

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

«25» июня 2015 г.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СОМАТИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ У СПАСАТЕЛЕЙ, СОТРУДНИКОВ ФЕДЕРАЛЬНОЙ
ПРОТИВОПОЖАРНОЙ СЛУЖБЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
ПРОТИВОПОЖАРНОЙ СЛУЖБЫ МЧС РОССИИ И УЧАСТНИКОВ
ЛИКВИДАЦИИ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2015

Лабораторная диагностика соматической патологии у спасателей, сотрудников федеральной противопожарной службы Государственной противопожарной службы МЧС России и участников ликвидации радиационных аварий (методические рекомендации) / под ред. С.С. Алексанина – СПб: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2015. – 66 с.

Авторы: к.м.н. Авдушкина Л.А., к.б.н. Бычкова Н.В., к.м.н. Васякина Л.И., д.м.н. проф. Вавилова Т.В., к.м.н. Давыдова Н.И., д.б.н. проф. Дрыгина Л.Б., д.б.н. проф. Зыбина Н.Н., д.м.н. проф. Калинина Н.М., д.м.н. Тихомирова О.В., к.б.н. Фролова М.Ю., к.б.н. Яковлева М.В., к.м.н. Решетняк М. В.

В методических рекомендациях представлены современные информативные методы лабораторной диагностики для оценки состояния здоровья участников ликвидации радиационных аварий, спасателей и специалистов ФПС ГПС МЧС России. Особое внимание уделено лабораторной диагностике особенностей сосудистых, эндокринных и метаболических нарушений у данной категории лиц, обоснована диагностическая информативность лабораторных методов оценки микроэлементов и иммунного статуса.

Настоящие методические рекомендации подготовлены в рамках НИР «Патогенетическое обоснование алгоритмов лабораторной диагностики соматической патологии у лиц опасных профессий» (п.6.2-3/Б плана НТД МЧС России на 2011 – 2013 годы).

Издание рекомендовано в качестве методических рекомендаций для аспирантов, ординаторов, врачей, проводящих диспансеризацию и оказывающих специализированную помощь спасателям и сотрудникам ФПС ГПС МЧС России.

Рецензенты:

Хирманов В.Н. – заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, главный терапевт МЧС России, доктор медицинских наук профессор

Эмануэль В.Л. – заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», главный специалист по клинической лабораторной диагностике в Северо-Западном Федеральном округе, вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
<i>РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СПАСАТЕЛЕЙ МЧС И СОТРУДНИКОВ ФПС ГПС МЧС РОССИИ</i>	7
1.1. Клиническая лабораторная диагностика в программе оценки состояния здоровья профессиональных спасателей и специалистов ФПС ГПС МЧС России	7
1.2. Оценка микроэлементного статуса у спасателей МЧС России и специалистов ФПС ГПС МЧС России	18
1.3. Механизмы формирования сосудистых реакций у лиц опасных профессий	25
1.4. Оценка функциональной активности слизистой оболочки желудка у сотрудников ФПС ГПС МЧС России	30
1.5. Клинико-лабораторные критерии формирования остеопороза у сотрудников ФПС ГПС МЧС России	32
<i>РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС</i>	35
2.1. Алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	35
2.2. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	49
2.3. Особенности нарушений в системе гемостаза и их роль в формировании болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
Список литературы	64

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОС	антиоксидантная система	СРО	свободнорадикальное окисление
ГБ	гипертоническая болезнь	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ГПС	государственная пожарная служба	ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ГЦ	гомоцистеин	ССС	сердечно-сосудистая система
ДАД	диастолическое артериальное давление	ТБК	тиобарбитуровая кислота
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия	ФНО	фактор некроза опухоли
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	ХАГ	хронический атрофический гастрит
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ХНМК	хроническое нарушение мозгового кровообращения
ИИ	ионизирующее излучение	ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
ЛПА	ликвидаторы последствий аварии	ЧАЭС	Чернобыльская атомная электростанция
ЛПВП	липопротеины высокой плотности	ЧС	чрезвычайные ситуации
ЛПНП	липопротеины низкой плотности	ЭТ	эндотелин
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности	FPA	фибринопептид А
МПКТ	минеральная плотность костной ткани	НР	<i>Helicobacter pylori</i>
ОП	остеопороз	IFN	интерфероны
ОПС	остеопенический синдром	IL	интерлейкины
ПСФСЗ	поисково-спасательные формирования Северо-Западного региона	РАI-1	ингибитор активатора плазминогена
ПОЛ	перекисное окисление липидов	t-PA	тканевой активатор плазминогена
СОД	супероксиддисмутаза	TNF	фактор некроза опухолей
СОЖ	слизистая оболочка желудка		
СРБ	С-реактивный белок		

ВВЕДЕНИЕ

В XXI веке во всем мире неуклонно возрастает угроза терроризма, повышается опасность локальных военных конфликтов, применения террористическими группами взрывчатых, воспламеняющихся, химических, биологических и радиоактивных веществ. В этих условиях на специализированные аварийно-спасательные подразделения МЧС РФ возлагается особая роль по обеспечению законного права интересов граждан РФ в области сохранения их жизни и здоровья при развитии ЧС, что определяет необходимость высокой профессиональной и физической готовности спасательных подразделений к действиям в ЧС любого характера.

В подобных условиях для обеспечения максимальной эффективности профессиональной деятельности особое значение приобретают мероприятия по сохранению здоровья спасателей при проведении работ в очагах возникновения ЧС техногенного, природного, биолого-социального характера. Совокупность неблагоприятных факторов условий профессионального труда спасателей требует контроля и мониторинга состояния их здоровья. Особую актуальность эта проблема приобретает в связи с неуклонным ростом числа аварийных ситуаций, сопровождающихся пожарами и значительным количеством пострадавших при этом людей.

