с установленной профессиональной фтористой интоксикацией ( $86,89 \pm 3,03$  и  $106,31 \pm 2,38$  мл/мин;  $p < 0,001$ ). Снижение рСКФ ниже референсных величин (90-150 мл/мин) имели более половины рабочих с диагнозом флюороз (63 % у больных профессиональным флюорозом и 18 % у стажированных рабочих без профзаболевания,  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney). Полученные результаты согласуются с данными экспериментальных исследований [304, 324].

При проведении корреляционного анализа получена значимая прямая связь между наличием профессионального флюороза и уровнем креатинина ( $k=0,248$ ,  $p=0,001$ ; Kendall), а также существенная связь с частотой повышения уровня креатинина ( $k=0,167$ ,  $p=0,067$ ; Kendall). Обратная значимая связь установлена между наличием флюороза и рСКФ ( $k=-0,418$ ,  $p=0,000$ ; Kendall) и, соответственно, прямая достоверная связь флюороза со сниженными значениями СКФ ( $k=0,405$ ,  $p=0,000$ ; Kendall), то есть профессиональный флюороз сопровождается достоверным снижением рСКФ. При анализе влияния нарушенной функции почек на развитие профессионального флюороза отмечено значимое укорочение срединного стажа до постановки диагноза флюороз (то есть продолжительности вредного стажа, при котором у половины обследуемых работников прогнозируется развитие ХПИСФ) у пациентов со сниженной рСКФ (28,22 лет для пациентов со снижением рСКФ и 33,61 года для пациентов без снижения рСКФ,  $p=0,015$ , Log-Rank,  $p=0,041$ , Tarone-Ware).

Хроническая болезнь почек была диагностирована у 63 % больных профессиональным флюорозом и только у 26 % рабочих без профессиональной интоксикации неорганическими соединениями фтора ( $p<0,001$ ). Полученные результаты значительно превышают распространенность ХБП в общей популяции в России, которая по данным российских исследователей составляет 16 % среди лиц трудоспособного возраста [6].

То есть формирование профессионального флюороза связано с развитием выраженных нарушений со стороны выделительной системы: установлено значительно более частое превышение нормативных величин уровня креатинина и снижения рСКФ, что подтверждается наличием сопряженности между ХПИСФ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Полученные результаты не противоречат клиническим наблюдениям других исследователей [225].

Таким образом, в патогенезе развития фиброза в почечной ткани, возможно, имеют значение механизмы эпителиально-мезенхимальной трансформации, когда внешнее токсическое воздействие запускает процессы гистогенетического превращения, и при участии сложного каскада механизмов регуляции происходит

реверсирование фенотипа клетки и превращения его в фенотип клеток своих гистологических предшественников [225].

В представленном исследовании установлено увеличение относительно нормативных величин среднего по группе уровня глюкозы крови у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими без профзаболевания ( $6,21 \pm 0,24$  ммоль/л и  $5,69 \pm 0,16$  ммоль/л, соответственно,  $p=0,062$ ). Кроме того, нарушения углеводного обмена значимо чаще встречались у больных ХПИСФ относительно группы стажированных работников без профзаболевания (47 % и 31 % случаев, соответственно,  $p=0,022$ , Mann-Whithney). В том числе распространенность нарушенной гликемии натощак составила у больных профессиональным флюорозом 48 %, а у стажированных рабочих без профпатологии 33 % ( $p=0,036$ , Mann-Whithney). Число случаев СД 2 типа также достоверно чаще наблюдалась среди больных профессиональным флюорозом (17% и 4 %, соответственно,  $p=0,002$ , Mann-Whithney). Корреляционный анализ подтвердил полученные закономерности: установлена достоверная прямая связь между ХПИСФ и наличием нарушений углеводного обмена ( $k=0,162$ ,  $p=0,022$ , Kendall), в том числе наличием нарушенной гликемии натощак ( $k=0,150$ ,  $p=0,036$ , Kendall), СД 2 типа ( $k=0,224$ ,  $p=0,002$ , Kendall), повышенным уровнем глюкозы после проведения теста толерантности к глюкозе ( $k=0,202$ ;  $p=0,009$ , Kendall).

Кроме того, при оценке влияния НУО на скорость развития ХПИСФ отмечено достоверное ускорение сроков формирования профессионального флюороза у пациентов с СД 2 типа (24,45 года у больных с СД 2 типа и 29,49 лет у стажированных рабочих без профпатологии,  $p=0,0261$ , Wilcoxon-Gehan). Таким образом, установлено, что нарушенная гликемия натощак и СД 2 типа ассоциированы с профессиональным флюорозом и являются значимыми предикторами его формирования.

Опосредованные повреждающим действием фторидов на ферментные системные нарушения в различных органах проявляются, в том числе через влияние на ферменты гликолиза, что было показано в эксперименте [254, 263].

При анализе липидного спектра больных флюорозом в сравнении со стажированными рабочими без флюороза установлено, что средний по группе уровень общего холестерина был достоверно выше у рабочих, не имеющих хронической фтористой интоксикации ( $5,86 \pm 0,14$  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). Отмечена выраженная тенденция повышения уровня триглицеридов крови у больных флюорозом относительно стажированных работников без профпатологии (5 % и 14 %, соответственно,  $p=0,074$ , Mann-Whithney). Зарегистрировано значимое повышение среднего уровня ЛПНП у работников, 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 наличием профессионального флюороза ( $k=-0,129$ ,  $p=0,028$ , Kendall), уровнем ЛПНП и наличием флюороза ( $k=-0,164$ ,  $p=0,032$ , Kendall), а также обратная значимая связь между наличием флюороза и повышением уровня ЛПНП ( $k=-0,354$ ,  $p=0,000$ , Kendall). Причем, данная закономерность установлена несмотря на то, что средний возраст пациентов, не имеющих ХПИСФ, был достоверно меньше, чем у больных флюорозом.

С учетом изменения перечисленных показателей можно констатировать значимо менее выраженное нарушение липидного обмена у рабочих с установленной фтористой интоксикацией, чем у стажированных рабочих без профессионального заболевания. Можно предположить, что комплекс условий труда электролизного производства обладает гиполипидемическим и, возможно, противоатеросклеротическим эффектом. Следует отметить, что у рабочих электролизного производства наблюдаются менее выраженные атерогенные метаболические нарушения. Не получено влияния гиперхолестеринемии ( $p=0,846$ ,

критерий Wilcoxon-Gehan), гипертриглицеридемии на скорость формирования флюороза ( $p=0,354$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Но выявлено значимое ускорение развития профессионального флюороза у больных с повышением уровня триглицеридов в 2 и более раз по сравнению с пациентами, не имеющими выраженной триглицеридемии (27,22 лет и 30,31 лет, соответственно,  $p=0,0142$  Log Rank,  $p=0,0414$  Taron-Ware).

При анализе влияния среднегруппового уровня ЛПНП на сроки формирования флюороза отмечалось достоверное замедление развития ХПИСФ у рабочих с повышением уровня ЛПНП: у пациентов с повышением в сыворотке крови ЛПНП выше нормативных величин, эта величина составила 27,69 лет и более 33 лет для пациентов, у которых этого повышения не было ( $p=0,021$ , Wilcoxon-Gehan), что еще раз подтверждает предположение о значимо менее атерогенном характере метаболизма у больных флюорозом.

Следует отметить, что нарушения липидного обмена более характерны для стажированных рабочих, не имеющих ХПИСФ, несмотря на их более молодой возраст по сравнению с группой больных профессиональным флюорозом. Вероятно, метаболические процессы у данной категории рабочих характеризуются преобладанием атерогенных нарушений, в то же время для больных профессиональным флюорозом более характерно раннее развитие нарушений углеводного обмена и формирование патологии по диабетогенному пути.

Современные экспериментальные данные свидетельствуют, что особенностью профессионального флюороза является сочетание «изменения физиологических характеристик, не встречающихся в виде подобного соотношения целого комплекса симптоматических признаков при воздействии какими-либо иными соединениями» [254]. В эксперименте были выявлены неоднозначные изменения параметров липидного спектра в виде снижения уровня не только ЛПВП, но также ТГ и липопротеинов очень низкой плотности на фоне повышения ЛПНП [190].

Несмотря на отмеченные особенности обмена липидов, у больных профессиональным флюорозом достоверно чаще были диагностированы

сердечно-сосудистые заболевания, наличие которых значимо ускоряло сроки развития профессиональной фтористой интоксикации.

Так, отмечено укорочение стажа до формирования ХПИСФ при наличии АГ, независимо от степени выраженности изменения АД: срединный стаж до установления ХПИСФ при наличии АГ составил 27,7 лет, а при отсутствии АГ – 32,12 лет ( $p=0,0399$ ; Wilcoxon-Gehan).

Коронарная болезнь также достоверно чаще регистрировалась у больных профессиональным флюорозом: распространенность ИБС составила 24 % у больных профессиональным флюорозом и 11 % в группе сравнения ( $p=0,019$ , 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).

Развитие хронической сердечной недостаточности также достоверно чаще наблюдалось у пациентов с профессиональным флюорозом по сравнению с пациентами без ХПИСФ (27 % и 7 %, соответственно,  $p=0,000$ , Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа установлена прямая значимая связь между наличием флюороза и развитием хронической сердечной недостаточности ( $\kappa=0,277$ ,  $p=0,000$ , Kendall). Развитие сердечной недостаточности приводило к значимому ускорению формирования профессионального флюороза: стаж до установления диагноза ХПИСФ у пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью составил 24,44 года, у остальных – 30,99 лет ( $p=0,0009$ ; Wilcoxon-Gehan).

Такое нарушение ритма как мерцательная аритмия также значимо чаще регистрировалось у пациентов флюорозом (с частотой 13 %), в то время как у стажированных рабочих данная патология не наблюдалась ( $p=0,000$ ; Mann-Whithney). Установлена значимая прямая корреляционная зависимость между наличием профессионального флюороза и развитием фибрилляции предсердий ( $\kappa=0,279$ ,  $p=0,00$ , Kendall). Наличие у пациентов фибрилляции предсердий

приводило к укорочению сроков формирования профессионального флюороза. Так, у больных с мерцательной аритмией стаж до развития ХПИСФ составил 23,25 года, в то время как у пациентов, не имеющих фибрилляции предсердий – 29,60 лет ( $p=0,0110$ ; Wilcoxon-Gehan).

Отмечена тенденция к более частому развитию инфаркта миокарда у пациентов с профессиональным флюорозом (10 % и 4 %, соответственно,  $p=0,078$ , Mann-Whithney). Достоверной сопряженной связи между ХПИСФ и перенесенным инфарктом сердца не получено. Но получено значимое уменьшение времени до постановки диагноза ХПИСФ у больных ПИКС: стаж до развития профессионального флюороза у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда составил 27,29 лет, у остальных работников – 29,74 лет,  $p=0,0377$ ; Log Rank).

Возможно, более частое развитие ПИКС и фибрилляции предсердий у пациентов с флюорозом связано с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка у достоверно большего числа пациентов с профессиональным флюорозом (78 % и 55 %, соответственно,  $p=0,009$ , Mann-Whithney). Кроме того, наблюдалась достоверная корреляционная зависимость между развитием ХПИСФ и наличием гипертрофии миокарда левого желудочка ( $k=0,241$ ,  $p=0,009$ , Kendall).

Клинические особенности коморбидных кардиоваскулярных проявлений у больных профессиональным флюорозом отмечены в работах российских профпатологов. О взаимосвязи ИБС, АГ и нарушений липидного обмена с токсическим действием фтора сообщается в работах Филимонова С.Н. [89]. Позднее этими же исследователями на основании сравнения факторов риска развития ИБС у металлургов с ХПИСФ и стажированных работников без профпатологии сформулировано предположение о неблагоприятном влиянии комплекса производственных факторов алюминиевого производства на формирование мультифокального атеросклероза [189, 290].

При изучении взаимосвязи полиморфизма 9 различных маркеров генетической предрасположенности к СД 2 типа с развитием нарушений углеводного обмена и профессиональной патологии у работников алюминиевого производства выявлена ассоциация полиморфизма гена TCF7L2 в виде наличия

аномального аллеля С с развитием нарушений углеводного обмена ( $p=0,0047$ ,  $k=0,210$ ) и генотипа СТ гена TCF7L2 с наличием профессионального флюороза ( $p=0,007$ ,  $k=0,281$ ), а также сочетания флюороза и СД 2 типа ( $p=0,0018$ ,  $k=0,248$ ). 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 профессионального флюороза, в том числе сочетания флюороза и нарушений углеводного обмена. Существенное значение генетических факторов в развитии профессионального флюороза находит подтверждение в работах других российских исследователей [51, 77, 250].

В работе Ядыкиной Т.К. с соавторами показано, что длительное цитотоксическое воздействие фторидов изменяет клеточный метаболизм за счет прямого мутагенного действия на геном, однако патологические изменения в органах и тканях возникают только у определенных лиц, а «частота и тяжесть профессиональной патологии определяется не только интенсивностью влияния производственных факторов, но и реактивностью организма на их воздействие» [15]. Это подтверждают проведенные в ходе данной диссертационной работы генетические исследования, показавшие, что наследственная предрасположенность к развитию СД 2 типа влияет также и на сроки развития профессионального флюороза.

Для прогнозирования вероятности развития профессиональной фтористой интоксикации построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии. 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 повышает риск формирования фтористой интоксикации; 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 хронической фтористой интоксикации; увеличение концентрации гидрофторида,

превышающей ПДК в 2 раза, повышает риск развития флюороза; наличие кист почек по данным УЗИ увеличивает шанс развития профессионального флюороза. Таким образом, в модели реализован комплексный подход к прогнозированию, позволяющий оценить вероятность развития флюороза с учётом как производственных факторов, так и индивидуальных особенностей состояния здоровья работника. При таком подходе специфические клинические, лабораторные, функциональные признаки заболевания имеют диагностическую и прогностическую значимость только в строгой взаимосвязи с рентгенологическими показателями, что отвечает современным подходам в клинике медицины труда [130].

Результаты проведенной оценки влияния состояния соматического здоровья на вероятность развития профессиональной пылевой патологии на примере асбестоза и силикоза подтвердили закономерности, установленные при изучении данной проблемы у работников алюминиевого производства. С одной стороны, признается комбинированное, комплексное и сочетанное воздействие неблагоприятных факторов современного производства, которое предопределяет полисистемное поражение организма [103, 194]. С другой стороны, отмечается, что более 95 % больных профессиональными заболеваниями имеют сопутствующую, чаще всего мультизологическую, патологию, которая изменяет и утяжеляет классическое течение профессиональных заболеваний [290]. Причем, влияние изменений состояния здоровья, связанных с нарушением обмена веществ, патологии сердца и сосудов на трудоспособность работников отмечается во многих странах [264, 316, 359, 421].

При сравнительном анализе распространенности кардиоваскулярной и метаболической патологии у работников асбестообогатительной фабрики установлено, что у больных асбестозом достоверно чаще наблюдались случаи ИБС (42 % и 22 %, соответственно,  $p=0,000$ ), АГ (66 % и 49 %, соответственно,  $p=0,001$ ), НК (45 % и 19 %, соответственно,  $p=0,009$ ) и СД 2 типа (18 % и 8 %, соответственно,  $p=0,021$ ). Кроме того, у больных асбестозом значимо чаще по

данным эхокардиографии регистрировалась гипертрофия миокарда левого желудочка (29 % и 9 %, соответственно,  $p=0,001$ ).

При анализе состояния липидного обмена выявлен достоверно более низкий средний по группе уровень ЛПВП у больных асбестозом ( $p=0,042$ ). Распространенность пациентов с пониженным уровнем ЛПВП в основной группе также оказалась значимо выше (74 % и 53 %, соответственно,  $p=0,027$ ). В то время как частота встречаемости ЛПНП у больных асбестозом была, хотя и не достоверно, но существенно выше (39 % и 23 %, соответственно,  $p=0,074$ ).

