

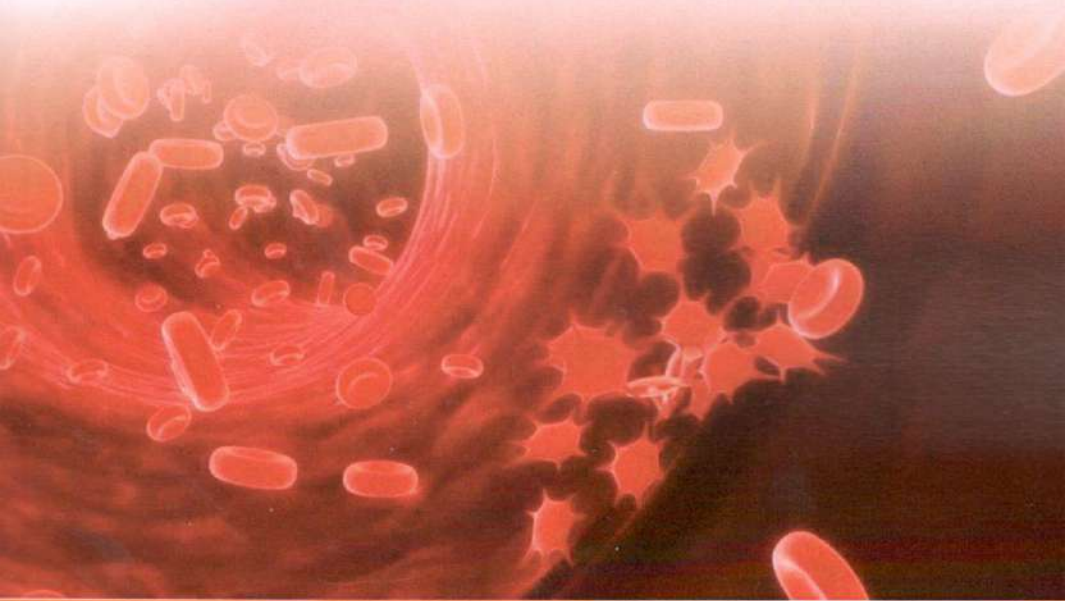


МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СОТРУДНИКОВ МЧС СО СМЕННЫМ ХАРАКТЕРОМ ТРУДА



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Санкт-Петербург
2019

6

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач МЧС России
Заслуженный врач РФ
д.м.н. профессор



С.С. Алексанин

**ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ
И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СОТРУДНИКОВ
МЧС РОССИИ СО СМЕННЫМ ХАРАКТЕРОМ ТРУДА**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2019

Профилактика гиперкоагуляционных нарушений и цереброваскулярных заболеваний у сотрудников МЧС России со сменным характером труда / Под ред. профессора С.С. Алексанина // Методические рекомендации. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2019. – 32 с.

Авторы: д.м.н. Тихомирова О.В., д.б.н. проф. Зыбина Н.Н., к.м.н. Ломова И.П., к.психол. н. Кожевникова В.В., к.б.н. Старцева О.Н., к.б.н. Фролова М.Ю., Тарасов А.В., Хуторов Д.Н.

В методических рекомендациях представлены данные об особенностях режима труда и отдыха сотрудников МЧС со сменным характером труда, с учетом высокого уровня профессионального стресса, особенностях развития цереброваскулярной патологии и нарушений гемостаза у лиц молодого и среднего возраста.

Рекомендации разработаны в ходе выполнения НИР п. 65 раздела III Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2018 год, утвержденного приказом МЧС России от 17.01.2018 № 15 «Разработка мер профилактики гиперкоагуляционных нарушений и цереброваскулярных заболеваний у сотрудников МЧС России со сменным характером труда»

Особое внимание уделено связи развития цереброваскулярной патологии с десинхронизмом. Предложены методы инструментальной и лабораторной диагностики и методики нейропсихологического тестирования, направленные на раннюю диагностику нарушений гемостаза и поражения сосудов.

Методические рекомендации предназначены для медицинских учреждений МЧС России, осуществляющих профилактику, раннюю диагностику, лечение и диспансерное наблюдение за сотрудниками МЧС со сменным характером труда. Они также могут использоваться в системе повышения квалификации медицинского персонала в образовательных учреждениях МЧС России.

Рецензенты:

Хирманов В.Н. – главный терапевт МЧС России, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор.

Вознюк И.А. – главный внештатный специалист невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заместитель директора по научной работе СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Перечень сокращений	4
1. Общие сведения	5
2. Сменный характер труда и десинхроноз	5
3. Роль сменного характера труда и психосоциального стресса в развитии нарушений гемостаза	9
4. Специфика работы сотрудников МЧС России	11
5. Характеристика группы и методы исследования	12
5.1. Методики психологического тестирования	12
5.2. Ультразвуковая диагностика в оценке цереброваскулярных заболеваний	14
5.3. Магнитно-резонансная томография в оценке цереброваскулярных заболеваний	14
5.4. Лабораторные методы исследования	15
6. Особенности характера труда и состояния здоровья у сотрудников МЧС России со сменным характером труда	21
6.1. Оценка характера труда	21
6.2. Характеристика когнитивной и эмоциональной сфер	22
6.3. Клиническая характеристика обследованной группы	25
6.4. Характеристика ультразвуковой диагностики церебрального кровотока	25
6.5. Оценка МРТ головного мозга	26
6.6. Лабораторная оценка состояния гемостаза и десинхроноза	27
7. Рекомендации по профилактике гиперкоагуляционных нарушений у лиц со сменным характером труда	28
Приложение	30
Список литературы	31

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БЦА - брахиоцефальные артерии
ГБ – гипертоническая болезнь
КИМ – комплекс интима-медиа
КР⁺, КР⁻ - коэффициент реактивности
МОСА - Монреальская шкала оценки когнитивных функций
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия
ПМА – передняя мозговая артерия
СМА – средняя мозговая артерия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиограмма

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

По данным многочисленных научных работ выявлено, что при сменном труде патологические процессы происходят из-за рассогласования циркадной системы биологических ритмов человека с ритмами, предусмотренными сменными графиками работы. Развивающийся при сменной работе десинхроноз, может приводить к снижению работоспособности, астеническому состоянию, нарушениям сна, а также к нарушениям метаболизма и развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Ранняя диагностика развития десинхроноза и профилактика развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц со сменным характером труда является актуальной клинической задачей.

2. СМЕННЫЙ ХАРАКТЕР ТРУДА И ДЕСИНХРОНОЗ

Десинхроноз – нарушение суточного биоритма, характеризуемое расстройством сна, снижением работоспособности и целым комплексом других отклонений в состоянии здоровья.

Различают два вида десинхроноза – внешний и внутренний.

Внешний десинхроноз возникает при рассогласовании внутренних биоритмов и условий внешней среды (быстрая смена часовых поясов, сезонная десинхронизация).

Внутренний характеризуется рассогласованием биоритмов внутри организма (изменение ритма питания по отношению к обмену веществ, рассогласование ритмов сна и бодрствования, приводящих к раздражительности, бессоннице, плохому самочувствию, нарушению ритма труда и отдыха, связанного с оптимизацией жизнедеятельности, и т.д.).

Рассогласование и перестройка биологических ритмов проявляется в объективных и субъективных показателях. К объективным относятся изменение артериального давления, нарушение сна, плохой аппетит. К субъективным – раздражительность, упадок сил.

По длительности десинхроноз делится на острый и хронический, по силе рассогласования – на явный и скрытый, по объему проявления – на частичный и тотальный.

Хронический десинхроноз развивается из-за частого отступления от привычного режима жизни, особенно весной и осенью. Более подвержены дети младше 10 лет, взрослые за 50 и лица, страдающие хроническими заболеваниями.

Острый возникает внезапно из-за сильного стресса, грубого нарушения режима труда и отдыха, сна и питания.

Явный десинхроноз характеризуется упадком сил, быстрой утомляемостью, ухудшением сна, внимания, работоспособности, плохим аппетитом, изменением АД, учащением пульса, дыхания.

Скрытый - это состояние предболезни (незначительный субъективный дискомфорт, слабость, эмоциональная неустойчивость, нарушение сна, аппетита).

Тотальный характеризуется изменением ритмической деятельности всего организма, в той или иной мере затрагивающее каждую функцию.

При частичном отмечается «сбой» отдельных функций организма, подтвержденный отклонением одного или нескольких клинических показателей (ЭКГ, АД).

Причинами десинхроноза могут быть:

- работа ночью;
- смена часовых поясов;
- переутомление;
- хроническое перевозбуждение;
- отрицательные эмоции.

Симптомами десинхроноза являются:

- снижение способности к концентрации внимания;
- повышенная утомляемость и раздражительность;
- неустойчивость настроения: от апатии к оживлению и наоборот;
- головная боль;
- чувство незащищенности.

Сменная работа является достаточно распространенным способом организации трудовой деятельности. Сменная работа предусмотрена на промышленных предприятиях с непрерывным производственным процессом (электростанции, нефтепереработка, производство металлов и сплавов и т.д.), в отраслях, где необходимость сменной работы диктуется экономическими условиями и потребительским спросом (производство тканей, бумаги, продуктов питания), в сфере обслуживания (здравоохранение, транспорт, полиция и противопожарная служба, гостиницы) и пр. [17].