В Российской Федерации в последние годы пожары приобретают масштабы национального бедствия, что подтверждается высоким числом погибших и травмированных в пожарах людей. При ЧС, как впрочем, и при пожарах, не только пострадавшие, но спасатели и пожарные подвергаются воздействию множества опасных факторов – действию низких и высоких температур, токсичных продуктов горения, при работах на глубине водоемов – повышенному атмосферному давлению, хроническому стрессу.

В соответствии с приказами МЗМП РФ №90 от 14.03.96 г., МЗСР РФ от 16.08.2004 г. №83 с изменениями от 16.05.05 г. требования к состоянию здоровья спасателей МЧС исключительно высоки, при этом перечень разработанных диагностических мероприятий явно недостаточен для выявления и предупреждения патологии, ассоциированной с профессиональными факторами. В связи с этим разработка адекватных подходов к оценке состояния здоровья и методов профилактики заболеваний у спасателей представляется своевременной и актуальной.

Клиническая лабораторная диагностика донологических нарушений здоровья лиц опасных профессий, спасателей и пожарных, приобретает в этой связи высокую медицинскую и социальную значимость.

Опыт клинической лабораторной диагностики состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, приобретенный сотрудниками ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России (ВЦЭРМ), позволяет разработать и совершенствовать оптимальные алгоритмы обследования ныне работающих спасателей и пожарных и предложить направления профилактики нарушений здоровья профессиональных спасателей и пожарных

Проблема оценки состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и сегодня, более чем через 25 лет после аварии, остается актуальной. Деятельность спасателей, пожарных, ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС тесно связана с воздействием экстремальных факторов как неустрашимых элементов профессиональной среды. В настоящее время все большую актуальность приобретает диагностика у лиц этого контингента наряду с физическими травмами, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Данные расстройства развиваются у 50 – 80 % людей, перенесших стресс. ПТСР развивается при отсутствии физического повреждения тканей и зависит от типа личности, уровня тревожности, а также особенностей реактивности автономной (вегетативной) нервной системы.

Изучение медицинских последствий Чернобыльской катастрофы является одной из составляющих деятельности ВЦЭРМ Существенный вклад в исследование патогенетических особенностей развития и течения соматических заболеваний у ЛПА вносит клиническая лабораторная диагностика. Усилия специалистов ВЦЭРМ в области лабораторной диагностики направлены на изучение молекулярных механизмов развития соматической патологии у ЛПА, что позволяет сформировать программы лабораторной диагностики при соматической патологии у ЛПА с целью оптимизации диагностического процесса, выбора обоснованной терапии и оценки эффективности лечения.

В методических рекомендациях представлены результаты исследований сотрудников ВЦЭРМ, посвященные выявлению диагностической значимости и информативности клинических лабораторных показателей при обследовании спасателей МЧС, служащих ФПС России и ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, определению роли методов клинической лабораторной диагностики в программах оценки состояния здоровья этих категорий лиц.

Данные рекомендации представляют собой опыт обобщения полученных результатов за два последних десятилетия деятельности клинической лабораторно-диагностической службы ВЦЭРМ. В связи со стремительным развитием лабораторной диагностики в практику работы лабораторий ВЦЭРМ внедряются новые методы и подходы, позволяющие повысить качество и информативность диагностики.

РАЗДЕЛ I
**КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СПАСАТЕЛЕЙ МЧС И СОТРУДНИКОВ
ФПС ГПС РОССИИ**

**1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В
ПРОГРАММЕ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У
СПАСАТЕЛЕЙ МЧС РОССИИ И СПЕЦИАЛИСТОВ ФПС ГПС
РОССИИ**

Особенности деятельности спасателей МЧС России обуславливают высокую ответственность специалистов и требуют от них наличия развитых профессиональных навыков. Требования к спасателям неуклонно повышаются в связи с усложнением аварийных ситуаций, обусловленным вовлечением в них современной техники и материалов, энергоносителей и химических веществ, обладающих вредными и опасными свойствами. Совершенствование техники и снаряжения, применяющихся при работах в очагах бедствий, также требуют от спасателей новых, часто весьма сложных знаний и навыков.

В связи с созданием в МЧС России поисково-спасательной службы, появилась сравнительно новая профессиональная группа – спасатели МЧС. Поисково - спасательные формирования МЧС России предназначены для проведения поисково-спасательных работ в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС) как природного, так и техногенного характера на всей территории России, в том числе в экстремальных условиях природной среды (в горах, пещерах, тайге, в условиях Крайнего Севера и т.д.) где не могут работать аварийно-спасательные формирования других министерств и ведомств. Эти обстоятельства обуславливают более высокую суточную загруженность формирований МЧС России непосредственно на работах по ликвидации ЧС по сравнению с другими аварийно-спасательными формированиями, определяют повышенный риск хронического стресса у этих контингентов [1].

Для обеспечения максимальной эффективности профессиональной деятельности особое значение приобретают мероприятия по сохранению здоровья спасателей при проведении работ в очагах возникновения ЧС техногенного, природного, биолого-социального характера. Совокупность неблагоприятных факторов условий профессионального труда спасателей требует особого контроля и мониторинга состояния их здоровья.

В связи с этим во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России была проведена большая работа по изучению состояния здоровья спасателей на различных этапах и в различных условиях их профессиональной деятельности с учетом воздействия неблагоприятных факторов аварий и

катастроф. В программе обследования спасателей значительное место было отведено методам лабораторной диагностики различных патологических состояний и соматических заболеваний [18].