Нарушение липидного обмена атерогенной направленности у работников с профессиональной бронхолегочной патологией отмечается многими исследователями [67, 78, 183]. Изменения характеризуются гиперхолестеринемией, повышением уровня ЛПНП, ТГ, снижением ЛПВП сыворотки крови и повышением коэффициента атерогенности [144]. Данные изменения могут быть связаны как с имеющимися общими факторами риска, так и общностью патогенетических механизмов развития профессиональной пылевой и кардиоваскулярной патологии: оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [233]. Взаимосвязь окислительного стресса, иммунного ответа и воспаления в настоящее время не подвергается сомнению [193]. В условиях воздействия фиброгенной пыли в легких нарушается баланс между окислением свободных радикалов и системой антиоксидантной защиты, что приводит к окислению белков, нуклеиновых кислот, липопротеидов и низкомолекулярных веществ [362]. Это подтверждается молекулярно-генетическим исследованием в клинической практике, установившим наибольший риск развития асбестоза у лиц с сочетанием неблагоприятных полиморфных вариантов генов системы «оксиданты-антиоксиданты» [11, 27]. С другой стороны, атерогенная дислипидемия может быть обусловлена нарушением функции печени и даже формированием жировой дистрофии печени в результате хронической системной воспалительной реакции [183, 402, 417].

Сопоставление сроков развития патологии дыхательной системы показало, что пылевые заболевания лёгких и бронхов развиваются достоверно раньше в

группах пациентов с НУО. Так, срединный стаж до постановки диагноза асбестоза составил 35,34 лет у больных без НУО и 31,71 года у больных с признаками НУО ( $p=0,03$ ). 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 ( $p=0,038$ , критерий Log-Rank).

При анализе влияния сердечно-сосудистой патологии на сроки развития асбестоза выявлено, что срединное время развития асбестоза у пациентов с АГ 3 степени оказалось достоверно меньше и составило 25,8 лет, а у пациентов без АГ 3 степени – 33,42 года ( $p=0,042$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Значимо позже прогнозируется развитие асбестоза у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка: так, медиана для этих больных составила 28,63 лет, в то время как для остальных работников – 35,71 лет ( $p=0,028$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Срединное время развития асбестоза у пациентов, страдающих ИБС, также оказалось значимо меньше и составило 31,21 год, а у пациентов без коронарной болезни – 35,83 лет ( $p=0,036$ , критерий Log-Rank). Полученные данные не противоречат современным литературным источникам, в которых увеличение распространенности кардиоваскулярной патологии у больных пылевыми заболеваниями легких отмечается многими профпатологами [20, 34, 46, 67, 68, 114, 233].

Для прогнозирования вероятности развития асбестоза построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии. 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 среднесменной концентрации (чем выше среднесменная концентрация, тем выше риск формирования асбестоза); ИМТ (чем больше величина ИМТ, тем выше риск формирования асбестоза); наличие недостаточности кровообращения повышает риск развития асбестоза; наличие снижения ЖЕЛ (%) повышает риск развития асбестоза. Модель позволяет применить комплексный подход к прогнозированию профессионального легочного фиброза у работников асбестообогатительного производства,

позволяющий оценить вероятность развития асбестоза с учётом как производственных факторов, так и индивидуальных особенностей состояния здоровья работника. В доступной литературе не удалось найти публикаций, посвященных прогнозированию вероятности развития асбестоза с использованием методов математического моделирования. Многочисленные научные исследования по оценке профессионального риска у работников, связанных с добычей и переработкой асбеста, посвящены оценке влияния на организм человека хризотил-содержащей пыли, а также морфологической и рентгенологической диагностике ранних проявлений асбестоза [6, 9, 10, 12, 17, 35, 186, 204, 312, 327, 347, 365, 369, 410]. Основное внимание уделяется прогнозированию отдаленных последствий для здоровья работников, экспонированных к асбестовой пыли, в том числе риску возникновения рака легких и мезотелиомы плевры [319, 361, 399].

При сравнительном анализе распространности кардиоваскулярной патологии у рабочих огнеупорного производства наличие артериальной гипертензии 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 гипертрофия миокарда левого желудочка (48 % и 20 %, соответственно,  $p=0,002$ ). Достоверно чаще у больных основной группы была зарегистрирована коронарная болезнь (20 % и 7 %, соответственно,  $p=0,010$ ). Полученные результаты согласуются с данными многих исследований, обращающих внимание на частое сочетание профессионального легочного фиброза и артериальной гипертензии [20, 137, 138, 220].

Вредные производственные факторы обычно рассматриваются в качестве факторов риска развития артериальной гипертензии как производственно-обусловленного заболевания [12, 20]. В этих работах также отмечается проатерогенный характер изменения метаболизма у обследованных рабочих пылевых производств. По нашим данным при анализе состояния липидного обмена выявлен достоверно более высокий и превышающий референсные значения средний по группе уровень триглицеридов у больных силикозом по

сравнению с рабочими, не имеющими профпатологии ( $2,09\pm0,42$  и  $1,35\pm0,08$  ммоль/л, соответственно,  $p=0,017$ ). Кроме того, существенные различия выявлены по распространенности ожирения среди рабочих исследуемой когорты. Так, ожирением страдали 50 % больных силикозом и только 27 % пациентов группы сравнения ( $p=0,015$ ). При этом среднегрупповой показатель индекса массы тела больных основной группы составил  $28,59\pm0,77$ , что значимо выше аналогичного показателя группы сравнения ( $26,20\pm0,63$ ,  $p=0,019$ ).

Анализ нарушений углеводного обмена в изучаемой когорте показал значимо более высокую распространенность гипергликемии натощак среди больных силикозом по сравнению со стажированными работниками без профпатологии (38 % и 9 %, соответственно,  $p=0,011$ ).

Корреляционный анализ подтвердил установленные закономерности: получены достоверные корреляции наличия силикоза с ИМТ ( $k=0,234$ ,  $p=0,019$ ); ожирением ( $k=0,241$ ,  $p=0,015$ ); АГ ( $k=0,272$ ,  $p=0,006$ ); АГ 2 степени ( $k=0,204$ ,  $p=0,040$ ); АГ 3 степени ( $k=0,244$ ,  $p=0,014$ ); АГ 2 степени и выше ( $k=0,318$ ,  $p=0,001$ ); уровнем ТГ крови ( $k=0,313$ ,  $p=0,017$ ); повышением уровня глюкозы ( $k=0,352$ ,  $p=0,011$ ); значением уровня фибриногена крови ( $k=0,418$ ,  $p=0,047$ ); повышением уровня фибриногена ( $k=0,467$ ,  $p=0,025$ ); значением ЖЕЛ ( $k= - 0,292$ ,  $p=0,009$ ); ОФВ1 ( $k= - 0,300$ ,  $p=0,007$ ); ФЖЕЛ ( $k= - 0,288$ ,  $p=0,010$ ); снижением ФЖЕЛ ( $k= 0,256$ ,  $p=0,023$ ); индексом Генслера ( $k=0,449$ ,  $p=0,000$ ); снижением индекса Генслера ( $k= - 0,297$ ,  $p=0,000$ ); повышением ЧСС ( $k=0,227$ ,  $p=0,043$ ). Расчет относительного риска и этиологической фракции позволяет отнести артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда левого желудочка, ожирение и нарушенную гликемию натощак к производственно-обусловленным заболеваниям у работников огнеупорного производства.

Сопоставление сроков развития патологии дыхательной системы показало, что силикоз развивается достоверно раньше в группе пациентов с АГ 3 степени (по сравнению с пациентами без АГ 3 степени). Так, срединный стаж до постановки диагноза силикоз у больных без АГ 3 степени составил 31,64 год и 22,70 года у больных с АГ 3 степени (Log Rank  $p=0,047$ ). Кроме того, достоверно

раньше развивается силикоз у пациентов со снижением ЛПВП (по сравнению с пациентами без снижения ЛПВП). Так, срединный стаж до постановки диагноза силикоз у работников без снижения ЛПВП составил 48,0 лет и 26,31 лет у пациентов со снижением ЛПВП (Log Rank  $p=0,022$ ).

Установлено влияние уровня гемоглобина крови на сроки развития профессионального легочного фиброза у работников огнеупорного производства. Так, срединный стаж до постановки диагноза силикоз составил 31,65 год работников без снижения гемоглобина и только 20,23 лет у пациентов со снижением гемоглобина ( $p=0,044$ , критерий Wilcoxon-Gehan). При развитии нарушений сердечного ритма формирование пылевой патологии происходит значительно раньше – при регистрации аритмии у работников срединный стаж до появления силикоза был 18,00 лет, у пациентов без аритмии – 30,94 лет ( $p=0,011$ , критерий Wilcoxon-Gehan). Срединное время развития силикоза у пациентов с повышением ИММЛЖ по данным эхокардиографии оказалось хотя и не достоверно, но существенно меньше, и составило 35,06 лет, в то время как у пациентов с нормальным показателем ИММЛЖ – 42,0 года ( $p=0,059$ , Log-Rank). Наличие индивидуальной реакции организма на одинаковое агрессивное пылевое воздействие может быть обусловлено влиянием регулирующих систем, в частности, с преобладанием симпатотонических или парасимпатотонических воздействий вегетативной нервной системы, а также связано с соотношением между про- и противовоспалительными гормонами коры надпочечников [198]. Этим фактом можно объяснить ускорение формирования силикоза у пациентов с АГ высокой степени и ГЛЖ, наблюдаемое в нашем исследовании.

Следует отметить гендерные различия в сроках установления силикоза. Так, для мужчин срединный стаж работы в пылевых условиях до формирования силикоза составил 33,06 лет, а для женщин – 22,27 года ( $p=0,008$ , Log-Rank). Выявленные гендерные различия в сроках формирования силикоза не противоречат литературным данным, так, на основании многофакторного анализа результатов обследования работников производства шамотно-динасовых

огнеупоров авторами показано, что женский организм более восприимчив к воздействию силикозоопасной пыли [157, 198].

На основании изучения биохимических показателей у работников металлургического производства И.А. Умнягиной с соавторами (2019 г.) сделан вывод о гендерном различии степени интенсивности функционирования систем свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, в частности, показана большая выраженность оксидативного стресса у женщин [265]. Повышенная чувствительность женщин к производственной пыли и дыму отмечена также в отношении профессиональных заболеваний бронхов [52].

Для прогнозирования вероятности развития силикоза построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии. Получено 4 предикта исхода в виде развития силикоза у рабочих, экспонированных к пыли кремния диоксида: возраст рабочего (при увеличении возраста повышается риск развития силикоза); уровень среднесменной концентрации (чем выше среднесменная концентрация, тем выше риск формирования силикоза); 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).

Прогнозированию силикоза в клинике профпатологии уделяется большое внимание [157, 198, 355, 371, 378, 400]. Современные исследователи все чаще обращаются к методам математического моделирования, позволяющим учитывать максимальный объем данных и факторов, способных оказать влияние на точность прогноза [393]. Полученная в представленной работе прогностическая модель также отвечает принципам системного подхода к прогнозированию профессиональных заболеваний в реальной клинической практике, учитывающего не только наличие и степень профессионального воздействия, но также состояние дыхательной, сердечно-сосудистой системы, показателей гомеостаза и генетических особенностей организма [23, 34, 157].

Изучение состояния метаболического здоровья у работников различных производств, а также влияния коморбидной кардиоваскулярной и метаболической

патологии на вероятность формирования профессиональных заболеваний позволяет приблизиться к пониманию общебиологических закономерностей протекания патологических процессов в организме в условиях неблагоприятных производственных факторов. С позиций концепции межклеточных взаимодействий молекулярные механизмы обеспечения жизнедеятельности организма в условиях нормы и патологии едины при формировании различных нозологических форм как общих, так и профессиональных заболеваний. Представления о феномене эпителиально-мезенхимальной трансформации, сформулированные ранее и обобщенные в работах Разумова В.В., являются «методологической платформой», позволяющей выработать единый подход к патогенетической сущности в клинике профпатологии. Возможность и реальность перепрограммирования клетки из дифференцированного состояния в менее дифференцированное, то есть к уровню своих предшественников, напоминающих эмбриональные стволовые клетки, показана новейшими достижениями молекулярной биологии, иммуногистохимии и иммуноферментологии [31].

Поскольку эпителиальные и мезенхимальные клетки имеют единое гистологическое происхождение, возможна реверсия части пула эпителиальных клеток к типу клеток мезенхимальных с присущей им способностью к синтезу коллагена и внеклеточного матрикса, в результате чего формируется незрелая соединительная ткань, формирование которой лежит в основе фиброза различных подверженных патологическому процессу тканей и органов [31, 228]. Следует констатировать, что концепция эпителиально-мезенхимальной трансформации получает все большее распространение в современной медицине. В онкологии представления об эпителиально-мезенхимальной трансформации положены в основу понимания генеза процесса трансформации нормальной клетки в раковую, а также высокой инвазивности малигнизированных клеток [31]. Многообразие форм идиопатических интерстициальных заболеваний легких и самого процесса ремоделирования легочной ткани с точки зрения феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации можно объяснить глубиной и вариабельностью реверсивных изменений генетического аппарата клетки [31].

Современные молекулярные, иммуногистологические и патофизиологические исследования в клинике медицины труда показывают состоятельность концепции эпителиально-мезенхимальной трансформации в понимании патоморфоза различных по этиологии профессиональных заболеваний. В работах М.С. Бугаевой с соавторами (2018 г.) показано, что «особый вклад в процесс ремоделирования легочной ткани вносит явление эпителиально-мезенхимального перехода, сущность которого заключается в потере клетками их эпителиальных характеристик и приобретения свойств, характерных для мезенхимальных клеток» [30, 193]. С позиций феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации представляется логичным рассматривать и концепцию патогенеза профессионального легочного фиброза как одного из проявлений преждевременного старения организма, которой придерживается С.А. Бабанов [17].

Сердечно-сосудистые и метаболические заболевания являются наиболее частой сопутствующей патологией у больных с пылевыми заболеваниями органов дыхания, что, вероятно, не является случайной ассоциацией. Точный механизм взаимовлияния профессиональных пылевых и кардиоваскулярных заболеваний убедительно пока не изучен, предполагается, что основную роль играет общность патогенетических факторов, основными из которых считаются окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление [78, 83, 219, 297].

Кроме того, в отношении бронхолегочной и метаболической патологии нозологическая синдромия может быть обусловлена также нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, дисбалансом между симпатической и парасимпатической системами, общими генетическими детерминантами, то есть наличием генов, кодирующих одновременно воспалительные и иммунные механизмы при метаболических и вентиляционных нарушениях [219].

Хроническое воспаление характеризуется системным воздействием на различные ткани и органы, приводя к нарушению метаболизма, активации

иммунного ответа и функциональным нарушениям. В этой связи логично предположить, что имеющиеся у работников промышленных предприятий факторы кардиоваскулярного риска неизбежно будут потенцировать развитие и прогрессирование профессиональных заболеваний. В то же время 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 изменилась, 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 кардиоваскулярной 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 асбестообогатительного и огнеупорного производств имеют высокую общую предсказательную способность, чувствительность и специфичность, и могут быть предложены для расчета вероятности развития артериальной гипертензии.

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальная гипертензия

АГ – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФД – аэрозоли преимущественно фиброгенного действия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ЕМНЦ – ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

ЕF – этиологическая фракция

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИПФН – индивидуальная профессиональная фтористая нагрузка

КИМ – коэффициент интима-медиа

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

НК – недостаточность кровообращения

НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НУО – нарушения углеводного обмена

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОХ – общий холестерин

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПДУ – предельно допустимый уровень

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПМО – периодический медицинский осмотр

ПН – пылевая нагрузка

ПНк – пылевая нагрузка контрольная

ПНф – пылевая нагрузка фактическая

RR – относительный риск

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СРП – С-реактивный протеин

ССК – среднесменная концентрация

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФН – функциональная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПИСФ – хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авцын А.П. Патология флюороза / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков. – Новосибирск: Наука, 1981. – 336 с.
2. Актуальные вопросы гигиены в алюминиевой промышленности России / О.Ф. Рослый, В.Б. Гурвич, Э.Г. Плотко, С.В. Кузьмин и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 11. – С. 8-12.
3. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике / Л.А. Шпагина, Е.Л. Потеряева, О.С. Котова, И.С. Шпагин и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №9. – С. 11-14.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – Прил. вып 5. – С. 4-72.
5. Алексеева О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний / О.Г. Алексеева. – М.: Медицина, 1987. – 224 с.
6. Алексеенко С.Н. Профилактика заболеваний / С.Н. Алексеенко, Е.В. Дробот. – М.: Изд. дом Академия естествознания, 2015. – 449 с.
7. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования арго / Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Небиерицзе, А.С. Сафарян, В.А. Выгодин и др. Ч. I. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т.11(3). – С. 253-260.
8. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой /Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун //Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
9. Андреенко Е.Ю. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска / Е.Ю. Андреенко, И.С. Явелов, М.М. Лукьянов // Кардиология. – 2018. – Т.58 (10). – С. 53-58.