По данным многочисленных научных работ выявлено, что при сменном труде патологические процессы происходят из-за рассогласования циркадной системы биологических ритмов человека с ритмами, предусмотренными сменными графиками работы, при опосредованном влиянии мелатонина и других взаимосвязанных с ним изменений на молекулярном уровне. Мелатонин имеет множественные биологические действия, включая модуляцию оксидативного стресса, воспаления, регуляцию тонуса сосудов и энергетического метаболизма. Циркадианная система относится к эндогенным регулирующим системам, синхронизирует физиологию и поведение в течение 24- часовых циклов: день – ночь и позволяет адаптироваться к ежедневным изменениям окружающей среды [9]. Основной циркадный регулятор этой системы у людей и других млекопитающих расположен в области гипоталамуса в супрахиазмальных ядрах (SCN), которые координируют молекулярные ритмы во всех органах и клетках по всему телу, регулируют цикл сна и бодрствования и биосинтез мелатонина эпифиза. Циркадный регулятор стимулирует шишковидную железу вырабатывать мелатонин (5-метокситриптамин, основной маркер циркадной системы) во время темной фазы светло-темного цикла. Попадание прямого света

на сетчатку в течение ночи, который воспринимается специализированными фоторецепторами сетчатки, проецируется в ЦНС и шишковидную железу, подавляет продукцию мелатонина в течение 5-10 минут восприятия света, и это подавление присутствует до тех пор, пока свет не будет выключен. При выключении света продукция мелатонина возобновляется. Кроме того, периферические регуляторы расположены почти в каждой ткани человека, включая сердце, стенки сосудов и β -клетки поджелудочной железы.

Поведение, которое вызывает рассогласование между внутренними часами и внешним временем (например, работа в ночную смену), может нарушить собственный регулярный циркадный ритм у людей. Несколько исследований демонстрировали отрицательные влияния циркадного рассогласования на различные биомаркеры, в число которых входил мелатонин. Уровни метаболита мелатонина - 6-сульфатоксимелатонин (aMT6s), выводимого с мочой, тесно связаны с ночными пиками плазменного уровня мелатонина в крови и мелатонина слюне, поэтому позволяют определить ночные пики мелатонина в клинических исследованиях. Ночные смены (с воздействием света в неестественное время дня) были связаны со снижением концентрации aMT6s в моче, как показано в многочисленных исследованиях.

Развитие десинхроноза при сменном характере труда может иметь различные клинические проявления. Одной из часто предъявляемых жалоб у работников со сменным графиком труда является сонливость. Она отмечена у лиц, работающих в ночные и ранние утренние часы смены, а также у лиц, продолжительность времени дежурства которых превышает 16 ч. Влияние посменной работы на расстройство сна в большей степени отмечается у сотрудников с небольшим стажем работы. Причем большее число жалоб на плохой сон и бессонницу предъявляли лица, работавшие в ночную смену в прошлом [17].

Десинхроноз может являться источником развития ряда таких патологических состояний, как болезни сердечно-сосудистой системы и онкопатология [17, 19, 26].

Результаты наблюдения (шестилетнее проспективное исследование De Vasquez D. и соавт.) позволили констатировать, что при сменной работе достоверно быстрее формируется АГ и чаще развиваются нежелательные метаболические изменения (снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение концентрации триглицеридов, увеличение массы тела) [22].

По результатам исследований Онаева С.Т. и соавт., установлено, что у операторов, занятых на работах в нефтеперерабатывающей промышленности, между показателями, отражающими функциональное состояние организма и продолжительностью смены существует достоверная связь ($p < 0,005$). Так, продолжительность смены влияла на состояние дыхательной ($r = 0,35$), сердечно-сосудистой ($r = -0,28$) и центральной нервной систем ($r = 0,32$) [9, 17].

Proper K.I. et al. в 2015 г. проводили систематический поиск публикаций о сменной работе. В исследования были включены работы, если (1) они имели продольный дизайн; (2) сменная работа изучалась как воздействие; (3) результат

включал метаболический фактор риска, в том числе антропометрические данные, уровень глюкозы в крови, уровень липидов в крови и артериальное давление. Было оценено 39 статей, описывающих 22 исследования. Найдено убедительное доказательство связи между сменной работой и увеличением массы тела / риском избыточного веса и нарушением толерантности к глюкозе. Для остальных результатов недостаточно доказательств. Исследователи пришли к выводу, что сменная работа, по-видимому, связана с увеличением массы тела, риском избыточного веса и нарушением толерантности к глюкозе. В целом, отсутствие качественных высокотехнологичных исследований и несогласованность результатов привели к недостаточным доказательствам в оценке взаимосвязи между работой в смену и другими факторами метаболического риска. Чтобы усилить доказательства, необходимы более качественные продольные исследования, которые предоставляют дополнительную информацию о графике работы в смены (например, частота ночных смен, продолжительность в годах). Кроме того, рекомендуется исследовать (опосредующую) роль образа жизни в воздействии сменной работы на здоровье, так как это может увеличить потенциал для превентивных стратегий.

В исследование по изучению текущего и кумулятивного влияния работы в ночную смену на субклинический атеросклероз Jankowiak S. et al. включили участников базового когортного исследования (Gutenberg Health Study, N = 15 010) в возрасте 35-64 лет, в период 2007- 2012 годы. В протокол входило измерение артериальной жесткости, сосудистой функции (показателя реактивной гиперемии) и толщины комплекса интима-медиа. Кроме того, была запрошена полная история работы (включая до 15 периодов), профессиональное облучение, разнообразный образ жизни. Ночная сменная работа выполнялась 1071 из 8065 занятых во время исследования людей. Самая сильная ассоциация после корректировки по возрасту, полу, уровню сложности работы, управлению, сверхурочной работе и шуму появилась за более чем 660 ночных смен в течение последних 10 лет и значительно увеличилась артериальная жесткость на 0,33 м/с. Это отражает увеличение скорости потока на 4 % для людей с более чем 660 ночными сменами по сравнению с людьми, не работавшими в ночную смену. Значения комплекса интима-медиа не отличались статистически между группами. Образ жизни и диспозиционные факторы оказали влияние на все исследуемые параметры субклинического атеросклероза. Результаты проведенного исследования демонстрируют связь между ночной работой и субклиническим атеросклеротическим процессом. Ассоциация более выражена при большем количестве лет в ночную смену и частично объясняется факторами образа жизни. Для подтверждения результатов необходимы дальнейшие исследования.

Причину роста злокачественных новообразований при сменной работе ученые видят в снижении выработки эндогенного мелатонина, образующегося во время ночного сна и оказывающего антиоксидантное и антипролиферативное действие на организм [13, 19]. По данным Соленовой Л.Г. и соавт. у 208 женщин, работающих в ночную смену, был выше риск развития миомы матки, эндометриоза и патологии молочной железы [13, 17].

3. РОЛЬ СМЕННОГО ХАРАКТЕРА ТРУДА И ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Многочисленные натуралистические, экспериментальные и механистические исследования поддерживают идею, что, как часть борьбы за выживание, гемостатические реакции на острый психосоциальный стресс приводят к чистой гиперкоагуляции, которая защитит здоровый организм от кровотечения в случае травмы. Хронические стрессоры, такие как сменная работа, посттравматическое стрессовое расстройство и др. вызывают гиперкоагуляционное состояние, которое больше не рассматривается как физиологическое, но может нанести ущерб здоровью. Подобно острому стрессу, прокоагулянтные маркеры, в частности фибриноген, D-димер, концентрации факторов VII, VIII и фактора Виллебранда увеличиваются при хроническом стрессе [25, 29, 30]. Важно отметить, что, в отличие от острого стресса, хронический стресс, по-видимому, нарушает фибринолитическую активность, что отражается повышенной активностью PAI-1: Ag, PAI-1 и t-PA: Ag, но уменьшает активность t-PA. Таким образом, хронический стресс сдвигает гемостатический баланс между коагуляцией и фибринолизом в сторону хронического гиперкоагуляционного состояния, потенциально увеличивающего риск тромботической болезни [25, 29, 30].

Рабочий стресс, определяемый как несоответствие между требованиями и контролем или дисбалансом усилий и вознаграждения [27, 28, 29], связан с повышенным фибриногеном и повышенной концентрацией фактора VII, и сниженной фибринолитической емкостью (т.е. уменьшенной t-PA-активностью и увеличением PAI-1: Ag). У бухгалтеров выявлено повышение концентрации факторов VII, VIII и фибриногена, также как и АДФ-тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов, но не было различия в тесте ПВ и АЧТВ, в течение периода увеличения рабочей нагрузки относительно более спокойного периода [23]. У мужчин-корейцев с высокой нагрузкой на работе концентрация фактора VIII, но не VII была увеличена после учета курения, артериального давления и липидов. В обзоре Anthony W. et al. показано, что связь между неблагоприятной психосоциальной рабочей средой и повышенным фибриногеном является отчетливой [20].