Состояние здоровья спасателей

Анализ состояния здоровья спасателей поисково-спасательных формирований МЧС России был выполнен на основании углубленного медицинского обследования сотрудников двух поисково-спасательных формирований – Северо-Западного региона (ПСФСЗ) и Центрального аэромобильного спасательного отряда (ЦАМО), которые достоверно отличались по интенсивности труда, которая у сотрудников ЦАМО была более высокой. Все обследованные – мужчины, в возрасте от 20 лет до 51 года, средний возраст по группе – $33,1 \pm 0,7$ года.

Вся когорта спасателей была распределена на три группы в зависимости от профессионального стажа: 1-ая группа – до 3-х лет, 2-ая – от 4 до 6, 3-я – 6 и более лет. При определении профессионального стажа изучался профмаршрут с начала трудовой деятельности. До работы спасателями все обследованные профессиональных вредностей не имели.

На каждого спасателя в ходе беседы с врачом заполнялась специальная карта, в которой указывались неблагоприятные факторы труда.

При обследовании был использован системный подход, обеспечивающий более полный сбор и анализ полученных данных, способствующий максимально точной диагностике нозологических форм. У всех спасателей диагноз верифицировался по совокупности клинических данных и был подтвержден лабораторными и инструментальными методами исследования.

Кроме того, всем спасателям выполнялись следующие методы исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- биохимическое исследование крови, в том числе оценка выраженности окислительного стресса и состояния антиоксидантной системы;
- исследование гормонального статуса (адренокортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, кортизола, пролактина, тестостерона (Т), инсулина;

При изучении состояния здоровья спасателей диагноз «практически здоров» был установлен у 22 (21,2 %) обследованных, тогда как заболевания различных органов и систем диагностированы у 82 (78,9 %). При этом в группе обследованных из числа лиц с большей интенсивностью труда, не имеющих заболеваний внутренних органов, выявлено не было.

В структуре соматической патологии во всей когорте обследованных ведущие позиции занимают болезни органов пищеварения, дыхательной, эндокринной и костно-мышечной систем и органов кровообращения [18].

При анализе среднего числа заболеваний у одного спасателя выявлено, что общее число диагностированной патологии в группе спасателей с наибольшей напряженностью труда было достоверно выше. При этом сочетанность патологии определяется значительно более высоким уровнем болезней эндокринной, нервной, костно-мышечной систем, органов пищеварения и дыхания.

При анализе распределения заболеваний, диагностированных у спасателей, установлено, что ведущее место в обеих группах занимает патология желудочно-кишечного тракта. В структуре патологии желудочно-кишечного тракта доминируют следующие нозологические формы - хронический гастрит, ассоциированный и неассоциированный с НР-инфекцией (47,1 %), а также язвенная болезнь (6,73 %). В группе с большей интенсивностью труда был достоверно выше уровень заболеваний сердечно - сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной, нервной и костно-мышечной систем.

При анализе заболеваемости у спасателей диагноз «практически здоров» при стаже от 0 до 3-х лет установлен у 33,3 % обследованных, от 3 до 6 лет - у 17,5 %, от 6 и более лет - у 7,8 %.

Анализ лабораторного обследования спасателей

Анализ средних значений исследованных **биохимических** показателей, в общем, по всей группе, не выявил существенных сдвигов в параметрах обмена веществ и активности ферментов. Можно отметить только более высокое среднее значение коэффициента атерогенности, который характеризует отношение общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и более низкие значения ионизированного кальция по сравнению со здоровыми лицами.

При этом средний уровень продуктов перекисного окисления липидов был выше нормы в сыворотке крови, в нейтрофилах, мононуклеарах и тромбоцитах периферической крови. У большинства обследованных был снижен уровень восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы, что свидетельствует о нарушении баланса между образованием продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, то есть о развитии состояния окислительного стресса у значительной части обследованных.

Анализ по стажу работы в спасательных подразделениях показал, что указанные изменения присущи группе спасателей с большей

интенсивностью труда со стажем работы более 6 лет. Именно в этой группе оказалось больше всего людей с высоким уровнем атерогенных изменений, большим содержанием железа и повышенной железосвязывающей способностью плазмы крови.

Особый интерес представляют выявленные нарушения в сфере углеводного обмена. Так при стаже до 3 лет нарушение толерантности к глюкозе наблюдается у 12,1 %, от 4 до 6 лет у 11,1 %, более 7 лет у 35 % всех обследованных спасателей.

Таким образом, по данным биохимического обследования, спасатели с высокой напряженностью труда со стажем работы от 3 до 6 лет и, особенно, более 6 лет, представляют собой группу риска по развитию атеросклероза и его осложнений, имеют нарушения обмена кальция и железа, находятся в состоянии окислительного стресса, что является причиной структурных и функциональных нарушений клеток и ведет к формированию патохимических сдвигов свойственных патологии различных органов.

Полученные результаты стали основанием для анализа данных исследования в зависимости от заболеваний, диагностируемых у спасателей при клиническом обследовании и наблюдении. Было выделено три группы: практически здоровые лица, пациенты с диагнозом язвенная болезнь желудка, с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) и с ишемической болезнью сердца (ИБС). В группу с ГБ и ИБС попали спасатели с наиболее выраженными атерогенными сдвигами и максимальными значениями продукции перекиси водорода лейкоцитами периферической крови, способными оказывать повреждающее воздействие на миокард. Другие параметры свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы распределились равномерно по группам, за исключение активности супероксиддисмутазы эритроцитов, которая была минимальной в группе спасателей с язвенной болезнью. Причем ни у одного из лиц этой группы активность СОД не определялась в пределах нормальных величин.