10. Андриенко Л.А. Патогенетическое обоснование риска развития профессиональных заболеваний легких при воздействии пылевого фактора: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Андриенко Людмила Алексеевна. – Новосибирск, 2014. –24 с.
11. Анохин Н.Н. Значение полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в патогенезе асбестообусловленных заболеваний / Н.Н. Анохин // Профессия и здоровье: Матер. II Междун. молодежного форума г. Ялта. 29 мая-июня 2018 г. – Ялта, 2018. – С. 11-16.
12. Артериальная гипертензия и факторы сердечно-сосудистого риска у работников подземной добычи рудных ископаемых / А.С. Байдина, Н.В. Зайцева, В.Г. Костарев, О.Ю. Устинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59 (11). – С. 945-949.
13. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13(4). – С. 4-14.
14. Асбестообусловленная патология: диагностика, клиника, патоморфология, профилактика и реабилитация: Пособие для врачей. – Екатеринбург, 2008. – 67 с.
15. Ассоциативная связь молекулярно-генетических и биохимических маркеров с характером течения хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевой промышленности / Т.К. Ядыкина, О.Н. Гуляева, О.А. Румпель, Е.А. Семенова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59 (6). – С. 324-329.
16. Ассоциированный сахарный диабет при профессиональной пылевой легочной патологии: факторы риска / И.А. Макаров, Р.Л. Середнева, Л.Н. Чуранова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 5. – С. 28-31.

17. Бабанов С.А. Биологическое старение работающих в условиях воздействия фиброгенных аэрозолей // Бюллетень научного совета. Медико-экологические проблемы работающих. – 2006. – №4. – С. 62-64.
18. Бабанов С.А. Доказательность, профессиональные риски и биологические маркеры при профессиональных заболеваниях легких // С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // Медицина труда и экология человека. – 2018. – №1. – С. 34-43.
19. Бабанов С.А. Оценка и прогнозирование состояния дыхательной системы при профессиональных заболеваниях легких / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // Русский медицинский журнал. Пульмонология. – 2016. – №3. – С. 136-139.
20. Бабанов С.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при профессиональных заболеваниях / С.А. Бабанов, Р.А. Бараева // Consilium medicum. – 2014. – Т.16(1). – С. 68-74.
21. Бабанов С.А. Профессиональные заболевания легких: статистические показатели, оценка рисков и биологические маркеры / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // Медицина неотложных состояний. – 2018. – №1 (88). – С. 142-150.
22. Бабанов С.А. Состояние кардиореспираторной системы при пылевых заболеваниях легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бабанов С.А. – Самара, 1999. – 24 с.
23. Бабанов С.А. Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании пылевых заболеваний легких / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – №2. – С. 32-38.
24. Барабаш Ю.А. Оптимизация и стимуляция процессов остеорепарации при хирургическом лечении переломов длинных трубчатых костей и их последствий: Клиник-экспериментальное исследование: дисс. .... д-ра мед. наук / Барабаш Ю.А. – Иркутск, 2001. – 197 с.
25. Баран О.И. Возможные пути разграничения ответственности за охрану здоровья между гражданином и государством / О.И. Баран, Ю.А. Григорьев, Е.Н. Репин // Гигиена, организация здравоохранения и профпатология: сб.

- науч. тр. XLIV науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Новокузнецк, 2009. – С.13-17.
26. Бегун П.И. Моделирование в биомеханике / П.И. Бегун, П.Н. Афонин. – М.: Высшая школа, 2004. – 389 с.
27. Безрукавникова А.М. Ассоциация молекулярно-генетических маркеров и показателей оксидативного стресса у работающих в контакте с пылью асбеста / А.М. Безрукавникова, Н.Н. Анохин, Э.С. Цидильковская //Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №9. – С. 560-561.
28. Биомеханика неоднородного миокарда / В.С. Мархасин, Л.Б. Кацнельсон, Л.В. Никитина и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 254 с.
29. Бокарев И.Н. Сахарный диабет / И.Н. Бокарев, Б.К. Великов, О.И. Шубина. – М: Медицинское информационное агентство, 2006. – 400 с.
30. Бондарев О.И. Дифференциальная диагностика очаговых остеопластических образований в легких у шахтеров / О.И. Бондарев, В.В. Разумов, М.С. Бугаева //Терапевтический архив. – 2016. – Т.88 (3). – С.108-108.
31. Бондарев О.И. К проблеме трактовки сущности пневмокониоза и возможных путях ее решения / О.И. Бондарев, В.В. Разумов // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – №10. – С. 43-48.
32. Бремя профессиональных заболеваний органов дыхания / Ю.Ю. Горблянский, К.В. Подмогильная, В.В. Федякина, М.А. Сакольчик // Профессиональное здоровье и трудовое долголетие: Матер. науч.-практ. конференции 05-06 июля 2018 Ростов-на-Дону. – Шахты, 2018. – С. 46-48.
33. Бронхобструктивный синдром при интерстициальных заболеваниях легких / О.А. Юрьева, М.Ю. Каменева, В.И. Трофимов, А.В. Тишков // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 70-71.
34. Будаш Д.С. Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Будаш Дарья Сергеевна. – Самара, 2017. – 24 с.

35. Бурмистрова Т.Б. Профессиональная бронхолегочная патология, развившаяся под воздействием хризотилового асбеста / Т.Б. Бурмистрова, А.Е. Плюхин //Пульмонология. – 2008. – №4. – С. 73-76.
36. Бурмистрова Т.Б. Современные представления о состоянии бронхолегочной системы у лиц, контактирующих с асбестом / Т.Б. Бурмистрова //Асбест и здоровье: матер. I Всеросс. науч.-практ. конф., Асбест, 4-7 июня 1996. – Асбест, 1996. – С. 68-73.
37. Вавилова В.А. Сердечно-сосудистая патология у больных с пылевыми заболеваниями легких / В.А. Вавилова, О.П. Рушкевич: тез. докл. XIII национ. конгресса по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003. – СПб., 2003 – С. 20.
38. Васицкая Н.Н. Изменения центральной и периферической гемодинамики у рабочих машиностроительного производства под влиянием неблагоприятных факторов производственной среды: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Васицкая Наталья Николаевна. –Самара, 1996. – 30 с.
39. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии: Актовая лекция, прочитанная на 9 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 03.10. 1999 / Б.Т. Величковский. – М., 1999.
40. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация / Б.Т. Величковский //Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №7. – С. 8-13.
41. Величковский Б.Т. Патогенез профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии / Б.Т. Величковский // Медицина труда и промышленная экология. – 1994. – № 4-5. – С. 1-8.
42. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Роль свободнорадикальных процессов / Б.Т. Величковский. – Екатеринбург, 2003. – 140 с.
43. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоровья, 1988. – 200 с.
44. Взаимосвязь липидного профиля и иммунного статуса в динамике длительного воздействия на организм угольно-породной пыли

- (экспериментальные исследования) / А.С. Казицкая, А.Г. Жукова, М.С., М.С. Бугаева, Н.Н. Жданова // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16(4). – С. 12-18.
45. Влияние производственных факторов на формирование сердечно-сосудистого риска у рабочих промышленных предприятий / П.В. Серебряков, А.В. Мелентьев, Е.А. Денисова, В.А. Вавилова //Санитарный врач. –2011. –№ 12. –С. 021-024.
46. Влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) на изменения правых отделов сердца у шахтеров с хронической обструктивной болезнью легких / О.Ю. Коротенко, Н.И. Панев, В.В. Захаренков, С.Н. Филимонов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №5(87). – Ч. 2. –С. 31-33.
47. Влияние хронической фтористой интоксикации на парциальные функции почек и водно-солевой обмен / Н.Н. Михайлова, Т.К. Ядыкина, А.С. Казицкая, Е.Н Масленникова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1(65). – С. 252-254.
48. Вознесенский Н.К. Современные подходы к профилактике производственно-обусловленных заболеваний / Н.К. Вознесенский, Н.Н. Малютина, В.А. Петров //Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы VII Всероссийской НПК с международным участием. – Пермь, 2016. – Т.1. – С. 41-45.
49. Воробьева Е.В. Клинико-функциональные особенности и оптимизация диагностических мероприятий при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Воробьева Елена Викторовна. – Самара, 2011. – 24 с.
50. Ганцев Ш.Х. Использование методов математического моделирования в здравоохранении / Ш.Х. Ганцев, И.Р. Рахматуллина, М.В. Танюкевич // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003. – № 5. – С. 35-38.

51. Гафаров Н.И. Распределение генетических маркеров у работников цветной металлургии, больных профессиональным флюорозом: сывороточные белки и эритроцитарные изоферменты / Н.И. Гафаров //Бюллєтень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т.3(91). – Ч.2.– С. 48-52.
52. Гендерные особенности течения хронической обструктивной болезни легких пылевой этиологии / И.Ф. Костюк, В.В. Бязрова, Н.П. Стеблина, В.Л. Прохоренко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 4. – С. 565-571.
53. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины: Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты: сборник науч. тр. / Под ред. Г.И. Марчука, В.Н. Анисимова, А.А. Романюхи, А.И. Яшина. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 535 с.
54. Гигиенические критерии оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса: Руководство: Р 2.2.755-99. – М., 1999. – 190 с.
55. Гигиенические требования при производстве и использовании хризотила и хризотилсодержащих материалов: СанПиН 2.2.3.2887-11 ( с изм. 2015 г.). – М., 2011.
56. Гимаева З.Ф. Научное обоснование системы управления кардиоваскулярным риском работников химического комплекса: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Гимаева З.Ф. – Уфа, 2019. – 48 с.
57. Глушков Л.А. Борьба с пылью на фабриках обогащения асбеста / Л.А. Глушков. – М.: Профиздат, 1955. – 70 с.
58. Гулевская М.Р. Пылевой фактор и распространенность асбестоза при добыче асбестовых руд / М.Р. Гулевская, Ф.М. Коган, С.Ю. Троицкий // Профессиональные болезни пылевой этиологии: сб. науч. тр. – М., 1968. – С. 35-43.
59. Гутникова О.В. Особенности функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем у лиц, экспонированных к асбесту и больных

асбестозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Гутникова О.В. – М., 1995. – 63 с.

60. Данилов И.П. Гигиеническое обоснование системы снижения риска профессиональной фтористой интоксикации у работников, занятых в производстве алюминия / И.П. Данилов // Бюллетень СО РАМН. –2006. – №3 (121). – С. 29-33.
61. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова и др. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16(4). – С. 4-10.
62. Дедов И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19 (2). – С. 104-112.
63. Дедов И.И. Сахарный диабет в пожилом возрасте. Диагностика, клиника, лечение: Практическое руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М., 2011. – 80 с.
64. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова //Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20(1). – С. 13-41.
65. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации кардиологического общества. Национального общества по изучению атеросклероза. Российского общества кардиологической реабилитации и вторичной профилактики, VI пересмотр. – М., 2017. – 44 с.
66. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации / Сост.: Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради. – СПб., 2017. – 164 с.
67. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом / Н.И. Панев, В.В. Захаренков, О.Ю. Коротенко, С.Н.

- Филимонов и др. //Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – №5. – С.16-20.
68. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом / Н.И. Панев, В.В. Захаренков, О.Ю. Коротенко и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 71-72.
69. Динамика развития антракосиликоза в эксперименте / Д.В. Фоменко, П.В. Золоева, Н.Н. Михайлова, В.П. Сафина //Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 6. – С. 28-30.
70. Дробышев В.А. Артериальная гипертония у работающих в условиях локальных производственных вибраций (Распространенность, патофизиологические особенности, возможности немедикаментозной коррекции): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Дробышев В.А. – Новосибирск, 2002. – 44 с.
71. Другова О.Г. Вопросы медицины труда в производстве периклазоуглеродистых огнеупоров на основе органического связующего: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Другова Ольга Геннадьевна. – Екатеринбург, 2018. – 24 с.
72. Егорова А.М. Системный подход к управлению профессиональным риском для здоровья рабочих металлургического производства: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Егорова Анна Михайловна. – М., 2008. – 49 с.
73. Еловская Л.Т. Методология гигиенического нормирования и контроль промышленных пылей в России как основа реальной профилактики асбестообусловленных заболеваний / Л.Т. Еловская // Безопасность и здоровье при производстве и использовании асбеста и других волокнистых материалов: сб. докл. и выступ. междунар. конф., Асбест, 3-7 июня, 2002 г. – Асбест, 2002. – С. 103-111.
74. Жеглова А.В. Современные аспекты профессионально обусловленной патологии у работников ведущих отраслей промышленности. Производственно обусловленные нарушения здоровья работников в

современных условиях / А.В. Жеглова: Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. – М., 2010. – С. 51-53.

75. Журавлева М.В. Медико-демографическая оценка распространения гиперхолестеринемии населения города Перми / М.В. Журавлева, Г.Н. Алеева, И.М. Бурыкин // Русский медицинский журнал. – 2005. – №10. – С. 683.
76. Зайцева Н.В. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных математических моделей / Н.В. Зайцева, П.В. Трусов, П.В. Шур // Анализ риска здоровью. – 2013. – №1. – С. 3-11.
77. Захаренков В.В. Полиморфизм генов GSTT1 и GSTM1 у работников цветной металлургии, больных профессиональным флюорозом / В.В. Захаренков, Н.И. Гафаров, И.В. Виблая // Бюллетень ВСНЦО СО РАМН. – 2013. – №3 (91). – Ч.1. – С. 62-65.
78. Землянова М.А. Влияние вредных физических факторов и производственной пыли на изменения некоторых биохимических и функциональных показателей состояния сердечно-сосудистой системы и органов дыхания у работников, занятых подземной добычей руды / М.А. Землянова, Ю.В. Кольдабекова, В.М. Ухабов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №11. – С. 920-925.
79. Зырянова В.В. Состояние эндокринной функции поджелудочной железы при хронической фтористой интоксикации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Зырянова Валентина Валерьевна. – М., 1994. – 23 с.
80. Измеров Н.Ф. Асбест: результаты исследований / Н.Ф. Измеров, Л.Т. Еловская // Охрана труда и социальное страхование. – 1998. – № 8. – С. 37-41.
81. Измеров Н.Ф. Оценка профессиональных рисков для здоровья в системе доказательной медицины / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Э.И. Денисов // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2016. – №1. – С. 14-20.

82. Измеров Н.Ф. Профессиональные заболевания / Н.Ф. Измеров, А.Н. Монаенкова, В.Г. Артамонова. – М.: Медицина, 1996. – Т.2. – 312 с.
83. Иммунные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы / А.С. Казицкая, Н.Н. Михайлова, А.Г. Жукова, Л.Г. Горохова // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №6. – С. 33-38.
84. Иммунный ответ при фтористой интоксикации / А.С. Казицкая, Е.В. Уланова, Т.К. Ядыкина, Е.Н. Наумова // Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека. Гигиена, организация здравоохранения и профпатология: Материалы XLVI науч.-практ. конф. с международным участием и семинара "Актуальные вопросы современной профпатологии". – Новокузнецк, 2011. – С. 31-34.
85. Информационно-аналитическая поддержка управления риском для здоровья населения на основе реализации концепции развития системы социально-гигиенического мониторинга в РФ на период до 2030 года / А.Ю. Попова, С.В. Кузьмин, В.Б. Гурвич и др. // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – №9 (318). – С. 4-12.
86. Использование регрессионных моделей в системе поддержки принятия решений по управлению риском для здоровья населения в результате воздействия социально-экономических факторов / В.Б. Гурвич, Б.И. Никонов, О.Л. Малых, Н.И. Кочнева и др. // Уральский медицинский журнал. – 2008. – №8. – С. 26-33.
87. Итоги и перспективы борьбы с силикозом в производстве динаса и шамота / М.Ф. Лемясев, Б.А. Кацнельсон, Г.А. Подгайко, Т.К. Семеникова и др. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1981. – №2. – С. 13-16.
88. Ишемическая болезнь сердца / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев, А.О. Шевченко, О.А. Трусов, И.Д. Сластникова. – М.: Реафарм. – 2005. – 416 с.
89. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска ее развития и соматотипы у шахтеров с хронической пылевой патологией легких / Н.Г. Станкевич, Я.А.