В работе Mtejovic et al. проведено исследование воспалительных, коагуляционных и микрососудистых реакций при непрерывном 24-часовом рабочем дне у 13 здоровых врачей интенсивной терапии. Были оценены воспалительные маркеры (интерлейкин IL-2, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли- α , матриксная металлопротеиназа [ММР] -9 и адипонектин), молекулы адгезии (молекула клеточной адгезии сосудов-1 и молекула межклеточной адгезии-1 [ICAM-1]), параметры коагуляции (тромбин-антитромбин, фактор фон Виллебранда и тканевой фактор) и сублингвальная микроциркуляция в период до и после 24-часовой рабочей смены. 24-часовая рабочая нагрузка не повлияла на воспалительные маркеры и ICAM-1. Прямая визуализация микроциркуляции не выявила связанных с стрессом перфузионных аномалий. 24-часовая рабочая

смена у врачей отделения интенсивной терапии была связана со значительным повышением уровня тканевого фактора в плазме - с потенциально важным механизмом, связывающим большую рабочую нагрузку, гемостаз и атеросклероз. Долгосрочные последствия сменной работы требуют дальнейшей оценки [20].

Световой десинхроноз является компонентом рабочего стресса при сменной работе. Функционирование системы кровообращения имеет выраженные биологические ритмы, в связи с чем, световой десинхроноз может являться фактором риска развития кардиоваскулярной патологии [2, 4, 24]. Микроциркуляторное русло обеспечивает реализацию транспортной функции системы кровообращения [6, 7], на территории которой происходит транскапиллярный обмен, обеспечивающий трофику всех органов и тканей [5]. Значение системы гемостаза состоит в поддержании оптимальных свойств крови и в осуществлении процесса гемокоагуляции [21]. Поэтому значимыми патогенетическими звеньями развития сердечно-сосудистых заболеваний являются нарушения микроциркуляции и гемокоагуляции. Целью исследования Злобиной О.В. и др. стало изучение влияния светового десинхроноза на микроциркуляцию и гемокоагуляцию в эксперименте [4]. Световой десинхроноз у крыс-самцов моделировали путем изменения режима освещения в лаборатории. Животные опытных групп подвергались воздействию комбинации естественного и, в ночное время, искусственного освещения, создаваемого лампой дневного света мощностью 60 Вт в течение указанного времени. Микроциркуляцию исследовали методом ЛДФ с помощью анализатора «ЛАКК-ОП». Исследование гемостаза проводили с использованием клоттинговых методов с помощью автоматического коагулометра «Ceveron alpha». Было установлено, что развитие светового десинхроноза ассоциировано с возникновением и прогрессированием микроциркуляторных нарушений. Нарушения сосудистого компонента микроциркуляции проявляются повышением тонуса прекапиллярного звена, что сопровождается редукцией нутритивного кровотока. Изменения кровотока в микроциркуляторном русле сопровождается гиперкоагуляцией, наиболее выраженной на 21-е сутки эксперимента. Повышение активности коагуляционного звена гемостаза в сочетании с угнетением микроциркуляции под влиянием изменения режима освещения позволяют рассматривать световой десинхроноз в качестве фактора риска развития кардиоваскулярной патологии [4].

Таким образом, по мере увеличения, как продолжительности, так и интенсивности воздействия стрессора (вне зависимости от его природы) и десинхроноза сбалансированность в реакциях свертывающей и фибринолитической систем постепенно сменяется нарастающей гиперкоагуляцией, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности, вплоть до появления в кровотоке признаков тромбинемии и угрозы развития внутрисосудистого свертывания крови.

4. СПЕЦИФИКА РАБОТЫ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ

Специфика работы специалистов МЧС России определяется высокими нервно-психическими нагрузками и напряженностью профессиональной деятельности. Оно обуславливается большой мерой ответственности, при принятии решений по важнейшим вопросам деятельности, значимостью возможных ошибок, способностью принимать быстрые и правильные решения в неопределенной, изменяющейся обстановке и действовать нешаблонно, личная ответственность за принятые решения.

Ответственностью за жизни людей и сохранности материальных ценностей, стрессовые ситуации, ненормированный график работы, включающий продолжительный рабочий день или сменный график труда, недостаток отдыха [10, 15, 16].

Деятельность спасателя предъявляет высокие требования к психофизиологическим качествам личности, физической выносливости, высокой психической и эмоциональной устойчивости, включая выдержку и самообладание, комплекс психофизиологических качеств, характеризующих внимание, память, волевые качества, психомоторную реактивность и двигательные способности, функции зрительного и слухового анализаторов (Шойгу Ю.С., 2013; Бигунец В.Д., 2004) [18].

Сотрудникам МЧС России могут поступать задачи, требующие мгновенного решения, при непредсказуемом развитии техногенных и природных катастрофах [1, 11, 12].

Постоянная стрессовая нагрузка в таких профессиях обусловлена работой в условиях действия стрессогенных факторов и необходимостью постоянно поддерживать высокий уровень готовности к немедленным действиям в течение всей трудовой смены [8, 14].

Сменная работа является достаточно распространенным способом организации трудовой деятельности среди работников МЧС России. Ненормированный график работы (многочасовые смены, ночные дежурства и гибкий график работы) нарушает привычные биологические ритмы сна и бодрствования, характеризуется сокращением времени на отдых, необходимого для восстановления защитных сил организма от неблагоприятного воздействия условий труда, способствуют более быстрому развитию утомления [13].

Профессия спасателя входит в десятку самых опасных и рискованных профессий нашей страны. Прежде всего, это работа, требующая предельного напряжения физических и душевных сил. Кроме того, она весьма опасна (Пуховский Н. Н., 2000; Шойгу С. К. и др., 2002; Алексанин С.С. и др., 2007). Труд спасателя характеризуется высокой степенью опасности и ответственности, большим творческим компонентом и малой степенью алгоритмизации, многообразным воздействием вредных факторов среды и их неритмичностью, внезапными выездами в командировки на неопределенное время. Кроме того, спасатели зачастую приступают к работе на фоне десинхроноза, обусловленного

длительным перелетом, непривычными климатогеографическими условиями, к которым они не успевают акклиматизироваться [18].

Проведение спасательных операций на воде и на суше, в горах и под землей, на развалинах жилых и промышленных сооружений проводится в малых временных промежутках. Дополнительные психологические трудности в работе спасателей связаны с непродуктивным ожиданием доставки к очагу ЧС, неполной и противоречивой информацией об обстановке, в которой придется действовать, дефицитом времени и средств, отсутствием адекватных условий для сна и отдыха. Сильное психологическое действие оказывает вид раненых и погибших, невозможность оказания им помощи, ранения и гибель товарищей по работе, непредсказуемость и неуправляемость обстановки [18].

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Обследование сотрудников МЧС проводилось во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. В период с марта по ноябрь 2018 г. обследовано 37 сотрудников МЧС России (13 женщин, 24 мужчин) в возрасте от 32 до 58 лет (средний возраст $42,0 \pm 6,8$ лет). Только 3 из 37 обследованных были старше 50 лет. 13 сотрудников имели дневную работу с увеличением продолжительности рабочего дня и рабочей недели, 13 сотрудников работали по сменному графику и 11 сотрудников имели ненормированную работу, которая формально считалась дневной, но сочеталась с регулярными звонками или выездами в ночные часы.

5.1. Методики психологического тестирования

Всем пациентам проведено тестирование когнитивной и эмоциональной сферы, анкетирование на исследование нарушений сна и характера работы.

Методы исследования когнитивной сферы:

Набор нейропсихологических методик должен быть достаточно простым и в то же время достаточно чувствительным к относительно небольшим по выраженности когнитивным расстройствам. К таким методикам относится Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA - Z. Nasreddine и соавт., 2004, перевод О.В. Посохина и А.Ю. Смирнова), исследование речевой активности, счет по Крепелину и определение объема внимания [3].

С помощью MoCA теста можно оценить регуляторные и зрительно-пространственные функции, память (5 слов), внимание (повтор цифр в прямом и обратном порядке, серийное вычитание), мышление (определение общего между словами), речь, ориентацию во времени и месте [3].

Тест на речевую активность (семантически и фонетически опосредованные ассоциации). Испытуемому предлагается за 1 минуту назвать как можно больше растений или животных (семантически опосредованные ассоциации). В норме за

1 минуту большинство лиц со средним и высшим образованием называют от 15 до 22 растений или животных. Называние менее 12 семантически опосредуемых ассоциаций свидетельствует о когнитивной дисфункции. Тест на семантическую речевую активность следует дополнить тестом на фонетическую речевую активность, в ходе которого испытуемым предлагается за 1 минуту назвать как можно больше слов, начинающихся на определенную букву, например «к». В норме за 1 мин большинство лиц со средним и высшим образованием называют 12-16 слов. Название менее 9 фонетически опосредуемых ассоциаций свидетельствует о выраженной когнитивной дисфункции. Если снижение числа семантически опосредуемых ассоциаций (растений, животных и т.д.) - один из наиболее ранних признаков дисфункции височно-лимбических систем, что наблюдается, например, при БА, то снижение количества фонетически опосредуемых ассоциаций при относительной сохранности семантической речевой активности характерно для подкорково-лобной дисфункции (например, при цереброваскулярной патологии) [3].