Особо следует остановиться на показателях группы практически здоровых лиц. У трети из них определяются явно атерогенные сдвиги метаболизма липидов и гиперпродукция активных форм кислорода. Именно в этой группе отмечено минимальное содержание восстановленного глутатиона, основного ферментативного антиоксиданта, что сочетается с высоким уровнем в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов и низкой активностью СОД в эритроцитах почти у 50 % лиц этой группы. По уровню выраженности окислительного стресса практически здоровые спасатели не отличались от спасателей с различными заболеваниями. Это может быть свидетельством того, что причиной активации свободнорадикальных процессов являются не заболевания, а условия

профессиональной деятельности спасателей. Нельзя исключить, что подобные изменения носят приспособительный характер, формируя определенную структурную и функциональную перестройку, направленную на обеспечение готовности организма к экстремальным воздействиям. С другой стороны, возможно, выявленные изменения указывают на высокую вероятность развития тех или иных заболеваний у спасателей этой группы [12]. Приведенные данные могут послужить основанием для более глубокого обследования и наблюдения за этими спасателями, а также для проведения профилактических мероприятий.

В связи с тем, что более, чем у 60 % спасателей был обнаружен повышенный базальный уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови (ТБК-АПсп.) все обследованные были разделены на две группы: с содержанием ТБК-АПсп. меньше и больше 4,0 ммоль/л. Оказалось, что в группе с уровнем ТБК-АПсп. более 4,0 ммоль/л были определены и достоверно более высокие значения продукции перекиси водорода нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови, более высокое содержание ТБК-АП тромбocyтами. В этой же группе отмечались достоверно более высокие значения продукции интерлейкина-1 β и ФНО- α мононуклеарами периферической крови. Эти данные указывают на возможные источники продуктов ПОЛ в сыворотке. По-видимому, это результат окисления липидов сыворотки крови активными формами кислорода, генерируемыми лейкоцитами периферической крови. Источником ТБК-АП являются также и тромбоциты, активация в которых процессов ПОЛ и метаболизма арахидоновой кислоты в свою очередь может приводить к нарушению равновесия в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Очень важные параллели были выявлены между уровнем продуктов ПОЛ в мононуклеарах периферической крови и параметрами иммунного статуса (результаты иммунологического обследования данной группы представлены в следующем разделе). Для группы с высоким уровнем окислительной деструкции липидов мононуклеаров была характерна гораздо более высокая спонтанная продукция интерлейкина-1 β , интерлейкина-2 и ФНО- α . Это сопровождалось существенным возрастанием как процентного, так и абсолютного числа клеток с поверхностными маркерами CD3+ и CD4+ с одновременным снижением CD20+, CD25, CD95, CD16+ и HLA2. Эти результаты являются свидетельством неспецифической активации системы иммунитета параллельно с активацией свободнорадикальных процессов именно в клетках формирующих иммунный ответ. Вопрос о том, какой из процессов может считаться первичным на данном этапе исследования остается открытым. Возможно, первичным является развитие гормонально-метаболического ответа организма на напряженные условия трудовой деятельности спасателей.

Известно активирующее действие гиперкатехоламинемии как на реакции иммунной защиты, так и на процессы свободнорадикального окисления. Кроме того, продукция цитокинов тесно связана с генерацией активных форм кислорода лейкоцитами периферической крови и в патологических условиях формируется порочный круг образования свободнорадикальных продуктов под влиянием цитокинов и, наоборот, гиперпродукция свободных радикалов поддерживает высокий уровень синтеза и секреции цитокинов. Важным является и способность свободных радикалов модифицировать и повреждать структуру биологических мембран, окисляя их липидную и белковую часть вследствие чего изменяется активность мембраносвязанных ферментов, рецепторов, нарушаются белок-белковые взаимодействия, в том числе образование комплекса антиген-антитело. Развитие неспецифической воспалительной реакции находит косвенное подтверждение в том факте, что у спасателей с наиболее напряженными условиями труда при высоком содержании сывороточного железа повышена и железосвязывающая способность сыворотки крови, что характерно при возрастании содержания острофазовых белков-маркёров воспаления, которые могут связывать железо. Немаловажно и то обстоятельство, что ионы двухвалентного железа являются мощными активаторами процессов свободнорадикального окисления, а максимальный уровень железа был нами отмечен именно у спасателей с большей выраженностью окислительного стресса.

Совокупность полученных данных позволяет рассматривать комплекс метаболических сдвигов, свойственных спасателям со значительными физическими и психологическими нагрузками, в качестве основы для развития соматической патологии, характер которой будет определяться интенсивностью нагрузки, режимом труда и отдыха, профилактическими и лечебными мероприятиями, генетической предрасположенностью.

Таким образом, на основании данных биохимического обследования можно дать следующие рекомендации: программа обследования спасателей должна включать обязательное исследование параметров липидного обмена и факторов риска атеросклероза, определение содержания ионизированного кальция, оценку выраженности окислительного стресса. Более пристальное внимание при обследовании должно быть уделено спасателям со стажем работы более 6 лет и интенсивными условиями их профессиональной деятельности.

Изучение **гормонального** статуса включало определение тестостерона, пролактина, кортизола, ТТГ, АКТГ.

Было показано, что с увеличением стажа работы наблюдается достоверное повышение секреции АКТГ, и в свою очередь кортизола, что свидетельствует о хронизации стресса не только на

гипофизарном (АКТГ, пролактин), но и на периферическом уровне (повышение секреции кортизола).