- Горбатовский, С.Н. Филимонов и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 10. – С. 30-34.
90. К распространенности ИБС и соотношению конституциональных и приобретенных факторов риска ее развития у работников НКАЗа / В.В. Разумов, Н. Филимонов, Л.В. Грачева и др. // Актуальные вопросы терапии, профпатологии и организации здравоохранения. – Новокузнецк, 1998. – С. 134-139.
91. Каменева М.Ю. Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких: автореф. ... д-ра мед. наук / Каменева М.Ю. – М., 2016. – 36 с.
92. Кардиоваскулярная кардиопрофилактика. Национальные рекомендации. – М., 2017.
93. Кардиологическая патология у специалистов геологической отрасли / Г.М. Зиненко, С.И. Петриченко, М.П. Мирошников и др. // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 27.
94. Карханин Н.П. Изменения сердечно-сосудистой системы при воздействии производственных факторов малой интенсивности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П. Карханин. – Самара, 1999. – 50 с.
95. Кацнельсон Б.А. О некоторых механизмах комбинированного действия, играющих роль в этиопатогенезе силикоза / Б.А. Кацнельсон // Комбинированное действие химических и физических факторов производственной среды: Сб. науч. трудов Свердловского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. – Свердловск, 1972. – С. 10-18.
96. Кацнельсон Б.А. О роли некоторых свойств пыли и сопутствующих ее воздействию производственных факторов в развитии пневмокониоза: дисс. ... д-ра мед. наук / Кацнельсон Борис Александрович. – Свердловск, 1967. – 665 с.
97. Кирьянов Б.Ф. Математические модели в здравоохранении: монография / Б.Ф. Кирьянов, М.С. Токмачев. – В. Новгород, 2009. – 279 с.

98. Климина М.С. Изменение функционального состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем пациентов при асбестозе и методы их коррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Климина Марина Станиславовна. – Екатеринбург, 2000. – 21с.
99. Клиника, диагностика, экспертиза трудоспособности и лечение профессиональной интоксикации соединениями фтора: пособие для врачей. – Екатеринбург, 2008.
100. Клинико-физиологические методы исследования кардио-респираторной системы у рабочих алюминиевого производства на Кольском Севере / М.В. Чащин, Б.А. Скрипаль, Б.А. Торгованов, А.М. Зотов и др. //Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – №2. – С. 22-26.
101. Клинико-функциональная характеристика состояния бронхо-легочной системы при воздействии пыли хризотил-асбеста / С.А. Ибраев, Ш.С. Койгельдинова, О.В. Казимирова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 2. – С. 30-33.
102. Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений организма при длительном вдыхании угольно-породной пыли /Д.В. Фоменко, В.Е. Уланова, П.В. Золоева и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т.30(1). – С.117-122.
103. Клинико-экспериментальные исследования состояния костной ткани при флюорозе / Н.Н. Михайлова, Т.К. Ядыкина, М.С. Бугаева, И.П. Данилов и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. –Т. 59(6). – С. 364-370.
104. Клинические особенности заболеваний органов дыхания при воздействии муллитовой пыли / В.Г. Артамонова, Б.Б. Фишман, Е.Л. Лашина, В.Р. Вебер / Медицина. труда и промышленная экология. – 2000. – №10. – С.17-21.
105. Кобалава Ж.Д. Основы внутренней медицины / Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев, Моисеев В.С. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 882 с.
106. Коган Ф.М. Асбестосодержащие пыли и меры предупреждения их вредного влияния на здоровье работающих / Ф.М. Коган. – Свердловск, 1975. – 225 с.

107. Коникова Г.С. Холестериновый обмен при длительном воздействии фторидов / Г.С. Коникова // Терапевтический архив. – 1961. – №7. – С. 104.
108. Концевая А.В. Моделирование как метод оценки экономической целесообразности дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне / А.В. Концевая, Д.С. Комков, С.А. Бойцов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – Т. 61(1). – С. 10-16.
109. Концепция системного подхода в оценке профессиональных рисков и разработке профилактических мер / А.А. Сальников, А.В. Шиндяев, О.Н. Фещенко, Н.В. Кутузова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №9. – С.128.
110. Косарев В.В. Профессиональная нейросенсорная тугоухость / В.В. Косарев, С.А. Бабанов //Медицинский совет. – 2013.- №5.- С. мухин 81-87.
111. Косарев В.В. Профессиональные болезни / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.
112. Косарев В.В. Профессиональные нарушения слуха / В.В. Косарев, Н.В. Еремина. – Самара, 1998. – 48 с.
113. Косов А.И. Клинические и иммунологические проявления хронической обструктивной болезни легких и пылевых заболеваний органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Косов А.И. – Самара, 2008. – 45 с.
114. Котова О.С. Фенотипы ХОБЛ (клиника, диагностика, лечение): автореф. ... д-ра мед. наук / Котова Ольга Сергеевна. – Новосибирск, 2017. – 48 с.
115. Крига А.С. Социально-гигиеническая оценка показателей, определяющих эффективность реализации программ профилактической направленности на региональном и муниципальном уровнях /А.С. Крига, Ю.В. Ерофеев // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 1. – С. 30-33.
116. Кузьмина Л.П. Биохимические и генетические показатели индивидуальной чувствительности организма к воздействию промышленных аэрозолей: автореф. д-ра биол. наук / Кузьмина Людмила Павловна. – М., 1998. – 42 с.

117. Кузьмина Л.П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии / Л.П. Кузьмина // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 107-110.
118. Кузьмина Л.П. Молекулярные механизмы развития профессиональной пылевой патологии / Л.П. Кузьмина, М.М. Коляскина, Э.С. Цидильковская // Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – В. Новгород; Боровичи, 2013. – С. 37-55.
119. Кузьмина Л.П. Проблема изучения генетико-биохимических основ индивидуальной чувствительности в медицине труда / Л.П. Кузьмина, Л.А. Тарасова, А.А. Каспаров // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 4. – С. 1-4.
120. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями: автореф. дисс. ... канд. мед. наук /Кузьмина Ольга Юрьевна. – Самара, 2009. –26 с.
121. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями / О.Ю. Кузьмина, В.С. Лотков //Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – №10. – С. 1-6.
122. Кулешова Э.В. Стенокардия: справочное пособие / Э.В. Кулешова, В.М. Тихоненко, М.М. Медведев. – СПб.: ИНКАРТ, 2000. – 80 с.
123. Курбанов А.Ч. Факторы риска и особенности формирования патологии сердечно-сосудистой системы у рабочих алюминиевого производства: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Курбанов Абдусаттор Чупанкулович. – Душанбе, 2007. – 25 с.
124. Ланин Д.В. Подходы к математическому моделированию воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние

- процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции / Д.В. Ланин, В.М. Чигвинцев // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения. – Пермь, 2016. – Т. 1. – С. 123-128.
125. Левченко М.А. //Фармакология и токсикология. – 1946. – №3. – С. 35.
126. Лемясев М.Ф. Актуальные вопросы гигиены труда в производстве огнеупоров / М.Ф. Лемясев // Актуальные вопросы гигиены труда в черной металлургии. – М., 1981. – С. 124-130.
127. Лемясев М.Ф. Пылевой фактор в производстве и при использовании ряда огнеупорных материалов в металлургии и его влияние на организм: дисс. ... д-ра мед. наук / Лемясев Михаил Федорович. – Киев, 1977. – 360 с.
128. Лешкова И.В. Лабораторные критерии риска развития производственно обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний у работников нефтеперерабатывающих предприятий / И.В. Лешкова, А.А. Воробьева // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 2. – С. 38-41.
129. Лихачева Е.И. Клинические особенности заболеваний легких от воздействия пыли хризотил-асбеста / Е.И. Лихачева, А.Л. Ярина, Е.Р. Вагина // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 11. – С. 30-33.
130. Логика и архитектура построения прогнозных моделей в медицине труда / Э.И. Денисов, Е.Н. Илькаева, Л.В. Прокопенко и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №1 (65). – С. 20-29.
131. Ломоносов М.В. О сохранении и размножении российского народа. Избранная проза / М.В. Ломоносов. – М.: Сов. Россия, 1986. – 544 с.
132. Лошилов Ю.А. Клиническая морфология пневмокониозов / Ю.А. Лошилов // Архив патологии. – 1998. – №2. – С. 5-31.
133. Лошилов Ю.А. Современные методы клинической морфологии в профессиональной пульмонологии / Ю.А. Лошилов // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №9. – С.1-5.
134. Лукьянов М.М. Сравнительный анализ возрастных характеристик больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца с учетом

фактора сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (данные регистра Рекваза-Клиника) / М.М. Лукьянов, Е.Ю. Андреенко, Е.Ю. Окшина // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21(2-2). – С. 15.

135. Любченко П.К. Профессиональные остеопатии (обзор литературы) / П.К.Любченко, С.С. Родионова, Л.И. Дмитрук // Медицина труда и промышленная экология. –1998. – №3. –С. 20-24.
136. Макаров С.В. Генетические аспекты хронической фтористой интоксикации флюороза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Макаров С.В. – М., 1998.
137. Максимов С.А. Идентификация профессионального риска артериальной гипертензии. Сообщение I: Устранение модифицирующего влияния факторов сердечно-сосудистого риска // С.А. Максимов, А.П. Михайлуц Г.В., Артамонова //Гигиена и санитария. – 2016. – Т.95 (3). – С. 262-266.
138. Максимов С.А. Профессия и артериальная гипертензия / С.А. Максимов, Г.В. Артамонова. – Кемерово, 2015. – 156 с.
139. Манак Н.А. Руководство по кардиологии / Н.А. Манак. – Минск: «Беларусь», 2003. – 624 с.
140. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии /Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1991. – 299 с.
141. Марчук Г.И. Математическое моделирование в медицине / Г.И. Марчук // Медицина и высокие технологии. – 2012. – №2. – С. 3-6.
142. Математическая модель оценки иммунологического возраста / Н.Г. Кочеткова, Д.Ш. Альтман, В.И. Ширяев и др. // Врач и информационные технологии. – 2006. – № 2. – С. 44-49.
143. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов и др. // Математическая биология и биоинформация. – 2012. – Т.7(2). – С. 589-610.
144. Медико-биологические исследования развития профессиональной пылевой патологии легких / В.В. Захаренков, Н.И. Панев, Н.Н. Михайлова, Л.Г.

- Горохова и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – №48. – С. 16-21.
145. Медицина труда при электролитическом получении алюминия /О.Ф. Рослый, Е.И. Лихачева, Е.Р. Вагина, А.С. Громов и др. – Екатеринбург, 2011. – 160 с.
146. Мельцер А.В. Оценка риска воздействия производственных факторов на здоровье работающих: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Мельцер Александр Виталиевич. – СПб., 2008. – 41 с.
147. Метаболические иммунологические нарушения в условиях экспериментального антракоза / Д.В. Фоменко, П.В. Золоева, Т.К. Ядыкина //Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: Российская науч. конф. с междунар. участием. – Курск, 2006. – С. 381-384.
148. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей /Н.В. Зайцева, П.В. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов // Здоровье населения и среда обитания. –2011. – №10. – С. 6-9.
149. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. – М., 2017. – 28 с.
150. Методология оценки профессионального риска в медицине труда / Н.Ф. Измеров, Н.Н. Молодкина, Г.К. Родионова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – №12. – С. 1-7.
151. Михайлова Н.Н. Влияние вдыхания угольно-породной пыли на морфологические изменения сердечной мышцы (экспериментальные исследования) / Н.Н. Михайлова, М.С. Бугаева, О.И. Бондарев // Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). –Ч. 2. – С. 112-114.
152. Михайлова Т.В. О состоянии профессиональной заболеваемости в огнеупорной промышленности Донецкой области / Т.В. Михайлова // Гигиена труда: сб. тр. №33. – Киев, 2002. – С. 20-24.
153. Моделирование: БСЭ. – М., 1978. – Т. 28. – С. 29.
154. Модель математическая. Энциклопедия кибернетики. – Киев: УСЭ, 1975. – Т.2. – С. 42.

155. Монаенкова А.М. Пневмокониозы // Профессиональные заболевания. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – Т.2. –312 с.
156. Мониторинг производственных факторов с составлением ранжированных списков по риску развития пылевой патологии у 10 работников: Отчет НИР 45/02 от 15.02.2005г. – Екатеринбург, 2006. – 33 с.
157. Морозова О.А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития, клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Морозова Ольга Александровна. – Новокузнецк, 2013. – 41 с.
158. Морозова Т.Б. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме / Т.Б. Морозова, Т.Б. Андрушишина, С.Д. Ошорова // Лечащий врач. – 2011. – №2. – С. 11-15.
159. Мягков А.С. Перспективы развития Российских предприятий по производству огнеупоров / А.С. Мягков // Управление экономическими системами. Отраслевая экономика. – 2013. – № 6. – С. 39.
160. Нарушения в системе гемостаза у шахтеров-угольщиков / С.Н. Филимонов, В.В. Захаренков, Панёв Н.И. и др. // Медицина труда и промышленная экология. –2009. – № 9. – С. 22-25.
161. Недосугова Л.В. Новые подходы к терапии сахарного диабета 2 типа / Л.В. Недосугова // Русский медицинский журнал. – 2006. –Т.14(13). – С. 3-6.
162. Некоторые итоги исследований в области профилактики профессиональных заболеваний в производстве и переработке асбеста / Ф.М. Коган, А.Г. Деминов, В.Б. Гурвич, Н.А. Гусельникова и др. // Актуальные проблемы гигиены в металлургической и горнодобывающей промышленности: Сб. науч. тр. – М., 1985. – С. 33-39.
163. Нисковская О.А. Ранняя диагностика хронического легочного сердца у пациентов с пневмокониозами, работающих на крупном промышленном предприятии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Нисковская Оксана Александровна. – Самара, 2009. – 22 с.

164. Нозологическая структура смертности населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения в трех возрастных группах / В.Ю. Семёнов, И.В. Самородская, М.А. Старинская, С.А. Бойцов //Менеджер здравоохранения. – 2018. – №5. – С. 31-41.
165. О единобразии феноменологии и математического описания так называемого «сочетанного» действия вредных факторов и комбинированной токсичности (на примере действия фторида и постоянного магнитного поля) / Б.А. Кацнельсон, М.П. Сутункова, Н.А. Цепилов, В.Г. Панов и др. //Токсикологический вестник. – 2016. – №5 (140). – С. 13-20.
166. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2017 году: Государственный доклад. – Екатеринбург: ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», 2018. – 263 с.
167. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года: Указ Президента РФ от 12.05.2009 № 537.
168. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.04.11 № 302н (с изм. и доп. от 1 июля 2020 г.). – М., 2011.
169. Об утверждении перечня профессиональных заболеваний: Приказ Минздравсоцразвития России № 417 от 27.04.2012.
170. Обоснование предельно допустимых концентраций (ПДК) аэрозолей в рабочей зоне: Метод, рекомендации № 2673-83 / Сост. Л. Т. Еловская, Е. И. Воронцова, 10. Т. Капитанов и др. – М.: МЗ СССР, 198. – 81 с.

171. Оганов Р.Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова //Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12(6). – С. 3-7.
172. Однокая В.А. Клиника и течение профессионального флюороза, развившегося в условиях сниженных концентраций соединений фтора: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Однокая Валентина Алексеевна. – Екатеринбург, 2007. – 27 с.
173. Ожирение и артериальная гипертония / А.М. Шилов, А.С. Авшалумов, А.С. Галанова и др. // Обзоры клинической кардиологии. – 2009. – №17. – С. 10-17.
174. Окунев В.Н. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации / В.Н. Окунев, В.И. Смоляр, Л.Ф. Лаврушенко. – Киев: Здоровье, 1987. – 152 с.
175. Определение вероятности нанесения ущерба здоровью работников алюминиевой промышленности в результате воздействия токсичных веществ / В.В. Захаренков, А.М. Олещенко, Д.В. Суржиков, И.П. Данилов и др. //Бюллетень ВСЦН СО РАМН. – 2013. – № 2(91). – С. 75-78.
176. Основные итоги научных исследований асбестообусловленных заболеваний в Республике Казахстан / А.У. Аманбекова, К.З. Сакиев, Л.К. Ибраева, М.Б. Отарбаева // Медицина труда и промышленная экология. –2014. –№ 8. – С.13-18.
177. Основные организационные вопросы профилактики забоеваемости работающего населения в современных условиях / В.Г. Газимова, В.О. Рузаков, А.С. Шастин и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №11. – С. 32-35.
178. Основы внутренней медицины / Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев, В.С. Моисеев и др. / Под ред. акад. РАМН В.С. Моисеева. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 882 с.
179. Особенности внутриклеточных защитных механизмов при действии на организм различных ксенобиотиков / Н.Н. Михайлова, Т.Г. Сазонтова, Д.А.