С помощью *таблицы по Крепелину* можно определить работоспособность, психомоторный темп, устойчивость, концентрацию, переключаемость внимания, наличие истощаемости. Для определения этих данных необходимо складывать цифры, расположенные друг под другом, 8 рядов. На каждую строку дается 20 секунд.

Психомоторный темп (ПТ) рассчитывается как среднее арифметическое количества всех решенных примеров (в норме 12-15 сложений). Для определения коэффициента работоспособности (КР) подсчитывается количество сложений в каждой строке, затем делят сумму всех решенных примеров с 5 по 8 строки на сумму всех решенных примеров с 1 по 4 строки (норма 0,8-1,0). При КР < 0,8 – истощаемость внимания. Концентрация внимания считается сохранной при количестве ошибок менее 4 (Приложение 1).

Объем внимания (по Векслеру) определяется как способность повторить цифры в прямом и обратном направлении. Нормой считается способность повторить 5 и более цифр.

Наличие эмоциональных нарушений выявляли с помощью теста Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Данная шкала разработана А.Зигмандом и Р. Снейсом. Адаптирована к отечественной практике М.Ю. Дробышевым. Методика предназначена для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги. Шкала составлена из 14 утверждений, разделенных на две подшкалы тревоги и депрессии. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствующие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации учитывается суммарный показатель по каждой шкале.

Исследование нарушений сна проводили с помощью Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI) и разработанной нами анкеты для исследования характера работы.

Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (PSQI) охватывает вопросы, касающиеся сна пациента в течение прошедшего месяца (перевод: Е.А. Семенова, К.В. Даниленко, 2009 г.).

При исследовании *характера работы* сотрудников МЧС России мы учитывали график работы (ежедневный, сменный), ночные выезды, ночные звонки, прием лекарственных препаратов.

5.2. Ультразвуковая диагностика в оценке цереброваскулярных заболеваний

Оценку экстра- и интракраниального кровотока проводили на УЗ-сканере «ALPIO -300» фирмы Toshiba. Диагностику атеросклеротического (АС) поражения брахиоцефальных артерий проводили с соблюдением методических условий Маннгеймского консенсуса (Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011)). Оценивали толщину комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и степень стенозирования просвета сонных артерий.

Наиболее чувствительными показателями нарушения церебральной гемодинамики являются показатели цереброваскулярной реактивности. Показателем реактивности мозговых сосудов является их способность изменять свой диаметр в ответ на изменения условий внешней и внутренней среды. Для определения количественных характеристик ауторегуляции исследовали изменения кровотока при воздействии функциональных проб, вызывающих вазодилататорную или вазоконстрикторную реакцию.

Выраженность вазодилататорной реакции оценивали по изменению ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) в тесте с задержкой дыхания с расчетом коэффициента реактивности (Кр+). Для оценки вазоконстрикторного резерва оценивали изменение ЛСК в средней мозговой артерии в пробе с гипервентиляцией с расчетом коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку (Кр-).

5.3. Магнитно-резонансная томография в оценке цереброваскулярных заболеваний

Для верификации сосудистого поражения головного мозга всем пациентам выполняли МРТ головного мозга на аппарате «Magnetom Verio» фирмы «Siemens» с напряженностью магнитного поля 3 Тесла.

Важнейшими морфологическими признаками хронического сосудистого поражения головного мозга, выявляемыми с помощью стандартных импульсных последовательностей при МРТ являются:

– наличие заместительной внутренней и наружной гидроцефалии, свидетельствующей о кортикальной атрофии, и атрофии глубинных структур мозга;

– полиморфное микроочаговое поражение белого вещества мозга дистрофического и дисциркуляторного характера (очаги глиоза и лакунарные кисты);

– диффузное двустороннее поражение перивентрикулярного вещества – лейкоареоз

Стандартное обследование проходило с использованием T1 и T2 ВИ в трех плоскостях и тяжело-взвешенных по T2 в аксиальной плоскости (TIRM), на которых определяли наличие и количество очагов сосудистого генеза и их размеры. К сосудистым очагам относили очаги глиоза, характеризующиеся гиперинтенсивными на T2 и TIRM изображениями очагами в субкортикальных, перивентрикулярных и глубоких отделах полушарий, от 3 до 10 мм в диаметре на аксиальных срезах и содержащие жидкость полости (лакуны), окруженные гиперденсным кольцом. Степень внутренней и наружной гидроцефалии оценивали по ширины третьего и четвертого желудочков и индексу передних рогов (соотношение расстояния между передними рогами и бипариетальным размером).

5.4. Лабораторные методы исследования

Программа лабораторного обследования сотрудников МЧС была составлена с учетом известных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний и включала оценку состояния липидного обмена, системы гемостаза, маркеры метаболического синдрома, суточные колебания экскреции мелатонина. Все исследования были выполнены в отделе лабораторной диагностики ВЦЭРМ на анализаторах: биохимическом «UniCel DxС600» (Beckman Coulter, США), гемокоагуляции «ACL TOP 500» (Instrumentation Laboratory, Италия), цитофлюориметре «FC 500» (Beckman Coulter, США). Были использованы реактивы фирм производителей оборудования. Качество исследований обеспечивалось проведением внутреннего и внешнего контроля качества лабораторных исследований.

Изменение представлений о стадиях гемостаза и тромбоза, а также о ролях отдельных реакций в этих процессах, неминуемо влечет за собой необходимость радикального пересмотра диагностических и терапевтических методов, которые используют в клинической практике. В настоящий момент создаются и испытываются улучшенные варианты классических тестов гемостаза, а также ряд полностью оригинальных подходов.

В последнее десятилетие появились обширные экспериментальные данные, указывающие на необходимость радикального пересмотра процессов, происходящих при гемостазе и тромбозе. Это касается как клеточного, так и тромбоцитарного звена гемостаза. Учет пространственной неоднородности при формировании тромба, развитие новых методов интравивальной микроскопии и моделей свертывания крови приводит к тому, что роли отдельных реакций радикально меняются, равно как и вся динамика процессов. Это открывает дорогу для создания новых лекарственных препаратов и методов диагностики для тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводили с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «BIOLA -230LA» по методу Born G.V.R. Анализ динамики показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой программы. По кривой светопропускания исследовали спонтанную агрегацию тромбоцитов, а также агрегацию тромбоцитов с индукторами агрегации – коллагеном и АДФ в концентрации 5,0, 2,5, 1,25 и 0,6 мкМ фирма «Технология-стандарт» Новосибирск, Россия.

Важной особенностью тромбоцита является способность к активации – быстрому и необратимому переходу в новое состояние. Стимулом активации может служить любое возмущение окружающей среды, вплоть до простого механического напряжения. В нормальном состоянии мембрана тромбоцита не поддерживает реакций свертывания, отрицательно заряженные фосфолипиды сосредоточены на внутреннем слое мембраны, а фосфотидилхолин внешнего слоя связывает факторы крови гораздо хуже, не смотря на то, что некоторые из них могут связываться и с неактивированными тромбоцитами и это не приводит к формированию активных ферментативных комплексов.

Активация тромбоцитов – важный этап нормального гемостаза, при котором тромбоциты проявляют способность к адгезии и агрегации, что лежит в основе формирования тромбоцитарной пробки в месте повреждения. Кроме того, при активации имеет место экспозиция и/или конформационное изменение многих трансмембранных белков внешнего слоя мембраны, и они приобретают способность специфически связывать факторы свертывания, ускоряя реакции с их участием.

Тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов, таким образом, способствуя началу и прогрессированию атеросклероза и отрицательно влияя на стабильность атеросклеротической бляшки.

Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза:

- определение агрегации тромбоцитов с АДФ.
- определение агрегации тромбоцитов с коллагеном.
- определение агрегации тромбоцитов с адреналином.

При анализе агрегатограмм обращают внимание на общий характер агрегации (одноволновая, двухволновая; полная, неполная; обратимая, необратимая), разницу между оптической плотностью плазмы до начала агрегации и после достижения максимальной агрегации (характеризует интенсивность агрегации), а также уменьшение оптической плотности плазмы за первую минуту агрегации или угол наклона кривой на этапе бурной агрегации (характеризует скорость агрегации). Важно отметить, что появление двухволновой агрегации при стимуляции АДФ и адреналином в концентрациях, вызывающих в норме обратимую агрегацию (обычно 1–5 мкмоль), указывает на повышение чувствительности тромбоцитов к этим индукторам, а развитие одноволновой неполной (а часто и обратимой) агрегации при стимуляции ими в концентрациях 10 мкмоль и больше — на нарушение реакции высвобождения тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов с АДФ.

После добавления агреганта на кривой появляются осцилляции за счёт изменения формы тромбоцитов. Осцилляции уменьшаются по амплитуде, уменьшается оптическая плотность. Тромбоциты соединяются в агрегаты и кривая отклоняется вверх (первичная волна). Когда подъём переходит в «плато», то происходит реакция высвобождения, и кривая ещё больше поднимается вверх (вторичная волна).