Кроме того, при изучении результатов гормональных исследований в зависимости от стажа работы выявлены достоверные различия концентраций в сыворотке крови инсулина, тестостерона. Обращает на себя внимание, что уровень тестостерона достоверно выше при стаже от 3 до 6 лет, чем в группе со стажем работы более 6 лет. По остальным показателям гормональных исследований достоверных различий выявлено не было.

Анализ профессиональной деятельности спасателей МЧС убедительно свидетельствует о том, что на организм этой категории специалистов действует комплекс неблагоприятных факторов, причем вычленение отдельных компонентов этого комплекса и анализ вызываемых каждым из них защитных и патологических реакций за редким исключением вряд ли возможен и целесообразен.

В связи с этим при интерпретации данных лабораторного обследования данной категории лиц необходимо учитывать значительную роль в этом комплексе факторов – психоэмоциональный.

Выявлена прямая зависимость в изменении уровня личностного адаптационного потенциала (ЛАП) от стажа работы. Снижение показателей уровня адаптационного потенциала у спасателей со стажем работы не более 3 лет, т.е. с небольшим профессиональным опытом и недостатком навыков работы, связано с напряжением адаптационных и защитных психологических механизмов ввиду небольшого опыта работы по ликвидации последствий ЧС. Достаточный уровень адаптационного потенциала у группы спасателей со стажем работы от 3 до 6 лет, т.е. с высоким профессиональным опытом, свидетельствует об оптимальном уровне функционирования адаптационных и защитных механизмов. Неудовлетворительные показатели адаптационного потенциала у спасателей со стажем работы более 6 лет, т.е. с высоким профессиональным опытом и высокими навыками работы, являются следствием элементов срыва адаптационных и защитных психологических механизмов в виду значительного «накопления» профессионального стресса.

Полученные результаты свидетельствуют о преимущественно стрессорном характере выявленной патологии, что подтверждается данными психологического обследования. На основании вышеизложенного разработаны рекомендации по оптимизации лечебно-профилактической помощи. Так, у спасателей до 3-х лет и после 6 лет работы необходим активный превентивный лабораторно-инструментальный скрининг, включающий проведение психологического и углубленного лабораторного обследования. Методы клинической лабораторной диагностики позволяют выделять группы риска по развитию соматической патологии у спасателей при увеличении стажа работы в этой должности и

разрабатывать меры профилактики заболеваний у спасателей с наиболее напряженными условиями их профессиональной деятельности.

Иммунологические показатели в обследованных группах спасателей и пожарных. Как уже было показано ранее, интенсивность труда профессиональных спасателей и продолжительность трудовой деятельности вносят свой вклад в развитие нарушений функции органов и систем

При анализе результатов, было показано, что в группе спасателей с меньшей интенсивностью труда иммунологические показатели характеризовались повышением относительного и абсолютного числа клеток с активационными маркерами - CD25 , HLAII, CD95, уровня спонтанной продукции IL-1 β . В группе с большей интенсивностью труда изменения были более выраженными – было увеличено по сравнению с референтными интервалами абсолютное число лимфоцитов, абсолютное число Т-клеток и Т-хелперов, ввиду чего коэффициент соотношения Т-хелперов и Т-киллеров был выше нормы – то есть произошла девиация иммунного ответа в сторону Th2 типа. В этой же группе показатели спонтанной продукции TNF- α и IL-1 β были выше референтных значений . Таким образом, активация клеток и иммунное воспаление отмечалось в обеих группах, но в группе спасателей с большей интенсивностью труда оно было более выраженным, что, по-видимому, было связано тем, что в этой группе почти половина сотрудников участвовала в спасательных операциях 6 лет и более.

Четкая зависимость от сроков работы спасателем выявлена в уровне продукции провоспалительных цитокинов – IL-1 β и TNF- α (уровень спонтанной продукции и количество цитокина в сыворотке крови прогрессивно увеличивается по мере увеличения сроков работы в спасательном отряде).

Как известно дефекты нейроэндокриноиммунных взаимоотношений могут способствовать формированию хронического воспаления в отсутствие инфекционных возбудителей. В обоих отрядах спасателей наблюдается сходная картина - снижена индуцированная продукция IL-1 β , TNF- α при их повышенной спонтанной продукции и высоком содержании в сыворотке. Нарушение синтеза и продукции IL-1 β может являться как результатом, так и проявлением нейро-гормонального дисбаланса. В обследуемых группах спасателей независимо от стажа работы высокая спонтанная продукция IL-1 β сочеталась с увеличением спонтанной продукции противовоспалительного, конкурирующего с IL-1 β за рецептор IL-1Ra, продукция которого превышала значения популяционной нормы. Соотношение IL-1Ra/ IL-1 β в двух группах спасателей были сопоставимы, однако в группе со стажем работы более 6 лет этот показатель был почти в два раза ниже. Таким образом, проявления плейотропного действия ИЛ-1 β в этой группе было более выраженным. В

иммунном ответе IL-1 β стимулирует продукцию ростового фактора IL-2, экспрессию низкоаффинного рецептора к данному цитокину CD25 и, как следствие, повышается пролиферативная активность лимфоцитов. Выявленные изменения свидетельствуют о перманентной активации и напряжении иммунных механизмов, сочетающихся с нейро-эндокринными нарушениями [27].

Учитывая достоверное прогрессивное увеличение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов по мере увеличения стажа работы и при наличии большей интенсивности работы можно говорить о постепенном срыве адаптационных процессов у спасателей. Это подтверждают клинические данные о значительно меньшем количестве практически здоровых спасателей в группе с напряженными условиями труда. При анализе продукции TNF- α в зависимости от соматической патологии, выявлено его максимальное повышение в группе спасателей, имеющих заболевания сердечно - сосудистой системы - ССС.