- Алехина, А.С. Казицкая и др. // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т.12 (4). – С. 71-75.
180. Особенности липидного обмена у работников, занятых в производстве алюминия / И.В. Кудаева, О.А. Дьякович, Л.Б. Маснавиева, О.В. Попкова и др. // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95 (9). – С. 857-860.
181. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина (интерлейкина-1 $\beta$ ) и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита / Л.Б. Постникова, О.П. Алексеева, Н.И. Кубышева и др. // Терапевтический архив. – 2004. – №3. – С. 40-43.
182. Особенности течения хронического пылевого профессионального бронхита у работников металлургической и машиностроительной промышленности, страдающих сахарным диабетом / И.А. Макаров, Т.В. Блинова, М.А. Лавренюк, М.А. Березина и др.: Пособие для врачей. – Н. Новгород: ННИГП, 2012. – 48 с.
183. Особенности факторов риска развития производственно обусловленной патологии у работников металлургического производства / Е.М. Власова, Е.А. Полевая, М.М. Порошина, М.И. Тиунова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №11. – С. 926- 929.
184. Оценка биохимических изменений периферической крови на ранних стадиях экспериментальной фтористой интоксикации / Н.Н. Михайлова, Л.Г. Горохова, А.С. Казицкая, Е.Н. Масленникова и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №4 (74). – С. 43-46.
185. Оценка персонифицированного риска и первичная профилактика производственно обусловленных заболеваний у рабочих пылеопасных профессий в условиях крупного регионального диагностического центра / С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, А.Б. Масленников, Н.Г. Никифорова и др. // Инновационные технологии в медицине труда: материала Всеросс. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 173-176.

186. Оценка профессионального риска у работающих на хризотил-асбестовом производстве / Ш.С. Койгельдинова, С.А. Ибраев, Е.Ж. Отаров и др. // Гигиена труда и медицинская экология. – 2007. – Т. 4(17). – С. 79-85.
187. Оценка риска и профилактика патологии органов дыхания у работников титаномагниевых производств / В.Б. Алексеев, Д.М. Шляпников, Е.М. Власова, А.Е. Носов и др. // Гигиена и санитария. – 2016. – Т.95 (1). – С. 37-41.
188. Оценка риска смерти в когорте стажированных работников, занятых на добыче и обогащении хризотилового асбеста / Г.И. Тихонова, Е.В. Ковалевский, С.В. Кашанский, Т.Ю. Горчакова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 5. – С. 22-31.
189. Оценка фактора риска в развитии атеросклероза у работающих с хронической фтористой интоксикацией / С.Н. Филимонов, Н.И. Панев, О.Ю. Коротенко, Е.А. Семенова //Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – №5. – С. 6-11.
190. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном RHODIOLA ROSEAL / Н.Н. Михайлова, А.Г. Жукова, Л.Г. Горохова, М.С. Бугаева и др. // Гигиена и санитария. – 2019. – №7. – С. 745-747.
191. Павловская Н.А. Патогенетические аспекты воздействия фиброгенной пыли на организм человека / Н.А. Павловская // Микроэлементы в медицине. – 2009. – Т. 10(3-4). – С. 23-30.
192. Панёв Н.И. Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Панёв Николай Иванович. – Новосибирск, 2019. – 48 с.
193. Патогенез морфологических изменений при пневмокониозе у работников угольной и горнорудной промышленности / М.С. Бугаева, Н.Н. Михайлова, О.И. Бондарев, Н.Н. Жданова // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №6. – С. 43-48.

194. Патоморфоз современных форм профессиональных заболеваний / Л.П. Кузьмина, Г.Н. Лагутина, Н.И. Измерова, В.Н. Дружинин и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №6. – С. 18-24.
195. Патоморфологические изменения бронхов и сосудов системы легочной артерии на дорентгенологической стадии антракосиликоза у шахтеров / О.И. Бондарев, В.В. Разумов, М.С. Бугаева и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №4 (74). – С. 79-84.
196. Пилищенко В.А. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2011г. / В.А. Пилищенко: Информационный. сб. аналит. материалов. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 48 с.
197. Плюхин А.Е. Особенности формирования патологии бронхолегочной системы у рабочих предприятий по добыче и использованию хризотил-асбеста: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Плюхин Александр Евгеньевич. – М., 2005. – 48 с.
198. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Алексеева, Л.И. Привалова, Е.В. Ползик. – Екатеринбург, 1995. – 327 с.
199. Полиморфизм  $\alpha$ 1-антитрипсина в популяциях Памира. Репродуктивная компенсация – возможный механизм поддержания генетического разнообразия популяций по генам Рι у человека / В.А. Спицын, А.Г. Новорадовский, Н.Х. Спицына, Ю.Я. Парик // Генетика. –1989. – №25. – С. 2218-2224.
200. Попов Т. Метод определения пероксидантной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковская //Гигиена и санитария. – 1971. – №10. – С. 89-91.
201. Постникова Л.В. Клинико-функциональные иммунологические особенности современных форм пневмокониозов / Л.В. Постникова, А.Е. Плюхин, Э.С. Цидильковская // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 118.

202. Потеряева Е.Л. Профессиональное здоровье: клинико-гигиенические аспекты профилактики / Е.Л. Потеряева, А.Я. Поляков, В.Л. Ромейко. – Новосибирск: Сибмединдат НГМУ, 2010. – 252 с.
203. Предварительные результаты ретроспективного анализа течения асбестоза на предприятиях комбината «Ураласбест» / С.В. Кашанский, Т.А. Новоселова, О.В. Никитина, Е.И. Лихачева, Е.П. Жовтяк // Вопросы медицины труда и промышленной экологии: сб. науч. тр. – Екатеринбург, 2001. – С. 17-23.
204. Предварительные и периодические медицинские осмотры работников асбестовых производств / В.В. Мишишникова, Л.Т. Еловская, Т.Б. Бурмистрова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 11. – С. 4-9.
205. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: ГН 2.2.2.5.1313-03 от 15.06.2003 (с изм. № 91 от 2017 г. – М., 2003.
206. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: ГН 2.2.5.3532-18. – М., 2018. – 170 с.
207. Применение математических моделей в клинической практике / О.Е. Калякина, Л.К. Добродеева, Н.А. Мартынова, С.В. Красильников и др. // Экология человека. – 2012. – № 7. – С. 55-64.
208. Приоритетные вопросы медицины труда в производстве и обработке сплавов цветных металлов / О.Ф. Рослый, Е.И. Лихачева, Л.Я. Тартаковская, А.А. Федорук и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 9. – С. 23-26.
209. Причины утраты профессиональной пригодности для работы во вредных и (или) опасных условиях труда / В.Б. Гурвич, А.С. Шастин, В.Г. Газимова, Э.Г. Плотко и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59(2). – С. 107-112.

210. Проблема критериев профессионального риска и оценки компенсаций работникам / В.В. Субботин, Э.И. Денисов, Н.Н. Молодкина, О.Е. Орлова // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – №5. – С. 28-35.
211. Проблемы диагностики начальной формы профессионального флюороза у работников современного производства алюминия / О.Л. Лахман, О.Л. Калинина, Ю.В. Зобнин, С.К. Седов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №6. – С. 137-140.
212. Прогноз медицинский // Большая медицинская энциклопедия. – М.: Советская энциклопедия, 1974-1989. – 1983. – Т.21. – 560 с.
213. Прогностическое значение гиперурикемии у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Г.А. Мадекина, И.А. Дольник и др. // Кардиология. – 2015. – №10. – С. 52-57.
214. Программный комплекс мониторинга профессионального риска здоровья работников / С.А. Ибраев, Ж.Ж. Жарылкасын, Е.Ж. Отаров и др. // Гигиена и санитария. – 2018. – №2. – С. 171-174.
215. Профессиональная интоксикация соединениями фтора: Клинические рекомендации. – М., 2017. – 25 с.
216. Профессиональная патология: национальное руководство / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
217. Профессиональные болезни / Н.А. Мухин, В.В. Косарев, С.А. Бабанов, В.В. Фомин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 496 с.
218. Профессиональные болезни / под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 576 с.
219. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство / Под ред. акад. Н.Ф. Измерова, акад. А.Г. Чучалина. – М., 2015. – 785 с.
220. Профессиональные заболевания органов дыхания: Монография / С.А. Бабанов. – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2018. – 200 с.

221. Профессиональный риск – оценка и управление / М.Б. Отарбаева, К.З. Сакиев, О.В. Гребенева //Гигиена труда и медицинская экология. –2016. – №3 (52). – С. 1-12.
222. Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство / под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. – М.: Тровант, 2003. – 448 с.
223. Пфафф В.Ф. Риск-ориентированная модель сбережения жизни, здоровья и продления профессионального долголетия работников железнодорожного транспорта (на примере сердечно-сосудистых заболеваний): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Пфафф Виктор Франсович. – М., 2016. – 46 с.
224. Раздобреев А.С. Обоснование системы профилактики пылевой патологии у рабочих на производстве высокоглиноземистых огнеупорных изделий: автореф. канд. мед. наук / Раздобреев Александр Сергеевич. – М., 2012. – 24 с.
225. Разумов В.В. Азотемическое распятие медицины и дезорганизация почечных функций как функциональная рекапитуляция / В.В. Разумов. – Новокузнецк: Полиграфист, 2016. – 306 с.
226. Разумов В.В. Затерянный остеопороз – случайность ли ? / В.В. Разумов. – Новокузнецк: Полиграфист, 2017. – 180 с.
227. Разумов В.В. К распространенности ИБС и соотношении конституциональных и приобретенных факторов риска ее развития у работников НКАЗа / В.В. Разумов // Актуальные вопросы терапии, профпатологии и организации здравоохранения. – Новокузнецк, 1998. – С. 134-139.
228. Разумов В.В. Методологические проблемы изучения пневмокониоза и пылевого бронхита: прошлое и настоящее / В.В. Разумов, О.И. Бондарев. – Новокузнецк, 2012. – 160 с.
229. Разумов В.В. Флюороз как проявление преждевременного старения и атавистического остеогенеза / В.В. Разумов. – Томск: Изд-во Сибирского ГМУ, 2003. – 120 с.

230. Разумов В.В. Хроническая фтористая интоксикация как патология соединительной ткани с исходом в преждевременное старение / В.В. Разумов //Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – №11. – С. 22-27.
231. Ранняя диагностика и профилактика профессиональных заболеваний у работников, занятых на предприятиях по производству алюминия / Измеров Н.Ф., Л.А. Тарасова, В.В. Милишникова: Пособие для врачей. – М., 2003. – 37 с.
232. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева, М.Н. Мамедов, А.Д. Деев и др. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №9. – С. 10-14.
233. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания / С.Н. Филимонов, Н.И. Панёв, О.Ю. Коротенко, Н.А. Евсеева и др. //Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т.59(6). – С. 381-384.
234. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов, Г.В. Артамонова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13(6). – С. 4-11.
235. Результаты комплексной оценки факторов риска ишемической болезни сердца у работающего населения / С.А. Максимов, М.В. Табакаев, А.Н., Чигисова, Г.В. Артамонова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т.97(4). – С. 310-314.
236. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). – М., 2013. – 110 с.
237. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7. – Прил. 2.

238. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6. – Прил. 2.
239. Ретроспективные данные о пылевой экспозиции за 20-летний период и современные уровни запыленности воздуха рабочих зон на комбинате «Ураласбест» / С.Г. Домнин, С.В. Щербаков, С.В. Кашанский, Ф.М. Коган // Вопросы гигиены труда, профессиональной патологии и промышленной токсикологии: сб. науч. тр. – Екатеринбург, 1996. – С. 4-9.
240. Риск развития профессиональной хронической фтористой интоксикации / О.Ф. Рослый, А.А. Федорук, Н.А. Рослая, Т.В. Слышикина и др. // Гигиена и санитария. – 2015. – № 2. – С. 39-43.
241. Риск рака у работников на добыче и обогащении хризотилового асбеста / Е.В. Ковалевский, Й. Шуц, С.В. Кашанский // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59 (9). – С. 647-648.
242. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Изд-во «Медпресс-информ», 2011. – 896 с.
243. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Изд-во «Медпресс-информ», 2015. – 509 с.
244. Рослый О.Ф. Ведущие факторы профессионального риска в алюминиевой промышленности / О.Ф. Рослый, А.А. Федорук // Профессия и здоровье: Материалы XI Всероссийского Конгресса. – М., 2012. – С. 391-393.
245. Рослый О.Ф. Профессиональные фтористые нагрузки электролизников при использовании фторированного глинозема в электролизе алюминия / О.Ф. Рослый // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 11. – С. 38-42.
246. Рослый О.Ф. Сравнительная гигиеническая оценка уровней постоянных магнитных полей от электролизеров разной мощности / О.Ф. Рослый, А.А. Федорук, Н.А. Цепилов // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 11 (39). – С. 84-87.

247. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Р 2.2.2006-05. – М., 2005.
248. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: Р.2.2.1766-03. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 24 с.
249. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2004. –143 с.
250. Сердюкова Е.С. Цитогенетические методы исследования в изучении генотоксических свойств фтористых соединений и фтор индуцированных заболеваний / Е.С. Сердюкова, А.В. Ларионов //Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2017. – № 1(31). – С. 1-4.
251. Славин М.Б. Практика системного моделирования в медицине / М.Б. Славин. – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
252. Советский энциклопедический словарь / Под ред. А.М. Прохорова. –М.: «Советская энциклопедия», 1989. – 1630 с.
253. Современное представление о рисках интерстициальных профессиональных заболеваний легких / К.В. Подмогильная, В.В. Федякина, Ю.Ю. Горблянский, М.А. Сакольчик //Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №7. – С. 45-50.
254. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм / А.Г. Жукова, Н.Н. Михайлова, А.С. Казицкая, Д.А. Алексина // Медицина в Кузбассе. – Т. 16(3). – 2017. – С. 4-10.
255. Соколова Т.А. Влияние неблагоприятных условий труда у больных профессиональными заболеваниями на формирование сердечно-сосудистой

- патологии / Т.А. Соколова, Е.В. Давыдова, Э.А. Сафонова // Научный альманах. – 2015. – №4 (6). – С. 248-252.
256. Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, П.В. Трусов и др. Патент РФ 2368322. – 2008.
257. Сравнительно-экспериментальное изучение кониозоопасности ряда огнеупорных материалов / Б.А. Кацнельсон, М.Ф. Лемясев, Л.Г. Бабушкина, Л.Н. Ельничных // Гигиена и санитария. – 1964. – № 12. – С. 30-38.
258. Стрелов К.К. Технология огнеупоров / К.К. Стрелов, И.Д. Кащеев, П.С. Мамыкин. – М.: Металлургия, 1988. – 528 с.
259. Тарасова С.А. Прогнозирование в клинической медицине / С.А. Тарасов // Инновации в науке: матер. XXX междунар. науч.-практ. конф. г. Новосибирск, 26 февраля 2014 г. – Новосибирск: Изд-во «СибАК», 2014. – С. 57-61.
260. Токарь В.И. Фтор и эндокринная система / В.И. Токарь, А.А. Жаворонков, С.В. Щербаков. – Новосибирск: Наука, 1991. – 200 с.
261. Токмачев М.С. Здоровье населения региона: модели и управление/ М.С. Токмачев // Проблемы управления. – 2010. – № 6. – С. 45-52.
262. Токмачев М.С. Оценка математической зависимости «пылевой фактор» – заболеваемость верхних дыхательных путей и легких рабочих" на производстве огнеупоров / М.С. Токмачев, Б.Б. Фишман // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №7. – С. 38-43.
263. Токсическое действие фторида натрия при экспериментальном флюорозе / Е.В. Уланова, Д.В. Фоменко, Н.В. Кизиченко, Т.К. Ядыкина и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. –2006. – №1 (65). – С. 275-277.
264. Трошин В.Н. Факторы риска трудоспособности работающих и применение индекса трудоспособности для ее оценки / В.Н. Трошин, И.А. Умнягина, А.Л. Орлов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59 (10). – С. 882-886.
265. Умнягина И.А. Гендерные различия биохимических показателей, отражающих состояние свободно-радикального окисления и

- антиоксидантной защиты у работающих металлургического производства / И.А. Умнягина Л.А. Страхова, Т.В. Блинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 1(10). – С. 877-881.
266. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова, А.Н. Чуранова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 43-49.
267. Устьянцев С.Л. Способ оценки влияния содержащихся в воздухе вредных веществ на организм человека: Патент РФ на изобретение № 2111700. Опубл. 2020.03.02; Бюл. № 15.
268. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. – М.: Российское респираторное общество, 2013. – 21 с.
269. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов. – М., 2014. – 46 с.
270. Федорук А.А. Прогноз развития профессионального флюороза при использовании фторированного глинозема / А.А. Федорук, О.Ф. Рослый, Т.В. Слышкина // Вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибирского федерального округа: Матер. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2014. – С. 203-206.
271. Федорук А.А. Сравнительная гигиеническая оценка уровней постоянных магнитных полей от электролизеров разной мощности / А.А. Федорук, О.Ф. Рослый // Современные вопросы оценки и управления профессиональными рисками в производстве алюминия. Научно-практическая деятельность органов и организаций Роспотребнадзора по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения Урала: 90-летняя история, накопленный опыт и перспективы: матер. Всеросс.науч.-практ. конф. с междунар. участием и Симпозиума. – Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2012. – С. 35-36.
272. Федорук А.А. Условия труда при эксплуатации алюминиевых электролизеров различной мощности / А.А. Федорук, О.Ф. Рослый, Э.Г.