При воздействии малых доз АДФ на агрегатограмме регистрируют двойную волну агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавленного экзогенного АДФ, а вторая фаза (вторичная волна агрегации) — за счёт реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном

Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы. В зависимости от используемого реагента продолжительность той фазы может составлять 5–7 мин. После завершения этого периода в тромбоцитах происходят процессы, приводящие к образованию вторичных посредников, вследствие чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана А₂, что сопровождается резким усилением межтромбоцитарного взаимодействия.

Интегральный потенциал свертывающей системы крови оценивали глобальным тестом гемостаза методом тромбодинамики - определение качественной и количественной оценки состояния плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка с помощью диагностической лабораторной системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» стандартными реагентами (ООО «Гемакор» Москва, Россия). Для оценки полученных результатов использовали референтные интервалы, разработанные в нашей лаборатории.

Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. В основе метода лежит представление о том, что в живом организме свертывание происходит локально, в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих молекулы тканевого фактора.

Предварительно подготовленные образцы плазмы крови помещаются в каналы специальной измерительной кюветы, в которую вводится вставка-активатор с нанесенным покрытием, содержащим тканевой фактор, это имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда. Как только плазма соприкасается с тканевым фактором, запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Процесс возникновения и роста сгустка регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течении 30

минут. Полученная серия фотоизображений показывает, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени.

Кроме роста основного сгустка от вставки-активатора может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объеме плазмы крови, не контактирующей с активирующей поверхностью вставки.

Основными параметрами тромбодинамики являются:

Tlag (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.

V (мкм/мин) - скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается на 5 минутном интервале, предшествующим началу образования спонтанных сгустков. Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина. Чувствителен к концентрации микровезикул.

Tsp (мин) - время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующей со вставкой –активатором. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Дополнительные параметры тромбодинамики:

Vi (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2-6 минут после начала роста сгустка. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию внешнего и внутреннего пути свертывания.

Vst (мкм/мин) - стационарная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков совпадает со скоростью V. При интенсивном образовании спонтанных сгустков не рассчитывается. Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина. Чувствителен к концентрации микровезикул.

CS (мкм) - размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта плазмы со вставкой-активатором. Интегральная характеристика работы плазменного звена свертывания.

D (усл.ед.) - плотность сгустка. Оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком, пропорционален плотности фибриновой сети. Характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII.

Исследование тромбодинамики проводили на образцах свежей цитратной, свободной от тромбоцитов плазме, полученной в результате центрифугирования в два этапа:

1 - центрифугирование первичной пробирки при 1600g в течении 15 минут

2 - центрифугирование плазмы свободной от тромбоцитов при 10000g в течении 5 минут.

Исследования проводили не позднее 3 часов после получения плазмы.

Показатели системы гемостаза определяли на автоматическом анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, Италия) с использованием стандартных наборов: плазминогена, ингибитора плазмина, фактора VIII.

Фактор VIII относится не к ферментативным факторам свертывания, одновременно является белком острой фазы воспаления, т.е. его концентрация растет при любом воспалительном процессе. Фактор VIII легко разрушают ферменты плазмы, поэтому в кровяном русле он циркулирует с фактором Виллебранда, при контакте с отрицательно заряженной поверхностью фосфолипидов (при нарушении целостности эндотелия) фактор VIII высвобождается от переносчика и под влиянием тромбина переходит в активную форму. Активность фактора определяется в модифицированном тесте АЧТВ. Плазма пациента разводится и добавляется плазма, дефицитная по фактору VIII, время свертывания становится удлиненным, коррекция времени АЧТВ пропорциональна концентрации фактора в плазме.

В процессе формирования гемостатической пробки активизируются механизмы, направленные на ограничение роста сгустка, постепенное растворение тромба и создание условий для нормального кровообращения. Осуществляется эта функция благодаря системе фибринолиза, которая, так же как и система свертывания является многокомпонентной протеолитической системой, в состав которой входят активаторы, ингибиторы и конечный фермент.

Плазминоген – неактивный предшественник плазмина, основного компонента фибринолитической системы. Снижение уровня плазминогена ассоциировано с возникновением венозных тромбозов. Плазма пациентов, содержащая плазминоген, инкубируется со стрептокиназным реагентом в присутствии фибриногена. Избыток стрептокиназы активирует плазминоген. Комплекс активного плазминогена со стрептокиназой расщепляет хромогенный субстрат, высвобождая паранитроанилин. Поглощение света прямо пропорционально уровню плазминоген в тестируемом образце.

Ингибитор плазмина (альфа-2-антиплазмин) – главный быстродействующий ингибитор фибринолитической системы. В физиологических условиях быстро инактивирует плазмин, образуя неактивные комплексы, имеет высокое сродство к плазмину, взаимодействует с ним, удаляя свободный плазмин из системы циркуляции. Плазма пациента, содержащая ингибитор плазмина, инкубируется с реагентом плазмина в присутствии метиламина. Остаточная активность плазмина измеряется по расщеплению хромогенного субстрата с высвобождением паранитроанилина. Поглощение света обратно пропорционально уровню ингибитора плазмина в тестируемом образце.

Тест XII-а зависимый фибринолиз является базовым методом и предназначен для исследования системы фибринолиза, позволяющий оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов активации плазминогена,

образования плазмина и лизиса фибринового сгустка. Тест основан на измерении полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови при осаждении в кислой среде и содержащей факторы свертывания и фибринолиза. Из плазмы выделяют эуглобулиновую фракцию, содержащую пламиноген, фибриноген, факторы свертывания и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении к этой фракции хлористого кальция образуется сгусток фибрина, который затем лизируется плазмином. Реакция активируется фактором XII-а. время от момента образования сгустка до его растворения выражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови.

Для определения активности XII-а активного использовались реагенты НПО «Ренам».

Лабораторную оценку десинхроноза проводили на основании анализа суточной динамики секреции мелатонина. Ритм секреции мелатонина эпифизом носит четко выраженный циркадианный характер. Уровень указанного гормона в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в середине ночи (в 2–3 часа), затем прогрессивно уменьшается к утру. В дневное время секреция мелатонина остается на очень низком уровне. Циркадианный ритм выработки мелатонина эпифизом задается супрахиазматическим ядром таламуса (СХЯ) в зависимости от уровня освещенности. Нарушение циркадианного ритма синтеза мелатонина приводит к развитию десинхроноза, который проявляется в рассогласовании суточных ритмов в работе различных функциональных систем и развитию целого ряда заболеваний.

В настоящее время в клинической лабораторной диагностике существуют методы с аналитическими характеристиками, позволяющими определять как содержания мелатонина в плазме и слюне, так и его производного 6-оксиМТ в моче. Вследствие выраженных почасовых колебаний уровня мелатонина в крови и быстром распаде мелатонина (период полувыведения не более 50 минут), объективная оценка содержания мелатонина возможна только при постановке катетера и многократном в течение суток заборе крови, что не может быть рекомендовано для широкого применения в клинической практике. В связи с этим наиболее широко в настоящее время применяется оценка содержания основного метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина в моче. В нашем исследовании Экскрецию 6-СОМТ оценивали в 3 порциях мочи - дневная (8⁰⁰-18⁰⁰ ч), вечерняя (18⁰⁰-23⁰⁰ ч), ночная (23⁰⁰-8⁰⁰ ч), методом твердофазного иммуноферментного анализа («Buhlmann», Швейцария).

6. ОСОБЕННОСТИ ХАРАКТЕРА ТРУДА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ СО СМЕННЫМ ХАРАКТЕРОМ ТРУДА

6.1. Оценка характера труда

Обследование проводилось 37 сотрудникам МЧС России из различных регионов нашей страны (из Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Краснодара, Самары, Вологодской области и др.). Стаж работы у них варьировал от 1 года до 24 лет (средний стаж составил $12 \pm 6,9$ лет).

По результатам опросников, сменный характер труда (по таблице) отмечался у 14 (35 %) обследуемых нами сотрудников МЧС России. У большей части (26 человек или 65 %) специалистов работа была дневная (по таблице), однако продолжительность рабочего дня у (24) 92 % работников составляла более 8 часов, и количество выходных дней не соответствовало нормативным данным у (20) 77 % опрошенных сотрудников МЧС. Ночные выезды и ночные звонки, при дневном графике труда отмечали (20) 77 % и (22) 85 % специалистов МЧС соответственно (рис. 1).