Учитывая современные представления о взаимосвязи уровня продукции клетками иммунной системы TNF- α и болезнями сердечно - сосудистой системы, воспалительными заболеваниями дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта целесообразно при иммунологическом мониторинге состояния здоровья спасателей оценивать в динамике продукцию провоспалительных цитокинов.

Как известно, профессиональная деятельность пожарных осуществляется в условиях сложной оперативной и тактической обстановки, часто в чрезвычайных ситуациях. Эта работа сопровождается воздействием разнообразных опасных и вредных факторов, высокими физическими и психоэмоциональными нагрузками. В таких ситуациях возрастает риск возникновения аллергических заболеваний, обусловленных воздействием комплекса факторов биологического, химического и физического характера, что также может явиться причиной развития недостаточности в системе местного иммунитета слизистых оболочек, склонности к вирусным инфекциям [3, 20].

При оценке иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови было выявлено, что уровень иммуноглобулинов не выходил за пределы референтных значений. При исследовании общего иммуноглобулина Е, который характеризует степень алергизации пожарных, было выявлено повышение средних значений этого показателя до 131 МЕ/мл, причем в группе пожарных со стажем работы 1-6 лет повышение иммуноглобулина Е отмечалось в 33,3%, при стаже 7-12 лет - в 35,5%, а при стаже более 12 лет - в 38,1% случаев, т.е. с увеличением стажа работы выявлено прогрессивное увеличение числа пожарных с лабораторными критериями аллергии. Кроме того, по мере увеличения стажа работы и воздействия вредных агентов окружающей среды возрастает необходимость защиты

слизистых, что приводит к достоверному увеличению продукции секреторного иммуноглобулина А.

Повышение секреторного иммуноглобулина в слюне обследованных пожарных имело ту же тенденцию, что и в сыворотке крови: при увеличении стажа работы (ввиду длительного воздействия профессиональных вредностей) происходило компенсаторное увеличение этого показателя.

Цитотоксическая активность натуральных киллерных клеток была снижена у 70,7% пожарных. Цитотоксическая активность натуральных киллерных клеток (НК-клеток), осуществляющих элиминацию из организма «старых» клеток, инфицированных внутриклеточными возбудителями, а также трансформированных опухолевых клеток, была достоверно ниже нормальных значений, что может указывать на снижение резистентности к вирусным и другим инфекциям, угнетение в организме синтеза регуляторных медиаторов, опосредующих реализацию киллерной функции НК-клеток. Подтверждением снижения цитотоксической активности натуральных киллеров явилось исследование субпопуляций киллеров в периферической крови пожарных. Как известно, в группе натуральных киллерных клеток определяются 3 популяции клеток – CD56+CD16-; CD56+CD16+; CD56-CD16+, среди которых наибольшей противовирусной/ противоопухолевой активностью обладают клетки с выраженной экспрессией маркера CD16 (CD56-CD16+). Клетки с высокой экспрессией CD56 «ответственны» за продукцию провоспалительных цитокинов.

В группе пожарных, наряду со снижением цитотоксической активности натуральных киллеров, выявлены изменения в распределении популяций натуральных киллеров по сравнению с контролем.

Таким образом, не только функциональная активность натуральных киллеров была снижена в группе пожарных, но и инвертировано соотношение субпопуляций киллерных клеток – увеличена доля клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины и снижена доля клеток с цитотоксической (киллерной) активностью.

Известно, что неблагоприятные факторы профессиональной деятельности пожарных оказывают влияние на функцию нейтрофильных гранулоцитов.

Результаты исследования функциональной способности нейтрофилов обезвреживать поступившие в организм пожарных чужеродные антигены выявили нарушение ряда функций. Отмечается снижение индуцированной способности нейтрофильных гранулоцитов прилипать к эндотелию сосудов (снижена индуцированная адгезия), что затрудняет накопление клеток в зоне повреждения (воспаления).

Раздражающее воздействие газового состава вдыхаемого воздуха подтверждается высокой спонтанной бактерицидностью нейтрофильных

гранулоцитов. Повышение этого показателя свидетельствует об активации системы естественной резистентности, при этом количество фагоцитирующих нейтрофилов и их поглотительная и переваривающая активность не выходит в целом за границы нормальных значений. Интегративный показатель функции гранулоцитарных нейтрофилов люминолзависимая хемилюминисценция снижена, причем индекс активации хемилюминисценции под воздействием зимозана снижен достоверно.

Учитывая, что клетки слизистых оболочек верхних дыхательных путей, бронхов и желудочно-кишечного тракта являются постоянными мишенями для воздействия различного рода токсических агентов (подтверждением тому является прогрессивное увеличение не только секреторного иммуноглобулина А, но и иммуноглобулина Е) у лиц опасных профессий было высказано предположение о возможности «сбоя» в реагировании иммунной системы и, как следствие, формирования аутоиммунной патологии ЖКТ, которая характеризуется повышенным образованием аутоантител к глютену, трансглутаминазе (вторичная глютеновая недостаточность) и формированием аутоантител к париетальным клеткам желудка (аутоиммунный гастрит) [5].

Выявление достоверно более высокого уровня аутоантител к париетальным клеткам и аутоантител класса G к глютену требует дальнейшего совместного с гастроэнтерологами наблюдения за обследованными пожарными с целью раннего выявления аутоиммунной патологии ЖКТ.

Таким образом, патогенетическими механизмами формирования соматической патологии у профессиональных спасателей и пожарных, в частности заболеваний сердечно - сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта, является активация иммунитета, которая характеризуется увеличением числа клеток с активационными маркерами, доминированием провоспалительного T_H1 иммунного ответа, высоким уровнем синтеза и продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α .