- Плотко //Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 201.
273. Федорук А.А. Фтористая нагрузка как маркер развития профессионального флюороза / А.А. Федорук, О.Ф. Рослый // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №9. – С.146.
274. Федорущенко Л.С. Диагностика и лечение пневмокониозов / Л.С. Федорущенко. – Минск: БелМАПО, 2008. – 64 с.
275. Филимонов С.Н. Ишемическая болезнь сердца у рабочих с профессиональным флюорозом / С.Н. Филимонов, М.В. Лукьянова, Е.А. Семенова //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №1 (65). – С. 205-208.
276. Филимонов С.Н. Частота ишемической болезни сердца и конституционально-морфологические типы у шахтеров с хронической пылевой патологией легких / С.Н. Филимонов, Н.Г. Станкевич, Н.И. Панев // Профессия и здоровье: матер. Всеросс. конгресса. – Иркутск, 2003. – С. 259-260.
277. Фомина Д.С. Роль системных матриксных металлопротеиназ в патогенезе профессиональных заболеваний органов дыхания: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Фомина Валерия Сергеевна. – М., 2010. – 24 с.
278. Хаймович М.Л. Воздействие производственного импульсного шума на организм работающих: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Хаймович Михаил Евельевич. – Л., 1980. – 29 с.
279. Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями – флюороз: Пособие для врачей / Сост.: Е.П. Жовтяк, В.А. Однокая, Т.К. Семеникова, А.Л. Ярина и др. – Екатеринбург, 2003. – 16 с.
280. Хроническая фтористая интоксикация как фактор риска развития атеросклероза / О.Ю. Коротенко, Н.И. Панев, В.В. Захаренков и др. //Гигиена и санитария. – 2015. – №5. – С. 91-94.
281. Чащин М.В. Основные закономерности формирования нарушений здоровья и их профилактика у работников с высоким уровнем профессионального

- воздействия на организм соединений марганца и фтора: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Чащин Максим Валерьевич. – СПб., 2006. – 36 с.
282. Черкасова Н.Г. Прогнозирование риска развития профессиональных заболеваний среди работников ООО «ЛПЗ Сегал» / Н.Г. Черкасова, А.В. Кирилин // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2017. – № 13 (2). – С. 710-712.
283. Чигисова А.Н. Комплексная оценка факторов риска артериальной гипертензии у работников угольных шахт / А.Н. Чигисова, М.Ю. Огарков, С.А. Максимов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – №3. – С. 8.
284. Чонбашева Ч.К. Клинико-иммунологические аспекты пневмокониозов / Ч.К. Чонбашева // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 10. – С. 3-8.
285. Шалина Т.И. Общие вопросы токсического действия фтора / Т.И. Шалина, Л.С. Васильева // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №5. – С. 5-9.
286. Шальнова С.А. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 6. – С. 60-63.
287. Шестакова М.В. Выбор оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в дебюте заболевания / М.В. Шестакова, А.В. Зилов //Consilium medicum. – 2010. – №12. – С. 3-7.
288. Шиган Е.Е. История возникновения понятия «риск здоровью» и его место в развитии профилактической медицины / Е.Е. Шиган //Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения. – Пермь, 2016. – Т. 1. – С.188-192.
289. Шкурупий В.А. Исследование деструктивных и репаративных процессов в печени при хроническом гранулематозе смешанной (силикотической и туберкулезной) этиологии в эксперименте / В.А. Шкурупий, А.П. Надеев,

- М.А. Карпов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 6. – С. 622-626.
290. Шпагина Л.Н. Профессиональная патология у рабочих промышленных предприятий / Л.Н. Шпагина, В.В. Захаренков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №4. (74). – С. 158-160.
291. Щербаков С.В. Гигиена труда в производстве и применении неорганических фторидов: дисс. ... д-ра мед. наук / Щербаков Сергей Владимирович. – Свердловск, 1989. – 378 с.
292. Щербаков С.В. К анализу вероятности развития хронической интоксикации (на примере флюороза) / С.В. Щербаков, Д.С. Фарберов // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1978. – № 2. – С. 18-21.
293. Экспериментальные исследования иммунного статуса организма в динамике развития профессиональных заболеваний / Н.Н. Михайлова, А.С. Казицкая, Л.Г. Горохова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №9. – С. 98.
294. Экспериментальные исследования патогенеза антракоза / Д.В. Фоменко, П.В. Золоева, Т.К. Ядыкина, Н.В. Ягнюков // Актуальные проблемы медицины труда и экологии: Матер. XLI науч.-практ. конф. с междун. участ., посвящ. 30-летию ГУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН. – 2006. – С. 110-113.
295. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией / Э.Г. Акрамова, П.В. Стручков, Р.Ф. Хатимов и др. // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 46-51.
296. Эльгаров А.А. Гипертоническая болезнь у водителей автотранспорта / А.А. Эльгаров, Р.М. Арамисова. – Нальчик, 2001. – 122 с.
297. Эндотелиальная дисфункция у работников по подземной добыче хромовых руд / Н.В. Зайцева, А.Е. Носов, Ю.А. Ивашова, А.С. Байдина // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 69 (11). – С. 914-919.

298. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Под ред. акад. Б.В. Петровского. – М.: «Советская энциклопедия», 1983. – С. 375.
299. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии / И.В. Василенко, Б.Б. Брук, Ю.К. Гульков, Р.Б. Кондратюк и др. // Патологія. – 2009. – Т. 6(2). – С. 4-10.
300. Ядыкина Т.К. Парциальные функции почек и водно-солевой баланс в условиях экспериментального флюороза / Т.К. Ядыкина, Л.Г. Горохова, Т.Г. Корсакова //Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т.16(3). – С. 57-63.
301. Якушева М.Ю. Комплексная оценка факторов, способствующих развитию пневмокониоза у рабочих огнеупорной промышленности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Якушева Марина Юрьевна. – Л., 1990. – 24 с.
302. A comparison of parallel dust and fibre measurements of airborne chrysotile asbestos in a large mine and processing factories in the Russian Federation / E. Feletto, S.J. Schonfeld, E.V. Kovalevskiy, I.V. Bukhtiyarov, S.V. Kashanskiy et al. //Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2017. – Vol. 220(5). – P. 857-868.
303. A dynamic population model of disease progression in COPD / M. Hoogendoorn, M.P.M. H. Molken Rutten-van, R.T. Hoogenveen et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26(2). – P. 223-33.
304. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y.L. Zhang et al. // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 604-612.
305. A retrospective cohort study of cancer mortality in employees of a Russian chrysotile asbestos mine and mills: Study rationale and key features / J. Schüz, S.J. Schonfeld, H. Kromhout, K Straif et al. // Cancer Epidemiol. – 2013. – Vol. 37(4). – P. 440-5.
306. A study of the genetic basis of susceptibility to occupational fluorosis in aluminum industry workers of Siberia / M. Lavryashina, M. Ul'ianova, V. Druzhinin, T. Tolochko // Genetika. – 2003. – Vol. 39. – P. 982-7.
307. Air quality guidelines for Europe: WHO Regional Publications, European Series No. 91. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000. – 273 p.

308. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease / K. Fujimoto, M. Yasuo, K. Urushibata et al. // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 25. – P. 640-646.
309. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 //Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 165(2). – P. 277–304.
310. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters / M. Akgun, O. Araz, I. Akkurt, A. Eroglu et al. // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32(5). – P.1295-1303.
311. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W.D. Travis, U. Costabel, D.M. Hansell et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188(6). – P. 733-48.
312. Asbestosis and other pulmonary fibrosis in asbestos-exposed workers: high-resolution CT features with pathological correlations / H. Arakawa, T. Kishimoto, K. Ashizawa, K. Kato et al. // Eur. Radiol. – 2016. – Vol. 26(5). – P. 1485-92.
313. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study / L. Tamariz, S. Agarwal, E.Z. Soliman, A.M. Chamberlain et al. //Am. J. Cardiol. –2011. – Vol. 108. – P. 1272-1276.
314. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / I. Bruske, E. Thiering, J. Heinrich et al. //PLoS One. – 2013. – Vol. 8(11). – e80977.
315. Blyuss K.B. Stability and bifurcations in a model of antigenic variation in malaria / K.B. Blyuss, S. Gupta // J. Math. Biol. – 2009. –Vol. 58(6). – P. 923-937.

316. Boles M. The relationship between health risk and work productivity / M. Boles, B. Pelletier, W. Lunch // *J. Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 46. – P. 737-45.
317. Bnimovich-Mendrazitsky S. Mathematical model of pulsed immunotherapy for superficial bladder cancer / S. Bnimovich-Mendrazitsky, H. Byrne, L. Stone // *Bull. Math. Biol.* – 2008. – Vol. 70(7). – P. 2055-207.
318. Calverley P.M.A. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology / P.M.A. Calverley, N.G. Koulouris // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25(1). – P. 186-99.
319. Campbell N.P. Update on malignant pleural mesothelioma / N.P. Campbell, H.L. Kindler // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* – Vol. 32(1). – P. 102-110.
320. Cancer Mortality in Chinese Chrysotile Asbestos Miners: Exposure-Response Relationships / X. Wang, E. Yano, S. Lin, I.T.S. Yu et al. // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8(8). – e71899.
321. Cellular mechanism of proteinase realease from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins / M. Baggolini, J. Shnider, U. Bretz et al. // *Protein degradation Health and Diseases.* – Amsterdam, 1980. – P. 105-121.
322. Changes in bronchoalveolar lavage indices associated with radiographic classification in coal miners / V. Vallyathan, M. Goins, L.N. Lapp, D. Pack et al. // *Am. J. Respiratory and Critical Care Med.* – 2000. – Vol. 162). – P. 958-65.
323. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDue) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications / R. Chandrajith, S. Nanayakkara, K. Itai et al. // *Environ. Geochem. Health.* – 2011. – Vol. 33(3). – P. 267-278.
324. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplements.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1-150.
325. Clinical Study of Effect of High Fluoride on the Function of the Pancreas Islet B Cells / Xie Yong-ping, G.E. Xiang-jin, Jiang Yung, Feng Mingying et al. // *Chinese Journal of Endemiology.* – 2000. – Vol. 19(2). – P. 4-85.

326. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema / W.V. Cardoso, H.S. Sekhon, D.M. Hyde, W.M. Thurlbeck // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol. 147. – P. 975-81.
327. Comparison of the ultra-low-dose Veo algorithm with the gold standard filtered back projection for detecting pulmonary asbestos-related conditions: a clinical observational study / M. Tekath, F. Dutheil, R. Bellini, A. Roche et al. // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4. – e004980.
328. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques / L. Nathell, M. Nathell, P. Malmberg, K. Larsson // Respir. Res. – 2007. – Vol. 8(1). – P. 89.
329. De Boer W.I. Cytokines and therapy in COPD / W.I. de Boer // Chest. – 2002. – Vol. 121(5). – P. 431-436.
330. Development of a fibre size-specific job-exposure matrix for airborne asbestos fibres / J.M. Dement, E.D. Kuempel, R.D. Zumwalde, R.J. Smith et al. // Occup. Environ. Med. – 2008. – Vol. 65(9). – P. 605-12.
331. Diagnostic value interleukin 1-alpha, interleukin-6 and tumor necrosis factor in pleural effusions / N. Xirochaki, N. Tzanakis, D. Bouros et al. // Chest. – 2002. – Vol. 121(3). – P. 815-820.
332. Diagnostic value of negative expiratory pressure for airway hyperactivity / Z. Wang, P.H. Kuo, C.H. Hsu et al. // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 1762-1767.
333. Different Effects of Fluoride Exposure on the Three Major Bone Cell Types / N. Jiang, F. Guo, B. Sun, X. Zhang et al. // Biol. Trace Elem. Res. – 2019. – P. 226-233.
334. Dirschmid K. Morphology of the liver in anthracosilicosis (author's transl) / K. Dirschmid, J. Kiesler // Leber Magen Darm. – 1980. – Vol. 10 (2). – P. 115-8.
335. Dodic-Fikfak M. An experiment to develop conversion factors to standardise measurements of airborne asbestos / M. Dodic-Fikfak // Arh. Hig. Rada Toksikol. – 2007. – Vol. 58(2). – P. 179-85.
336. Dressler W.W. Education, lifestyle and arterial blood pressure / W.W. Dressler. Psychosom. Med. – 1990. – Vol. 24. – P. 515-523.

337. Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease / N.L. Edwards // Cleve Clin. J. Med. – 2008. – Vol. 75(Suppl. 5). – P. S13-S16.
338. Effect of occupation on lipid peroxidation and antioxidant status in coal-fired thermal plant workers / S. Kaur, M.S. Gill, K. Gupta, K. Manchanda // Intern. J. applied basic medical research. –2013. – Vol. 3(2). – P. 93-97.
339. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD / P. Walker, P. Mitchell, F. Diamantea, C.J. Warburton, L. Davies // Eur. Respir. J. –2006. – Vol. 28(5). – P. 945-52.
340. Einflu BS der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden / J. Stork, J. Schrader, H. Mann R. Noring // Nieren und Hochdruckkrankheiten. – 1992. – Vol. 10. – P. 466-468.
341. Epidemiology 2018: Annual report. – Department of Epidemiologycol Umbria University, 2018. – 32 p.
342. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease / J. P. Thiery, H. Acloque, R.Y. J. Huang et al. // Cell – 2009. – Vol. 139(5). – P. 871-90.
343. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 3035-3087.
344. Excess of mesotheliomas after exposure to chrysotile in Balangero, Italy / D. Mirabelli, R. Calisti, F. Barone-Adesi, E. Fornero et al. // Occup. Environ. Med. – 2008. – Vol. 65(12). – P. 815-819.
345. Exposure-response relationship between chrysotile exposure and mortality from lung cancer and asbestosis / Q. Deng, X. Wang, M. Wang, Y. Lan // Occup. Environ. Med. – 2012. – Vol. 69(2). – P. 81-86.
346. Factors associated with early-stage pulmonary among persons occupational® exposed to asbestos / C. Faris, J. Benichiu, C. Raffaeli et al. // Scand. J. Work, Environ and Health. – 2004. – Vol. 30(3). – P. 206-214.

347. Fluoride intake, distribution and bond content in diabetic rats consuming fluoridated drinking water / I. Boros, P. Keszler, G. Csikos, H. Kalasz // Fluoride. –1998. – Vol. 31(1). – P. 33-42.
348. García-Montalvo E.A. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress / E.A. García-Montalvo, H., Reyes-Pérez, L.M. Del Razo // Toxicology. – 2009. – Vol. 263. – P. 75-83.
349. Ghahramani N. Silica nephropathy / N. Ghahramani // Inter. J. Occup. Environm. Med. – 2010. – Vol. 1. – P. 108-15.
350. Glazer C.S. Breathing in America: Diseases, Progress and Hope / C.S. Glazer, L.S. Newman Occupational interstitial lung disease // Clin. Chest Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 467-478.
351. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. / Lancet. – 2005. – Vol. 365(9455). – P. 217-23.
352. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson, N. Graetz, C. Margono // The Lancet. – 2014. – Vol. 384(9945). – P. 766-781.
353. Glossary of terms used for Health Impact Assessment (HIA). – Geneva: World Health Organization, 2003. – 7 p.
354. Greenberg M.I. Silicosis: a review / M.I. Greenberg, J. Waksman, J. Curtis // Dis. Mon. – 2007. – Vol. 53. – P. 394-416.
355. Guarino M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition / M. Guarino, A. Tosoni, M. Nebuloni // Hum. Pathol. – 2009. – Vol. 40(10). – P. 1365-76.
356. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses: Standard Images (ILO 2011-D) in DICOM Format 1. – Geneva 22, Switzerland, 2011.
357. Hancioglu B. A dynamical model of human immune response to influenza A virus infection / B. Hancioglu, D. Swigon, G. Clermont // J. Theor. Biol. – 2007. – Vol. 246(1). – P. 70-86.

358. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers / R.Z. Goetzel, S.R. Long, R.J. Ozminkowski, K. Hawkins et al. // *J. Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 46. – P. 398-412.
359. Hosmer D.W. *Applied Logistic Regression* / D.W. Hosmer, S. Lemeshow. – New York: John Wiley& Sons, 1989. – 307 p.
360. Hosoda Y. Railways and asbestos in Japan (1928-1987) – epidemiology of pleural plaques, malignancies and pneumoconiosis / Y. Hosoda, Y. Hiraga, S. Sasagawa // *Journal of Occupational Health.* – 2008. – Vol. 50(4). – P. 297-307.
361. Huang Hi. Iron, Oxidative Stress, and cell Signaling in the pathogeneses of Coal Workers' Pneumoconiosis, Silicosis, and Asbestosis / Hi Huang // *Am. J. Biom. Sciences.* – 2011. – Vol. 3(2). – P. 95-106.
362. Hwang W.J. Work-related cardiovascular disease risk factors using a socioecological approach: implications for practice and research / W.J. Hwang, O. Hong // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2012. – Vol. 11(1). – P. 114-126.
363. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, J.R. Banegas et al. // *JAMA.* – 2003. – 289(18). – P. 2363-2369.
364. Impairment of lung functionen asbestos-exposed workers relation to high-resolution computed tomography / R. Fiirila, M. Lingvist, O. Huuskonen et al. // *Scand. J. Work, Environ and Health.* – 2005. – Vol. 31(1). – P. 44-51.
365. Influence of increasing fluoride dose rates on selected liver and kidney enzymes profile in domestic chicken (*Gallus domesticus*) / K.M. Anjum, M.S. Mughal, U. Sayyed, A. Yaqub et al. // *Journal of Animal & Plant Sciences.* – 2014. – Vol. 24. – Issue 1. – P. 77-80.
366. Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin / A. Rigalli, J.C. Ballina, E. Roveri, R.C. Puche // *Calcif. Tissue Int.* – 1990. – Vol. 46. – P. 333-338.
367. Inoue Y. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale / Y. Inoue, T. Kawayama, T. Iwanaga // *Intern Med.* – 2009. – Vol. 48. – P.503-512.

368. Inter-reader agreement in HRCT detection of pleural plaques and asbestosis in participants with previous occupational exposure to asbestos. / F. Laurent, C. Paris, G.R. Ferretti, C. Beigelman et al. //Occup. Environ. Med. – 2014. – Vol. 71(12). – P.865-870.
369. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renaldisease? / R.J. Johnson, D.H. Kang, D. Feig, S. Kivlighn et al. //Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1183-1190.
370. Jiang Y. A stone miner with both silicosis and constrictive pericarditis: case report and review of the literature /Y. Jiang, S. Fangchun //BMC Pulmonary Medicine. – 2013. – Vol. 13. – P. 71.
371. Karasek R.A. Healthy work: Stress, Productivity, and the Reconstruction of Working Life / R.A. Karasek, T. Theorell. – New York: Basic Books. –1990. – 54 p.
372. Karasek R.A. Job decision latitude, and mental strain: Implications for jobs redesign / R.A. Karasek //Admin. Sci. Q. – 1979. – Vol. 24. – P. 285-307.
373. Kharitonov S.A. Exhaled markers of pulmonary disease / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163(7). – P. 1693-722.
374. Kisseeleva T. Mechanisms of fibrogenesis /T. Kisseeleva, D.A. Brenner //Ex. Biol Med (Maywood). – 2008. – Vol. 233(2). – P. 109-22.
375. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure / E. Krishnan // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2(6). – P. 556-562.
376. Laney A.S Coal workers' pneumoconiosis and progressive massive fibrosis are increasingly more prevalent among workers in small underground coal mines in the United States / A.S. Laney, M.D. Attfield // Occup. Environ. Med. – 2010. – Vol. 67(6). – P. 428-31.
377. Leung C.C. Silicosis / C.C. Leung, I.T. Yu, W. Chen // Lancet. – 2012. – Vol. 379(9830). – P. 2008-18.
378. Ligand-independent transforming growth factor- $\beta$  type I receptor signaling mediates type I collagen-induced epithelial-mesenchymal transition / L. DeMaio,

- S.T. Buckley, M.S. Krishnaveni et al. // J. Pathol. – 2012. – Vol. 226(4). – P. 633-644.
379. Long C. Mathematical modeling of cytotoxic lymphocyte-mediated immune response to hepatitis B virus infection / C. Long, H. Qi, S.H. Huang // J. Biomed. Biotechnol. – 2008. – 2008. – № 743690.
380. Lopez-Novoa J.M. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression / J.M. Lopez-Novoa // EMBO Mol Med. – 2009. – Vol. 1(6-7). – P. 303-14.
381. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the ifigenia trial / J. Behr, M. Demedts, R. Buhl et al. // Respir Res. – 2009. – Vol. 10(1). – P. 101.
382. Mathematical and computational challenges in population biology and ecosystems sciences / S.A. Levin, B. Grenfell <https://science.sciencemag.org/content/275/5298/334/tab-figures-data-aff-2>, A. Hastings <https://science.sciencemag.org/content/275/5298/334/tab-figures-data-aff-3>, A. S. Perelson // Science. – 1997. – Vol. 275(3). – P. 334-342.
383. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF O'Connor / M.T. Henry, K. McMahon, A.J. Mackarel, K. Prikk et al. // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20(5). – P. 1220-1227.
384. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca<sup>2+</sup> handling and action potential / O. Solovyova, N. Vikulova, L.B. Katsnelson, V.S. Markhasin et al. // Int. J. of Bifurcation & Chaos. – 2003. – Vol. 13. – P. 3757-3782.
385. Nagelkerke N.J.D. A Note on a General Definition of the Coefficient of Determination / N.J.D. Nagelkerke // Biometrika. – 1991. – Vol. 78(3). – P. 691-692.
386. Occupational Interstitial Lung Diseases / K.F. Litow, L. Petsonk, M.D. Edward et al. // Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2015. – Vol. 57 – Iss. 11. – P. 1250-1254.

387. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies et al. / P. Cullinan, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089118/> - affiliation-1 X. Muñoz, H. Suojalehto // Clin. Chest Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 467-478.
388. Occupational stress, suppressed anger, and hypertension / E.M. Cottington, K.A. Matthews, D. Talbot et al. // Psychosom. Med. – 1986. – Vol. 48. – P. 249-60.
389. Parrish R.G. Measuring population health outcomes / R.G. Parrish // Prev. Chronic Dis. – 2010. – Vol. 7(4). – A 71.
390. Partanen S. Inhibition of human renal acid phosphatases by nephrotoxic micromolar concentrations of fluoride / S. Partanen //Experimental and Toxicologic Pathology. – 2002. – Vol.54. – Iss. 3. – P. 231-237.
391. Popper H.H. Interstitial lung diseases-can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update /H.H. Popper //Virchows Arch – 2013. – Vol. 462(1) – P. 1-26.
392. Prediction models and risk assessment for silicosis using a retrospective cohort study among workers exposed to silica in China / L.A. Tse, D. Juncheng, W. Chen et al. // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 11059.
393. Preventing tuberculosis among silica dust exposed workers: International Commission on Occupational Health (ICOH) //Occup. Environ. Med. –2018. – Vol. 75. – P. 765-766.
394. Pritchard-Bell A. Mathematical Modeling in Systems Medicine: New Paradigms for Glucose Control in Critical Care / A. Pritchard-Bell: dissertation. – Pittsburgh. 2016. – 142 p.
395. Pulmonary function of nonsmoking female asbestos workers without radiographic signs of asbestosis / X. Wang, E. Yano, K. Nonaka, M. Wang et al. // Archives of Environmental Health. – 1998. – Vol. 53(4). – P. 292-299.
396. Retrospective View of Airborne Dust Levels in Workplace of a Chrysotile Mine in Ural, Russia / S.V. Kashansky, S.G. Domnin, V.A. Kochelayev, D.D. Monakhov, F.M. Kogan // Ind. Health. – 2001. – Vol. 39(2). – P. 51-6.

397. Reversible impairment of glucose tolerance in patients with endemic fluorosis / N. Trivedi, A. Mithal, S.K. Gupta, M.M. Godbole // *Diabetologia*. – 1993. – Vol. 36. – P. 826-8.
398. Risk Factors of Mortality from All Asbestos-Related Diseases: A Competing Risk Analysis / R. Abós-Herràndiz, T. Rodriguez-Blanco, I. Garcia-Allas, I.-M. Rosell-Murphy et al. // *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. – 2017. – Vol. 42. – P. 1-9.
399. Risk of silicosis in cohorts of Chinese tin and tungsten miners, and pottery workers (I): an epidemiological study / W Chen, E. Hnizdo, J-Q Chen, M.D Attfield // *Am. J. Ind. Med.* – 2005. – Vol. 48. – P. 1-9.
400. Rockey D.C. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure / D.C. Rockey, P.D. Bell, J.A. Hill / *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(12). – P. 1138-49.
401. Routledge H.C. Air pollution and the heart / H.C. Routledge, J.G. Ayres // *Occupational medicine*. – 2005. – Vol. 55. – P. 439-47.
402. Schnall P.L. Job strain and cardiovascular disease / P.L. Schnall, P.A. Landsbergis, D. Backer // *Ann. Rev. Public Health*. – 1994. – Vol. 15. – P. 381-411.
403. Scott S.A. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics / S.A. Scott // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13 (12). – P. 987-995.
404. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure / H. Sakai, T. Tsutamoto, T. Tsutsui, T. Tanaka et al. // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1006-1011.
405. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived / F. Viazzi, G. Leoncini, E. Ratto, R. Pontremoli / *J. Clin. Hypertens Greenwich*. – 2006. – Vol. 8(7). – P. 510-518.
406. Skeletal fluorosis from the point of view of an occupational exposure to fluorides in former Czechoslovakia / J. Buchancova, P. Hubert, H. Henrieta, M. Lukas // *Interdisc. Toxicol.* – 2008. – Vol. 1(2). – P. 193-197.

407. Spear R.C. Large simulation models: calibration, uniqueness and goodness of fit / R.C. Spear // Environ modeling and software. – 1997. – Vol. 12(3). – P. 219-228.
408. Spear R.C. Mathematical modeling in environmental health / R.C. Spear // Environmental Health Perspectives. – 2002. – Vol. 110(7). – P. AQ382.
409. Stayner L. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases / L. Stayner, L.S. Welch, R. Lemen //Annual Review of Public Health. –2013. – Vol. 34. – P. 205-216.
410. Temporal Trends in Airborne Dust Concentrations at a Large Chrysotile Mine and its Asbestos-enrichment Factories in the Russian Federation During 1951-2001 / S.J. Schonfeld, E. Kovalevskiy, E. Feletto, I.V. Bukhiyarov, S.V. Kashanskiy et al. //Annals of Work Exposures and Health. – 2017. – Vol. 61(7). – P. 797-808.
411. Tervaert J.W. Silicon exposure and vasculitis / J.W. Tervaert, C.A. Stegeman, C.G. Kallenberg //Current opinion in rheumatology. – 1998. – Vol. 10 (1). – P. 12-17.
412. The biological role and regulation of matrix metalloproteinases (MMP) in cancer / B. Davidson, R. Reich, B. Risberg et al. //Arkh. Patol. –2002. – Vol. 64(3). – P. 47-53.
413. The cost of treating type 2 diabetes / J.J. Nolan, D. O'Halloran, T.J. McKenna, R. Firth, S. Redmond // Ir. Med. J. – 2006. – Vol. 99(10). – P. 307-310.
414. The health Effects of Chrysotile Asbestos. Contribution of Science to Risk-Management Decisions / S.V. Sherbakov, S.V. Kashansky, S.G. Domnin et al. / The Canadian Mineralogist. – 2001. – Vol. 5. – P. 187-198.
415. Vasant R.A. A multigrain protein enriched diet mitigates fluoride toxicity / R.A. Vasant, A.V. Narasimhacharya // Journal of Food Science Technology. – 2013. – Vol. 3. – P. 528-34.
416. Vidale S. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: from bench to bedside / S. Vidale, C. Campana // Eur. J. preventive cardiology. – 2018. – Vol. 25. – P. 818-25.

417. Virta R.L. Minerals Yearbook: Asbestos / R.L. Virta, D.M. Flanagan. – United States: Washington DC: US Department of the Interior, 2011. – P. 1-7.
418. Waldbott G.L. Fluoridation: The Great Dilemma, Ch. 3. / G.L. Waldbott, A.W. Burgstahler, H. L. McKinney. – Coronado Press, 1978. – 423 p.
419. Walters J.A. Barriers to the use of spirometry in general practice / J.A. Walters, E. Hansen, P. Mudge // Aust. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 34(3). – P. 201-3.
420. Which health conditions impact on productivity in working Australians? / L. Holden, P.A. Scuffham, M.F. Hilton, R.S. Ware et al. // J. Occup. Environ. Med. 2010. – Vol. 52. – P. 1206-11.
421. Whitford G.M. Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical processes / G.M. Whitford, D.W. Allmann, A.R. Shahed // J. Den. Res. – 1987. – Vol. 66(5). – P. 1072-8.
422. Williams A.O. Hepatic silicosis, cirrhosis, and liver tumors in mice and hamsters: studies of transforming growth factor beta expression / A.O. Williams, A.D. Knapton // Hepatology. – 1996. – Vol. 23 (5). – P. 1268-75.
423. Yang H-Y. Prediction of pneumoconiosis by serum and urinary biomarkers in workers exposed to asbestos-contaminated minerals / H-Y. Yang // PLoS one. – 2019. – Vol. 14(4). – e0214808.
424. Yu-e Song Effect of fluoride exposure on bone metabolism indicators ALP, BALP, and BGP / Song Yu-e, T. Hao, K. Liu // Environ. Health Prev. Med. – 2011. – Vol. 16. – P. 158-163.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## (акты внедрения, патенты)

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы клинических рекомендаций используются при проведении экспертизы связи интерстициальных заболеваний легких с профессией у работников, экспонированных к фиброгенной пыли.

4. Кем использованы:

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Использование пошаговых протоколов, основанных на доказательных данных, позволило повысить эффективность работы врачебной комиссии по экспертизе связи заболевания с профессией и экспертизе профпригодности, а также эффективность основных направлений лечебных и реабилитационных мероприятий.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Клинические рекомендации применяются в обязательном порядке при экспертизе связи заболевания с профессией врачебными комиссиями Центров профпатологии и других медицинских учреждений, имеющих Лицензию на проведение экспертизы связи заболевания с профессией, а также всех ЛПУ, занимающихся лечением и реабилитацией больных пневмокониозами.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:

(Ф.И.О.)

Печать

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»  
г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

Засл. медика  
Ученый к-р  
Чумичев Г.А.

Г. Чумичев  
(подпись)

14.12.2018.

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел. 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustuyugova@ymrc.ru

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. ИМП «Профилактика пылевой патологии у работающих в контакте с фиброгенными аэрозолями с учетом сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний»

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы ИМП использовались при обследовании в рамках периодического медицинского осмотра работников, экспонированных к повышенным концентрациям асбестосодержащей пыли.

4. Кем использованы:

ООО «Учреждение здравоохранения» Медико-санитарная часть, ОАО «Ураласбест»

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Формирование группы повышенного риска развития пылевой патологии с учетом сопутствующих кардиоваскулярных и метаболических заболеваний для направления на углубленное обследование и лечение в Центр профпатологии, способствовало своевременной профилактике профессионального легочного фиброза у работников асбестообогатительного производства.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Выявление и своевременная профилактика производственно обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний способствует снижению риска развития профессионального легочного фиброза. ИМП может быть использовано в процессе обследования работников, экспонированных к повышенным концентрациям фиброгенной пыли, в условиях медсанчастей, ЛПУ и Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:

8/ **Тюльканова Галина Михайловна**  
(Ф.И.О.)