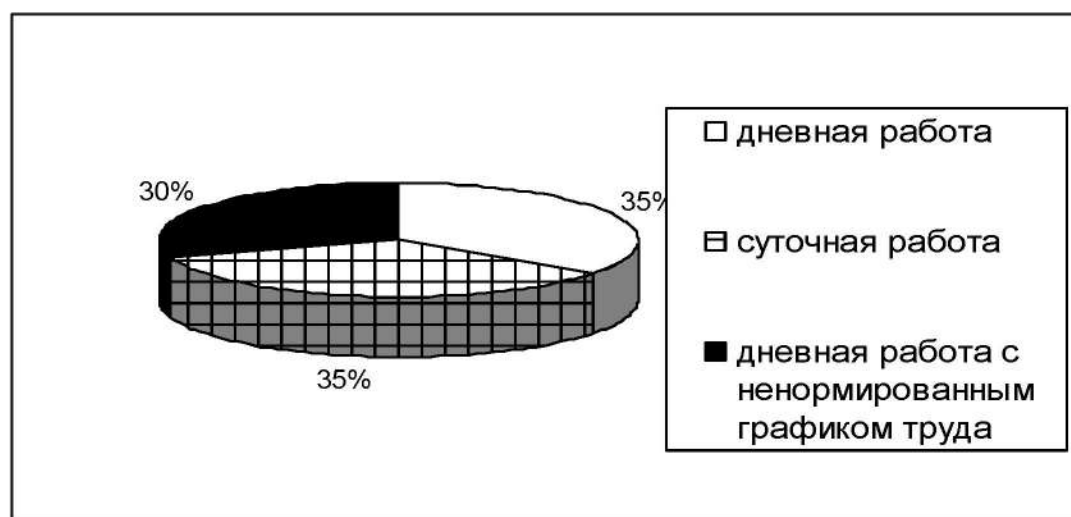


Рис. 1. Распространенность характера труда в группе сотрудников МЧС России (n=37)

Нарушение трудового графика при одновременной нагрузке временем, ненормированным графиком работы, ночными звонками и выездами, непредсказуемостью, где необходимо было моментально включаться в работу, отмечалось у 12 (46 %) сотрудников МЧС России. У двоих (10 %) обследуемых специалистов дневная работа переходила в суточную (до 4-7 суток) из-за отсутствия подготовленного персонала, отдаленности объектов, низкой заработной платы (табл. 1).

**Нарушение трудового графика у сотрудников МЧС России
при дневной работе (n=26)**

Трудовые нарушения	Количество человек	%
Увеличение продолжительности дня	24	92
Уменьшение количества выходных дней	20	77
Ночные выезды	20	77
Ночные звонки	22	85
Все нарушения одновременно	12	46

Часть сотрудников МЧС России (40%) отмечают изменения характера работы за последние 5-6 лет. В основном эти изменения труда проявляются увеличением рабочей недели (у 6 человек - 15 %), продолжительностью рабочего дня (у 8 человек или 20 %), сокращением выходных дней при суточной работе (у 4 сотрудников МЧС - 10 %), увеличением нагрузки из-за сокращения персонала в 2-3 раза (у 16 специалистов или 40 %). В некоторых регионах отмечают изменение суточного графика труда (у 1 сотрудника МЧС, что составляет 3 %) с переносом начала смены с утренних часов на вечерние (рабочие сутки с 17 до 17 час), что значительно сказывалось на общем самочувствии, внимании.

Сокращение, в основном, коснулось специалистов в возрасте от 45 лет, с большим накопленным опытом и знанием своего дела, готовых в экстремальных условиях принять быстро взвешенное решение.

Практически у всех сотрудников МЧС России наблюдается усталость, признаки повышенной тревожности на фоне увеличения нагрузок и предстоящего очередного сокращения штата.

6.2. Характеристика когнитивной и эмоциональной сферы

Всем сотрудникам МЧС России, проходившим обследование по программе профилактики гиперкоагуляционных нарушений и цереброваскулярных заболеваний, проводили исследование когнитивной и эмоциональной сферы.

Исследование когнитивной сферы проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА), теста Крепелина, теста 5 слов, речевой активности (фонетической и семантической).

Большинство (35 человек – 94 %) специалистов МЧС России характеризуются сохранными когнитивными функциями. Снижение когнитивных функций (легкое и умеренное) наблюдалось только у 2 (6 %) сотрудников МЧС России, после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Для достоверной оценки когнитивных функций у

сотрудников МЧС России со сменным графиком работы мы исключили троих пациентов с ОНМК (табл. 2.).

Таблица 2

Характеристика когнитивных способностей
у специалистов МЧС России (M ± SD)

Наименование тестов и их показателей (баллы)	Специалисты МЧС России (n=34)	Норма
МОСА	28,7 ± 1,0	26 - 30
Объем внимания	6,3 ± 1,0	5 - 7
Концентрация внимания	2,9 ± 4,7	0 - 4
Психомоторный темп	13,5 ± 4,1	12 - 15
Память слухоречевая без подсказки	4,4 ± 0,7	5
Фонетическая активность	15,5 ± 4,3	12 - 16
Семантическая активность	19,56 ± 7,2	15 - 22

У всех обследованных специалистов зарегистрирован средний и высокий объем внимания (у 28 - (82 %) и у 6 (18 %) соответственно).

По сравнению с нормативными показателями выявлено снижение слухоречевой памяти без подсказки у 16 (47 %) и снижение концентрации внимания у 4 (11 %) сотрудников МЧС России. Семантическая подсказка после интерферирующей деятельности полностью компенсирует снижение слухоречевой памяти у сотрудников МЧС России.

Психомоторный темп у 16 (47 %) сотрудников МЧС России снижен, у 18 (53 %) – выявлен средний и высокий темп деятельности (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика психомоторного темпа деятельности
у специалистов МЧС России (n=34)

Психомоторный темп деятельности	Специалисты МЧС России (n=34)	%
Высокий	12	35
Средний	6	17
Низкий	16	47

У большинства (59 % и 65 %) сотрудников МЧС России выявлен средний уровень речевой активности (фонетической и семантической соответственно), однако выявлена и сниженная речевая активность (у 10 и 4) (табл. 4).

Характеристика речевой активности
у сотрудников МЧС России со сменным графиком труда

Речевая активность		Сотрудники МЧС России (n=34)	%
Фонетическая	высокая	4	11
	средняя	20	59
	низкая	10	30
Семантическая	высокая	8	24
	средняя	22	65
	низкая	4	11

Изучая эмоциональную сферу, всем сотрудникам МЧС России проводили исследование на наличие тревоги и депрессии. В данной группе эмоциональный фон практически не нарушен (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика эмоционально-волевой сферы в группе сотрудников МЧС со сменным графиком труда ($M \pm sd$)

Эмоциональная сфера	Среднее значение	Значение нормы
Тревожность (баллы)	$5,1 \pm 3,5$	< 8
Депрессия (баллы)	$3,5 \pm 3,2$	< 8

Тревожность повышена у 25 % (10) пациентов, проявляющаяся начальной симптоматикой. Признаки депрессивного состояния имеются у 10 % (4) сотрудников МЧС России, субклинически выраженные (рис. 2).

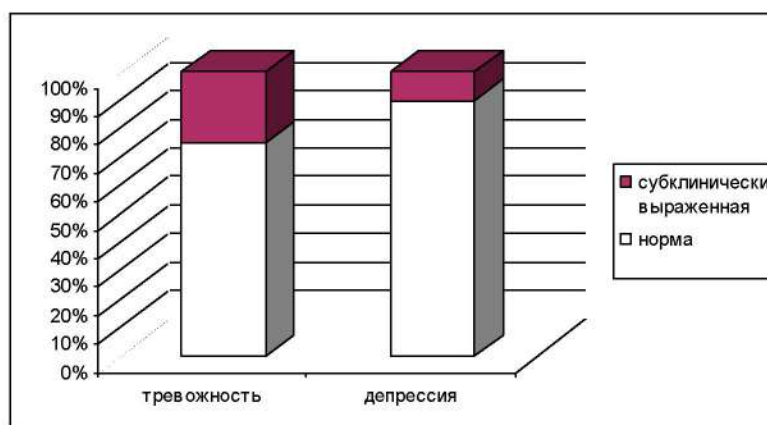


Рис. 2. Распространенность эмоционально-волевых нарушений у сотрудников МЧС России со сменным графиком труда

6.3. Клиническая характеристика обследованной группы

Углубленное обследование с целью выявления факторов риска развития сосудистых заболеваний головного мозга прошли 37 сотрудников МЧС проходивших лечение на отделение неврологии. Основной причиной госпитализации 32 сотрудников МЧС был болевой синдром в области спины. Причиной болевого синдрома во всех случаях было дегенеративно-дистрофическое поражение позвоночника с мышечно-тоническим синдромом и/или радикулопатией. Распространенность ГБ в этой группе составила 44%, при этом большинство пациентов не принимало регулярно гипотензивную терапию. Наличие АС диагностировано только у 1 пациента этой группы. В 5 случаях причиной госпитализации были цереброваскулярные заболевания: 2 пациента были госпитализированы с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия на фоне гипертонической болезни и 3 сотрудника МЧС с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения. У 1 пациента диагностирован геморрагический инсульт, который развился на фоне не леченной артериальной гипертензии с высокими цифрами артериального давления. В 2 случаях был диагностирован ишемический инсульт с тромбозом интракраниальных артерий вертебрально-базилярной системы. Ишемический инсульт в стволе головного мозга развился у женщины 43 лет с отсутствием сосудистых факторов риска и выраженным нарушением гемостаза. Во втором случае ишемический инсульт в мозжечке развился у мужчины 58 лет, на фоне ГБ, гемодинамически незначимого стеноза ВСА, выраженной гиперкоагуляции и стрессовой ситуации на работе.

Таким образом, наличие цереброваскулярного заболевания диагностировано только в 5 (14%) случаях. Наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий выявлено в 3(8%). В тоже время обращает на себя внимание высокая распространенность артериальной гипертензии (у 18 из 37) в сочетании с отсутствием адекватного лечения ГБ в большинстве случаев.