Прогрессивное увеличение общего иммуноглобулина Е, зависящее от стажа работы, говорит об аллергизации сотрудников ФПС и спасателей в связи с постоянными воздействиями на организм ингаляционных и контактных аллергенов.

Выраженное достоверное увеличение секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови и слюне отражает постоянное воздействие неблагоприятных профессиональных факторов на иммунную систему слизистых. Эти, зависящие от стажа работы, результаты требуют профилактических мероприятий и могут быть использованы в качестве биологических иммунотоксикологических маркеров мониторинга

влияния повреждающих факторов внешней среды на здоровье спасателей и сотрудников ФПС.

Полученные результаты проведенного исследования указывают на необходимость проведения регулярного мониторинга параметров иммунитета спасателей и пожарных для предупреждения иммунологических нарушений, которые играют патогенетическую роль в формировании соматической патологии у лиц опасных профессий и в случае выявления нарушений проводить своевременную иммунокорректирующую терапию.

1.2. ОЦЕНКА МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У СПАСАТЕЛЕЙ МЧС РОССИИ И СПЕЦИАЛИСТОВ ФПС ГПС МЧС РОССИИ

По данным научной литературы, у лиц опасных профессий выявлены значительные сдвиги в обмене микронутриентов, в первую очередь, макро- и микроэлементов. Эти сдвиги, вызывают каскад дизрегуляторных процессов в организме, которые, в конечном итоге, снижают уровни функциональных резервов организма, ведут к дезадаптации и болезням. К данной профессиональной группе с полным основанием можно отнести сотрудников Федеральной противопожарной службы (ФПС) МЧС России, спасателей, труд которых характеризуется длительными нервно-эмоциональными нагрузками в условиях оперативного ожидания, необходимостью принятия решений при дефиците информации и времени, наличием стресс-факторов при проведении боевых действий, комплексным воздействием спектра вредных физических, химических факторов, неоптимальным питанием [4, 13, 23].

Учитывая, что регионы РФ отличаются по распространённости микроэлементозов природного и техногенного происхождения, проведение исследования по изучению возможных отклонений в микронутриентной обеспеченности эссенциальными биоэлементами и нагрузке токсичными химическими элементами у лиц опасных профессий, проживающих на различных территориях, представляется особенно актуальным.

В исследование были включены 320 сотрудников ФПС, возраст которых варьировал в диапазоне от 20 до 40 лет. Для выявления возможного влияния территории проживания и работы пожарных проведено сопоставление результатов в зависимости от региона:

- Северо-Западный (пожарные части Санкт-Петербурга и Ленинградской области) – 128 человек;
- Центральный (пожарные части Москвы и Московской области) – 34 человека;

- Уральский (пожарные части Екатеринбурга и Свердловской области) – 58 человек;
- Приволжский (пожарные части Нижнего Новгорода и Нижегородской области) – 44 человека;
- Южный (пожарные части Ростова-на-Дону и Ростовской области)- 56 человек.

Для выявления особенностей биоэлементного статуса сотрудников ФПС Санкт-Петербурга, связанных непосредственно с характером труда, были сформированы две группы сравнения:

- в первую группу сравнения вошли 54 спасателя МЧС России, сопоставимых по полу, возрасту, региону проживания, интенсивности физических и психоэмоциональных нагрузок;
- во вторую группу сравнения вошли 103 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

В исследовании использовали референтные интервалы для взрослого населения, полученные в научно-исследовательской лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на основе международных норм и собственных данных.

С целью оценки влияния на биоэлементный статус сотрудников ФПС факторов профессиональной деятельности, в соответствии с данными анкет, пожарные были разделены на группы:

- по стажу работы;
- по степени участия сотрудников ФПС в пожаротушении;
- в зависимости от количества выездов на тушение пожаров.

У всех групп лиц, включенных в исследование, определяли содержание 30 биоэлементов в пробах волос методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). В частности исследовали концентрацию серебра (Ag), алюминия (Al), мышьяка (As), бора (B), бария (Ba), бериллия (Be), кальция (Ca), кадмия (Cd), кобальта (Co), хрома (Cr), цезия (Cs), меди (Cu), железа (Fe), ртути (Hg), йода (I), калия (K), лития (Li), магния (Mg), марганца (Mn), молибдена (Mo), натрия (Na), никеля (Ni), фосфора (P), свинца (Pb), рубидия (Rb), селена (Se), стронция (Sr), талия (Tl), ванадия (V), цинка (Zn).

Дополнительно с целью оценки поступления токсичных элементов в организм сотрудников ФПС в процессе непосредственного пожаротушения, у пожарных Северо-Западного региона проводили количественное определение содержания Cd в сыворотке крови и результат анализировали в сопоставлении с датой последнего выезда.

Содержание жизненно необходимых биоэлементов в пробах волос обследованных пожарных.

При оценке биоэлементного статуса вне зависимости от региона проживания в волосах пожарных выявлен дефицит таких жизненно необходимых биоэлементов как йод, селен и кобальт, причем дефицит йода выявлен у 67% обследованных, кобальта – 70,5%, селена – у 49 %.

Помимо дефицита селена, йода и кобальта, наблюдаемого во всех регионах, в Центральном регионе выявлена нехватка цинка (у 29% обследованных), магния (27%) и кальция (21%). В Северо-Западном регионе - цинка (у 38%), магния (35%) и кальция (31%). В остальных обследованных регионах выраженный дефицит других эссенциальных элементов не выявлен.

Следует отметить, что у обследованных в Южном регионе отмечалось превышение уровня жизненно необходимых элементов, таких как медь (23%), натрий (27%) и калий (29%). Высокий уровень меди, возможно, связан с геохимическими особенностями данного региона. Повышенный уровень биоэлементов - натрия и калия, может быть вызван нарушением водно-солевого обмена.