(подпись)

19.11.2013  
(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustuyugova@ymrc.ru

## АКТ АПРОБАЦИИ

(направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30, тел.: 253-14-53, факс: 253-04-40, E-mail: shirokova@ymrc.ru)

1. Информационно-методическое письмо «Методические подходы к формированию групп риска раннего развития пылевых заболеваний у рабочих на фоне нарушений углеводного обмена»  
(наименование методического документа)

2. ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего

пособия: для оценки предрасположенности к раннему развитию профессиональной патологии органов дыхания у рабочих, контактирующих с промышленной пылью использовано выявление признаков нарушений углеводного обмена, в частности – нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе сахарного диабета 2 типа.

4. Кем использованы: врачами НПО «Клиники и диагностики профессиональных заболеваний» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП

(наименование учреждения, подразделения)

## 5. Эффективность внедрения в практику:

(чему способствует, что достигнуто, ...)

Метод был применен у 315 обследованных в ЕМНЦ пациентов. Из них к группе риска по развитию пылевой патологии отнесены 38 человек (12,1%), у которых были выявлены нарушения углеводного обмена. Данной группе больных рекомендовано лечение (прием метформина). Общая эффективность лечения составила 73,7%.

#### 6. Замечания и пожелания (текст):

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт:

Старший научный сотрудник к.м.н. Обухова Т.Ю.

Заведующий НПО «Клиники и диагностики профессиональных заболеваний»  
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Шмонина О.Г. *М.М.*

Руководитель предприятия, учреждения:

(Ф.И.О.)

## Печать



(подпись)

21 10. 16

(лата)

**АО «ДИНУР»  
ЛЬДШЕРСКИЙ  
ЗДРАВПУНКТ**

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

1. ИМП «Профилактика пылевой патологии у работающих в контакте с фиброгенными аэрозолями с учетом сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний»

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП  
Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы ИМП использовались при обследовании в рамках периодического медицинского осмотра работников, экспонированных к повышенным концентрациям фиброгенной пыли.

4. Кем использованы:

Медико-санитарная часть ОАО «Первоуральский динасовый завод»

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Формирование группы повышенного риска развития пылевой патологии с учетом сопутствующих кардиоваскулярных и метаболических заболеваний для направления на углубленное обследование и лечение в Центр профпатологии, способствовало своевременной профилактике профессионального легочного фиброза у работников огнеупорного производства.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Выявление и своевременная профилактика производственно обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний способствует снижению риска развития профессионального легочного фиброза. ИМП может быть использовано в процессе обследования работников, экспонированных к повышенным концентрациям фиброгенной пыли, в условиях медсанчастей, ЛПУ и Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения: заведующая здравпунктом Попова Татьяна Юрьевна

(Ф.И.О.)



*Л.Ю.Г.*  
(подпись)

*05. 11. 2019г.*

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustuyugova@ymrc.ru

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Патент на изобретение №112862 RU МКПО 19-07 «Схема «Алгоритм оценки состояния почек у работников, подвергавшихся воздействию неорганических соединений фтора»

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы патента использовались при обследовании пациентов, работающих в условиях воздействия неорганических соединений фтора.

4. Кем использованы:

ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора НПО "Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний"

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

С использованием схемы-алгоритма проведена оценка функции почек у рабочих алюминиевого производства. Доказано прямое токсическое воздействие соединений фтора на функцию почек: установлено достоверно более частое превышение нормативных величин уровня креатинина сыворотки крови и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных профессиональным флюорозом, а также значимо более частое и взаимосвязанное с профессиональным заболеванием развитие структурных изменений в виде кист почек. Показано, что развитие хронической болезни почек у рабочих электролизного производства достоверно связано с наличием профессиональной хронической фтористой интоксикации.

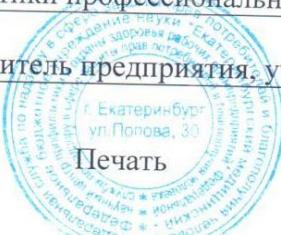
(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Алгоритм оценки функции почек позволяет выявлять нарушения функции почек на начальной стадии, что способствует профилактике развития хронической болезни почек у работников электролизного производства. Данный алгоритм может быть использован в процессе обследования работников, подвергающихся воздействию неорганических соединений фтора, в условиях медсанчастией, ЛПУ и Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:



Марина Игоревна Устюгова  
(Ф.И.О.)

Мария  
(подпись)

21.09.19  
(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustuyugova@ymrc.ru

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. ИМП «Профилактика пылевой патологии у работающих в контакте с фиброгенными аэрозолями с учетом сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний»

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:  
Материалы ИМП использовались при обследовании пациентов, работающих в условиях воздействия повышенных концентраций фиброгенных аэрозолей.

4. Кем использованы:

ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора НПО "Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний"

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

В результате анализа спектра кардиоваскулярных заболеваний, достоверно влияющих на развитие профессионального легочного фиброза, и определении профессиональной обусловленности сердечно-сосудистой патологии у работников огнеупорного и асbestosобогатительного производств установлено, что метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания статистически чаще встречаются у больных силикозом и асбестозом, а также имеют высокую этиологическую фракцию в условиях формирования легочного фиброза.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Выявление и своевременная профилактика производственно обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний способствует снижению риска развития профессионального легочного фиброза. ИМП может быть использовано в процессе обследования работников, экспонированных к повышенным концентрациям фиброгенной пыли, в условиях медсанчаек, ЛПУ и Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:

*Ирина Марина Игоревна*  
(Ф.И.О.)



(подпись)

*Ирина* | 17.09.19

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: [ustyugova@ymrc.ru](mailto:ustyugova@ymrc.ru)

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Отчет по НИР № 1217/24-15 от 28 декабря 2015 «Разработка, внедрение и оценка эффективности лечебно-профилактического питания для отдыхающих санатория-профилактория «Лесная сказка» ОАО «Первоуральский динасовый завод».

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы отчета использовались при реабилитации пациентов, работающих в условиях воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного типа действия, с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями.

4. Кем использованы:

Санаторий-профилакторий «Лесная сказка» ОАО «Первоуральский динасовый завод».

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

После курса реабилитационного лечения, проведенного на фоне использования специально разработанных модифицированных рационов питания, у 95% работников удалось добиться снижения исходно повышенного артериального давления, уровня общего холестерина крови, уменьшения веса и окружности талии, улучшения показателей пищевого статуса, сосудистого возраста, бронхиальной проходимости и адаптационных резервов дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

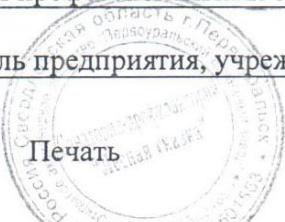
Комплексная программа лечения, направленная на одновременную коррекцию бронхолегочных, метаболических и кардиоваскулярных нарушений у работников, подвергающихся воздействию повышенных концентраций фиброгенной пыли, способствует значительному улучшению состояния общего и профессионального здоровья, и может быть использована в реабилитации работников «пылевых» профессий в условиях санаториев профилакториев, медсанчаек и ЛПУ.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:

Широкова Т.Н.

(Ф.И.О.)





(подпись)

28.10.2016

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: [shirokova@ymrc.ru](mailto:shirokova@ymrc.ru)

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Отчет по НИР № 01201157734 от 2016 г. «Изучение патологии нервной, костно-мышечной и кардио-респираторной систем у работников при воздействии вредных и опасных факторов производственной среды».

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы отчета по НИР использовались при обследовании пациентов, работающих в условиях воздействия повышенных концентраций фиброгенных аэрозолей и неорганических соединений фтора.

4. Кем использованы:

ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора НПО "Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний"

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Формирование группы повышенного риска развития пылевой патологии и профессиональной хронической фтористой интоксикации с учетом сопутствующих кардиоваскулярных и метаболических заболеваний для направления на углубленное обследование и лечение в Центр профпатологии, способствовало своевременной профилактике асбестоза и профессионального флюороза у работников асбестообогатительного и алюминиевого производств.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Материалы отчета могут быть использованы в процессе обследования работников, подвергающихся воздействию асбестосодержащей пыли и неорганических соединений фтора, в условиях медсанчастей, ЛПУ и Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:



(Ф.И.О.)

Зас. членство  
Бюро по кэр  
Членство в Ак.  
(подпись)

30.01.2019

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustuyugova@ymrc.ru

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы клинических рекомендаций используются при проведении экспертизы связи интерстициальных заболеваний легких с профессией у работников, экспонированных к фиброгенной пыли.

4. Кем использованы:

Центр профпатологии ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Использование пошаговых протоколов, основанных на доказательных данных, позволило повысить эффективность работы врачебной комиссии по экспертизе связи заболевания с профессией и экспертизе профпригодности, а также эффективность основных направлений лечебных и реабилитационных мероприятий.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Клинические рекомендации применяются в обязательном порядке при экспертизе связи заболевания с профессией врачебными комиссиями Центров профпатологии и других медицинских учреждений, имеющих Лицензию на проведение экспертизы связи заболевания с профессией, а также всех ЛПУ, занимающихся лечением и реабилитацией больных пневмокониозами.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:

*Устюгова В.Г.*

(Ф.И.О.)



*Устюгова*  
(подпись)

*05.11.2019г.*

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustuyugova@ymrc.ru

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Патент на изобретение RU 2 714 294 C2 «СПОСОБ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ПЫЛИ ХРИЗОТИЛ-АСБЕСТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ»

Авторы: Будкарь Людмила Николаевна, Обухова Татьяна Юрьевна, Шмонина Ольга Геннадьевна, Кудрина Ксения Сергеевна, Карпова Елена Андреевна.

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Способ использовался при обследовании в рамках периодического медицинского осмотра работников, экспонированных к повышенным концентрациям асбестосодержащей пыли.

4. Кем использованы:

ООО «Учреждение здравоохранения» Медико-санитарная часть, ОАО «Ураласбест»

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Применение математического моделирования позволяет установить вклад как производственных, так и непроизводственных факторов в развитие артериальной гипертензии, что способствует формированию группы повышенного риска развития артериальной гипертензии, связанной с работой, у рабочих, экспонированных к хризотилсодержащей пыли.

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Способ позволяет оценить вероятность развития артериальной гипертензии на начальной стадии, что способствует профилактике развития осложнений артериальной гипертензии у работников асбестообогатительного производства. Данный способ может быть использован в процессе обследования работников, подвергающихся воздействию асбестосодержащей пыли, в условиях медсанчасти, ЛПУ и Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: к.м.н., с.н.с. НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний» ЕМНЦ Обухова Т.Ю.

Руководитель предприятия, учреждения:

8/0 Тюльканова Галина Михайловна  
(Ф.И.О.)



Печать



(подпись)

14.02.2020  
(дата)

620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40,  
E-mail: ustygova@ymrc.ru

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

(направить в отделение планирования и внедрения НИР ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу:  
620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30, тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail:  
[shirokova@ymrc.ru](mailto:shirokova@ymrc.ru)

**1. Патент на изобретение №93980 RU МКПО 19-07«Схема-алгоритм лечения  
нарушений сердечного ритма у больных остеоартрозом/флюорозом»**

(наименование методического документа)

**2. ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны  
здравья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП)**

(учреждения-разработчики)

**3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:  
Материалы настоящего пособия использованы для лечения больных с остеоартрозом  
и/или флюорозом в сочетании с нарушениями сердечного ритма.**

**4. Кем использованы:**

**ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора НПО "Клиника терапии и диагностики  
профессиональных заболеваний"**

(наименование учреждения, подразделения)

**5. Эффективность внедрения в практику:**

После проведенного лечения у больных исчезли или значительно уменьшились боли в суставах (визуально-аналоговая шкала боли), увеличился объем движений (индекс Лекена). По данным холтеровского мониторирования ЭКГ после лечения достоверно реже регистрировались пароксизмы мерцания-трепетания предсердий, значительно реже регистрировались парные суправентрикулярные экстрасистолы.

(чему способствует, что достигнуто)

**6. Замечания и пожелания (текст):**

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт:

Будкарь Людмила Николаевна, руководитель НПО "Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний"

Руководитель предприятия, учреждения:

(Ф.И.О.)

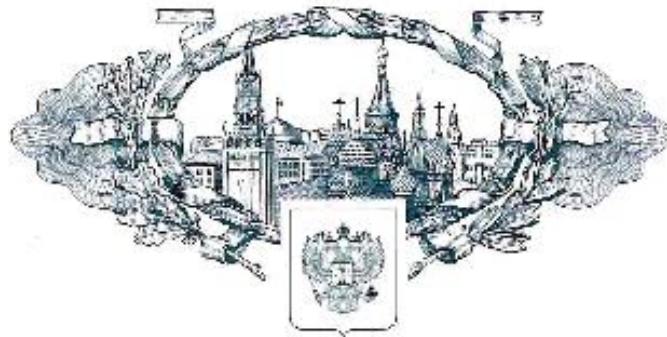
(подпись)

(дата)



*Л.Н. Будкарь*

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 118866

**СХЕМА-АЛГОРИТМ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ  
РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ФЛООРОЗА У РАБОЧИХ АЛЮМИНИЕВОГО  
ПРОИЗВОДСТВА**

Патентообладатель(ли): *Федеральное бюджетное учреждение науки "Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНПП ПОЗРПП Роспотребнадзора) (РУ)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2019503442

Приоритет(ы) промышленного образца 12 августа 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре промышленных

образцов Российской Федерации 27 февраля 2020 г.

Срок действия исключительного права

на промышленный образец истекает 12 августа 2024 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 112862

**СХЕМА "АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ  
ФУНКЦИИ ИОЧЕК У РАБОТНИКОВ,  
ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ  
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА"**

Патентообладатель(и): *Федеральное бюджетное учреждение науки  
"Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и  
охраны здоровья рабочих врампредприятий" Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека (ФБУН ЕМНИ ПОЗРПП Роспотребнадзора) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2018501984

Приоритет(ы) промышленного образца 25 апреля 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре промышленных

образцов Российской Федерации 11 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на промышленный образец истекает 25 апреля 2023 г.

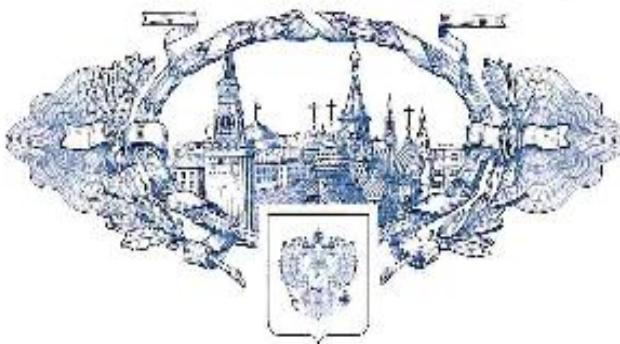
Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ильин*

Г.П. Ильин

Свидетельство о присвоении промышленного образца № 112862

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2714294

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТАЮЩИХ В  
УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ПЫЛИ ХРИЗОТИЛ-  
АСБЕСТА ПА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

Патентообладатель: *Федеральное бюджетное учреждение науки  
"Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и  
охраны здоровья рабочих промпредприятий" Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека (ФБУН ЕМНИЦ НОЗРПН Роспотребнадзора) (РУ)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018118238

Приоритет изобретения 17 мая 2018 г.

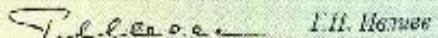
Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 13 февраля 2020 г.

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 17 мая 2038 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности


 Г.П. Некрасов


## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 93980

**СХЕМА-АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ  
ОСТЕОАРТРОЗОМ/ФЛЮОРОЗОМ**

Патентообладатель(и): *Федеральное Бюджетное Учреждение Науки  
"Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и  
охраны здоровья рабочих промпредприятий" федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека (ФБУН ЕМНИП ПОЗРПН Роспотребнадзора) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014503726

Приоритет(ы) промышленного образца: 23 сентября 2014 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре промышленных

образцов Российской Федерации: 27 мая 2015 г.

Срок действия исключительного права

на промышленный образец истекает: 23 сентября 2029 г.

*Врио руководителя Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Кирий