6.4. Результаты ультразвуковой диагностики церебрального кровотока



Рис. 3. Оценка толщины КИМ в ОСА

Толщины комплекса интима медиа ОСА у всех пациентов была в пределах нормальных значений (менее 1,0мм), составила в среднем $0,6 \pm 0,09$ мм с индивидуальными колебаниями от 0,5 до 0,8мм (Рис. 3).

Атеросклероз с наличием бляшек во ВСА диагностирован у 5 из 37 (13%) обследованных. Во всех случаях выявлены плоские гемодинамически незначимые бляшки со стенозированием просвета сосуда до 25%.

Оценка цереброваскулярной реактивности выявила ее нарушение только у 2 пациентов с ишемическим инсультом. В остальных случаях вазодилататорный и вазоконстрикторный резервы были в норме, с индивидуальными колебаниями для Кр+ от 1,3 до 1,43, для Кр- от 0,3 до 0,46 .

У пациентки с ишемическим инсультом было зарегистрировано значительное увеличение линейной скорости кровотока по всем интракраниальным артериям (СМА, ПМА, ПА, ОА), что отражало развитие генерализованного спазма. Нормализация кровотока выявлена через 14 дней от начала инсульта на фоне постоянного приема нимотопа. Применение УЗ диагностики позволило диагностировать синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, как причину развития инсульта (Рис. 4).

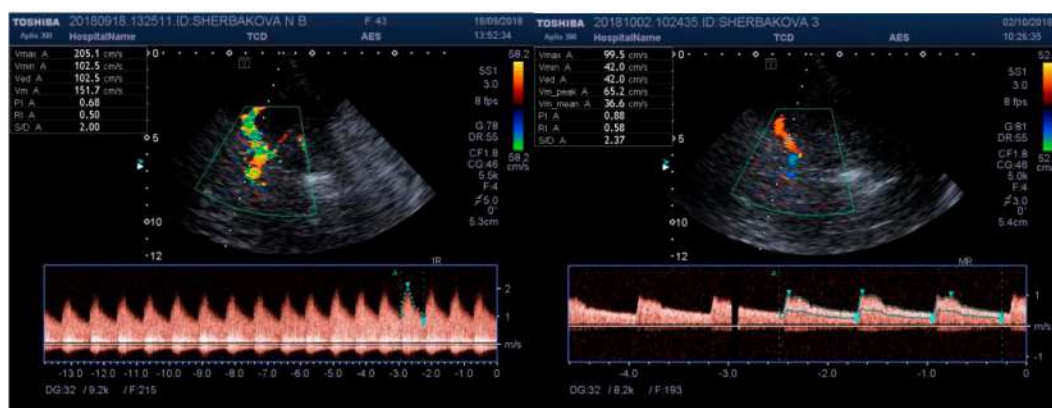


Рис. 4. А - увеличение линейной скорости кровотока в СМА, свидетельствующее о спазме. Б – нормализация кровотока через 2 недели от начала инсульта

Таким образом, в целом по группе показатели церебральной гемодинамики были в норме у большинства пациентов. Распространенность гемодинамически незначимого атеросклероза составила 13 %, что не превышает его распространенность в популяции данной возрастной категории.

Наличие нарушений церебрального кровотока и цереброваскулярной реактивности было выявлено только у пациентов с ишемическим инсультом.

6.5. Результаты оценки МРТ головного мозга

По данным МРТ головного мозга у 3 пациентов выявлено очаговое сосудистое поражение головного мозга: наличие геморрагического очага в подкорковой области правого полушария, наличие ишемического очага в мозжечке и наличие ишемического очага в стволе головного мозга.

Нейровизуализационная картина поражения головного мозга во всех случаях соответствовала клиническим проявлениям острого нарушения мозгового кровообращения.

У 18 пациентов были выявлены единичные (1-2), мелкие очаги глиоза в подкорковом белом веществе. Ширина 3 желудочка и индекс передних рогов во всех случаях были в норме. Признаков перивентрикулярного лейкоареоза выявлено не было.

Таким образом, у 3 пациентов диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения. У остальных 34 пациентов данные МРТ свидетельствуют об отсутствии острого и хронического сосудистого повреждения головного мозга.

6.6. Оценка лабораторных методов исследования

Оценку десинхроноза проводили на основании анализа суточной экскреции мелатонина и соотношению вечернего и утреннего кортизола. Суточная экскреция мелатонина только у 6 пациентов из 26 была ниже 20 мкг, что составило 23,1 %. При этом ночная и вечерняя экскреция мелатонина у всех обследованных лиц была в пределах референтного интервала. Однако сниженная доля ночного мелатонина в суточной экскреции была выявлена у 53,8 % пациентов, у 14 из 26, а увеличение процента вечернего мелатонина от суточной экскреции наблюдалась у 8 пациентов. Нарушение суточной динамики синтеза мелатонина даже при нормальном общем его количестве отражает наличие десинхроноза, что может реализовываться в нарушении регуляции обмена и цикла сон-бодрствование. Также более чем у 40 % пациентов была выявлена повышенная продукция кортизола в вечернее время, которая составила более 30 % от утренней, что также рассматривается как проявление десинхроноза.

Полученные данные указывают на высокое распространение признаков десинхроноза в исследуемой группе, однако четкой связи выраженности десинхроноза с характером работы на данном этапе исследования выявлено не было в связи с небольшой выборкой.

Всем пациентам была проведена комплексная оценка системы гемостаза. Не было выявлено нарушений функции тромбоцитов по результатам оценки агрегации тромбоцитов с различными индукторами. Оценка плазменного гемостаза показала наличие признаков гиперкоагуляции в 62, 5 % случаев (у 20 из 32 пациентов) с увеличением скорости образования сгустков и формированием спонтанных сгустков в тесте тромбодинамики и возрастанием активности фактора свертывания VIII. Признаки гиперкоагуляционного синдрома достоверно чаще наблюдались в группе пациентов со сменным характером труда и с гипертонической болезнью (табл. 6). Для группы пациентов с ненормированным режимом труда было характерно сочетание повышенных уровней СРБhs и FVIII, что свидетельствует о воспалительном повреждении эндотелия и риске развития гиперкоагуляционного синдрома.

Показатели системы гемостаза у сотрудников МЧС России с различным режимом труда (Ме [Q25; Q75])

Показатели (референтный интервал)	Группы сотрудников МЧС		
	1	2	3
F VIII, % (50-150)	127,5 [117,0; 145,0]	179,5 [132,0; 120,0]*	168,0 [163,0; 170,0]*
V, мкм/мин (< 35)	35,9 [30,2; 39,0]	53,4 [51,3; 58,2]*	38,3 [33,1; 40,9]
TSP, мин. (> 30)	33,0 [32,0; 34,0]	20,6 [19,0; 25,0]*	31,5 [23,6; 35,0]
Агрегация тромбоцитов:			
Спонтанная (1,0-1,5)	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,3]
АДФ 1,25 мкмоль (2,5-9,2)	7,0 [5,5; 8,2]	7,9 [4,9; 8,1]	7,0 [3,9; 8,3]
С-реактивный белок hs, мг/л (< 2,0)	1,9 [1,4; 2,0]	2,3 [0,8; 4,6]	3,4 [0,8; 6,3]*

Примечание: V – скорость роста сгустка; TSP – время образования спонтанных сгустков; 1 – группа с дневным режимом работы; 2 – группа со сменным характером труда; 3 – группа с ненормированным режимом труда; * - P < 0,05 по сравнению с 1-ой группой.

7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ СО СМЕННЫМ ХАРАКТЕРОМ ТРУДА

Оценка состояния здоровья сотрудников МЧС молодого и среднего возраста выявила наличие высокой распространенности недиагностированной ранее артериальной гипертензии (49 %), с отсутствием постоянной гипотензивной терапии и отсутствием жалоб на самочувствие при повышении артериального давления. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения диспансерного наблюдения за артериальным давлением у всех сотрудников МЧС со сменным характером труда.

Все обследованные сотрудники МЧС, вне зависимости от характера труда характеризовались отсутствием когнитивных и эмоционально-волевых нарушений. В тоже время у 47% обследованных выявлено снижение слухоречевой памяти и психомоторного темпа, что может быть проявлением астении и снижения функциональной активности центральной нервной системы. Использование *таблиц по Крепелину* и теста 5 слов можно рекомендовать в качестве скрининговых методик для оценки работоспособности, психомоторного темпа, устойчивости, концентрации и переключаемости внимания, наличия истощаемости и снижения слухоречевой памяти.

Оценка суточной динамики синтеза мелатонина и кортизола выявила широкое распространение уменьшения доли ночного мелатонина (у 54 %) и увеличение доли вечернего кортизола (у 40 %). Полученные данные указывают на высокое распространение признаков десинхроноза в исследуемой группе, однако четкой связи выраженности десинхроноза с характером работы на данном этапе исследования выявлено не было в связи с небольшой выборкой.

Необходимы дальнейшие исследования для формирования конкретных рекомендаций по диагностике десинхроноза. В качестве скринингового теста оценки десинхроноза можно рекомендовать оценку соотношения вечернего и дневного кортизола.

Комплексная оценка системы гемостаза показала отсутствие значимых изменений тромбоцитарного гемостаза по результатам оценки агрегации тромбоцитов при значительной активации плазменного гемостаза по данным теста тромбодинамики. Для группы пациентов с ненормированным режимом труда было характерно сочетание повышенных уровней СРБhs и FVIII, что свидетельствует о воспалительном повреждении эндотелия и риске развития гиперкоагуляционного синдрома. Наиболее выраженные нарушения гемостаза были зафиксированы в группе пациентов со сменным характером труда в сочетании с высоким психо-социальным стрессом. Эти изменения проявлялись в достоверном увеличении скорости образования сгустков и формированием спонтанных сгустков в тесте тромбодинамики и возрастанием активности фактора свертывания VIII. Эти изменения были также ассоциированы с наличием артериальной гипертензии. Эти данные позволяют рекомендовать проведение скрининговых исследований оценки гемостаза с использованием теста тромбодинамика, оценки фактора VIII и уровня СРБhs.

Наше исследование подтвердило существующие представления о том, что хронический стресс и десинхроноз сдвигают гемостатический баланс между коагуляцией и фибринолизом в сторону хронического гиперкоагуляционного состояния, потенциально увеличивающего риск тромботической болезни. Реализация данного состояния в развитие тромбоза интракраниальных артерий была зафиксирована в двух случаях госпитализации сотрудников МЧС с ишемическим инсультом. Особенности развития инсульта в этих случаях был молодой возраст, развитие инсульта на фоне стрессовых ситуаций и наличие при госпитализации признаков выраженной гиперкоагуляции по тесту тромбодинамики. Эти данные подчеркивают практическую значимость оценки гемостаза, и необходимости проведения профилактических мероприятий в случаях выявления гиперкоагуляции.

Проведенное скрининговое обследование сотрудников МЧС уже на данном этапе позволяет дать рекомендации по профилактическому обследованию, которое должно включать регулярный контроль артериального давления, оценку выраженности десинхроноза по соотношению вечернего и утреннего кортизола, оценку гемостаза по тесту тромбодинамики, VIII фактора свертывания и уровня С-реактивного белка hs. Превышение этих показателей выше референтных значений требует назначения профилактической терапии, которая должна включать препараты снижающие артериальное давление, а также комплексные препараты нормализующие функцию эндотелия и гемостатический баланс. Для определения оптимальных схем лечения необходимо проведение дополнительных исследований с оценкой эффективности терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ТАБЛИЦА КРЕПЕЛИНА

Ф.И.О. _____ Дата _____

3	4	3	4	4	8	6	6	2	4	4	7	3	4	8	9	6	7	2	9	8	7	4
2	5	9	7	8	4	3	2	4	7	6	5	3	4	4	7	9	7	3	8	9	2	4
3	8	5	9	3	6	8	4	2	6	7	9	3	7	4	7	4	3	9	7	2	9	7
9	5	4	7	5	2	4	8	9	8	4	8	4	7	2	9	3	6	8	9	4	9	4
9	5	4	5	2	9	6	7	3	7	6	3	2	9	6	5	9	4	7	4	7	9	3
2	9	8	7	2	9	4	8	4	4	5	4	4	8	7	2	5	9	2	2	6	7	4
9	2	3	6	3	5	4	7	8	9	3	9	4	8	9	2	4	2	7	5	7	8	4
7	4	7	5	4	4	8	6	9	7	9	2	3	4	9	7	6	4	8	3	4	9	6
8	6	3	7	6	6	9	2	9	4	8	2	6	9	4	4	7	6	9	3	7	6	2
9	8	9	3	4	8	4	5	6	7	5	4	3	4	8	9	4	7	7	9	6	3	4
5	8	5	7	4	9	7	2	6	9	3	4	7	4	2	9	8	4	3	7	8	8	3
3	4	6	5	7	8	4	3	5	5	4	2	9	6	2	4	2	9	2	7	2	5	8
5	2	3	9	3	4	5	3	2	8	2	9	8	9	4	2	8	7	8	5	4	3	5
3	4	9	2	4	7	8	5	2	9	6	4	4	7	6	7	5	6	9	8	6	4	7
4	9	6	3	4	9	9	4	8	6	5	7	4	9	3	2	4	7	4	9	8	3	8
8	4	7	8	9	4	3	9	3	7	6	5	2	4	4	3	4	8	7	3	9	2	4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексанин С.С. Анализ профессиональной нагрузки спасателей МЧС России, гигиеническая оценка тяжести и напряженности их труда / С.С. Алексанин // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2007. - № 1. – С. 59-63.
2. К.И. Журкин, О.В. Злобина, А.Н. Иванов и др. Изменения микроциркуляции и гемокоагуляции при экспериментальном световом десинхронозе. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – №3 (67). – С. 164-166.
3. Захаров В.В., Вознесенская Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Г. Вознесенская. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
4. Злобина О.В., Журкин К.И., Николашкина А.Д. Регуляция кровотока в микроциркуляторном русле и функциональное состояние системы гемостаза при экспериментальном световом десинхронозе. // В сборнике материалов Всероссийской научно-практической конференции международным участием «Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики». – Саратов, 26-28 апреля 2017 г. – С:110-113.
5. Иванов А.Н., Злобина О.В., Журкин К.И. и др. «Изменения микроциркуляции при экспериментальном световом десинхронозе» // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2017. – Т. 16, № 1 (61). – С. 43-48.
6. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46, № 2. – С. 72-96.
7. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Роль эндотелиальных клеток в ангиогенезе // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 136, № 5. – С. 491-505.
8. Лебедев В.И. Личность в экстремальных ситуациях / В.И. Лебедев. – М., 1989. – 125 с.
9. Онаев С.Т., Балаева Е.А., Исмаилова А.А., Курмангалиева Е.С., Шалетова А.Ж. Психофизиологические критерии, определяющие работоспособность работников вахтового производства. Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – 7: 38-40.
10. Организация работы с резервом кадров в органах МЧС России / А.В. Матюшин [и др.] // Методическое пособие. - М., 2006. – С. 160.
11. Северин Н.Н. Модель профессионально-коммуникативной подготовки руководителей ГПС МЧС России / Н.Н. Северин, Т.В. Масаева // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». – 2011. № 11. – С. 137-142.
12. Селиков В.Л. Интеллектуально-психологические признаки рискогенности руководителей подразделений МЧС России / В.Л. Селиков // Пожары и чрезвычайные ситуации: предотвращение, ликвидация. – 2009. - № 3. - С. 84-89.
13. Соленова Л.Г., Кухтина Е.Г., Федичкина Т.П., Зыкова И.Е. Риск развития гормонально-зависимых заболеваний у женщин, работающих в ночную смену. Гигиена и санитария. – 2012. – 4: 35-7.

14. Соловьева Л. С. Психология экстремальных состояний / С. Л. Соловьева. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 127 с.

15. Чермянин С.В. Методологические аспекты диагностики нервно-психической неустойчивости у специалистов экстремальных видов деятельности / С.В. Чермянин, В.А. Корзунин, В.В. Юсупо // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2008. - № 4. - С. 49-53.

16. Чермянин С.В. Психофизиологические паттерны успешности профессиональной деятельности военнослужащих подразделений гражданской обороны МЧС России / С.В. Чермянин, Л.Н. Чугунова, Г.А. Староверова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2007. - № 2. – С. 38-45.

17. Черникова Е.Ф. Влияние сменного характера труда на состояние здоровья работников. Гигиена и санитария. –2015; 3: 44-8.

18. Шамрей В.К. Психофизиологические особенности деятельности спасателей / Шамрей В.К. // Психиатрия войн и катастроф. / Учебное пособие. – 2015.

19. Arendt, J. Shift work: coping with the biological clock/ *Occup. Med.* 2010; 60 (1): 10-20.

20. Anthony W. Austin, Thomas Wissmann, Roland von Känel. Stress and Hemostasis: An Update // *Semin Thromb Hemost* 2013;39:902–912.

21. Amir O, Alroy S, Schliamser JE, et al: Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts. *Am J Cardiol* 2004; 93: 947 – 949.

22. De Bacquer D. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009; 38 (3): 848-54.

23. Frimerman A, Miller HI, Laniado S, Keren G. Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress.// *Am J Cardiol* 1997;79(1):72–75.

24. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, et al: A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 128 – 135.

25. Hjemdahl P, von Känel R. Haemostatic effects of stress.// In: *Stress and Cardiovascular Disease*. London, England: Springer; 2012:89–110

26. Puttonen S., Harma M., Hublin C. Shift work and cardiovascular disease – pathways from circadian stress to morbidity. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2010; 36 (2): 96-108.

27. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol* 1996;1(1):27–41.

28. Theorell T, Karasek R. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. *J Occup Health Psychol* 1996;1(1): 9–26.

29. von Känel R, Mills PJ, Fainman C et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? // *Psychosom Med* 2001;63(4):531–544.

30. Waldstein SR, Kop WJ, Katzel LI et al. Hemostasis and endothelial function. //In: *Cardiovascular Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer; 2013.