Для интегральной оценки значимости дефицита отдельных элементов в зависимости от региона проживания и работы был использован ранговый показатель. Первый ранг присваивали в регионе тому элементу, дефицит которого выражен в максимальной степени. Далее, по мере убывания степени распространенности. Таким образом, по результатам рангового анализа перечень дефицита жизненно необходимых биоэлементов в целом у пожарных вне зависимости от места проживания можно представить в следующем порядке (по мере убывания дефицита): йод, кобальт, селен, магний, цинк, кальций. По степени благополучия обеспеченности эссенциальными элементами у пожарных регионы можно расположить в следующем порядке (по мере убывания): Южный, Уральский, Северо-Западный, Центральный, Приволжский.

Концентрация токсичных биоэлементов в пробах волос обследованных пожарных.

В соответствии с полученными данными, в пробах волос всех обследованных пожарных выявлено избыточное содержание таких токсичных элементов, как никель (22%), кадмий (18%), серебро (17%), мышьяк (13%), алюминий (10%), свинец (10%) и стронций (9%).

У сотрудников ФПС, работающих в Северо-Западном регионе, выявлено избыточное содержание кадмия (24%), серебра (16%), алюминия (14%), никеля (10%), свинца (10%) и мышьяка (8%).

У сотрудников ФПС, работающих в Центральном регионе, наблюдается накопление таких токсичных элементов, как никель (44%),

стронций (35%), серебро (29%), мышьяк (24%), алюминий (15%), кадмий (12%) и свинец (12%).

У пожарных, работающих в Приволжском регионе, отмечается повышенное содержание никеля (27%), кадмия (18%), серебра (11%) и стронция (11%).

У сотрудников ФПС, работающих в Уральском регионе, наблюдается избыток ряда токсичных биоэлементов: никель (33%), серебро (16%), мышьяк (10%) и свинца (10%).

У сотрудников ФПС, работающих Южном регионе, выявлено избыточное содержание кадмия (15%), серебра (13%), алюминия (25%), никеля (12%), свинца (15%) и мышьяка (40%).

Для интегральной оценки значимости отдельных токсичных элементов в каждом из регионов использована ранговая оценка. Первый ранг присвоен химическому элементу, концентрация которого в данном регионе наиболее часто превышает допустимый уровень. Последующие ранги присваивали тем элементам, распространенность превышений которых была менее выражена.

По результатам рангового анализа перечень токсичных элементов в пробах волос пожарных, независимо от региона работы, можно представить в следующем порядке (по мере убывания): никель, серебро, мышьяк, кадмий, алюминий, свинец, стронций. По степени неблагополучия содержания токсичных элементов в организме регионы можно расположить в следующем порядке (по мере возрастания): Центральный, Южный, Северо-Западный, Приволжский, Уральский.

В результате исследования, выявлен ряд особенностей биоэлементного статуса пожарных в зависимости от региона работы.

В частности, для эссенциальных биоэлементов выявлен дефицит:

- для всех регионов – йода (за исключением Южного округа), кобальта и селена;
- для Северо-Западного и Центрального региона – цинка, магния и кальция;

По степени благополучия обеспеченности эссенциальными элементами регионы располагаются в следующем порядке (по мере убывания): Южный, Уральский, Северо-Западный, Центральный, Приволжский.

По токсичным элементам выявлено повышенное содержание:

- для всех регионов – никеля и серебра;
- для Северо-Западного региона – кадмия, алюминия и свинца;
- для Центрального региона – стронция, мышьяка, алюминия и свинца;
- для Приволжского региона – мышьяка и кадмия;
- для Уральского региона – мышьяка и свинца.
- для Южного региона – мышьяка, алюминия и кадмия.

По степени неблагополучия содержания токсичных элементов в организме регионы можно расположить в следующем порядке (по мере возрастания): Центральный, Южный, Северо-Западный, Приволжский, Уральский.

Из представленных данных видно, что самым неблагополучным регионом по дефициту эссенциальных элементов является Приволжский, а по избытку токсичных химических элементов - Уральский регион.

Обращает на себя внимание, что наиболее оптимальный статус выявлен у пожарных, проживающих в Южном округе.

Сопоставление биоэлементного статуса сотрудников ФПС, спасателей и практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге

Для выявления особенностей биоэлементного статуса сотрудников ФПС Санкт-Петербурга, связанных с характером труда, было проведено сравнение концентраций химических элементов в пробах волос пожарных с аналогичными показателями у спасателей МЧС России и практически здоровых людей, прошедших обследование в лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А. А. Никифорова, сопоставимых по полу и возрасту.

В целом, по результатам анализа проб волос можно говорить о более высоком содержании эссенциальных биоэлементов у сотрудников ФПС по сравнению со спасателями. Так содержание ванадия, железа, калия, кальция, магния, марганца, меди, натрия, фосфора, хрома и цинка статистически достоверно выше в пробах волос сотрудников ФПС ($p < 0,05$). Следует отметить, что медианы содержания кальция, магния, меди и цинка в пробах волос спасателей находятся ниже границ референтного интервала. Это свидетельствует о выраженной распространенности дефицита данных элементов в этой анализируемой группе лиц. Более низкие показатели у пожарных наблюдаются только по селену и йоду. При этом медианы содержания селена в обеих группах находятся в границах референтного интервала, а йода – ниже этих границ. Возможно, более низкие показатели обеспеченности организма жизненно необходимыми биоэлементами среди спасателей по сравнению с сотрудниками ФПС связаны с особенностями их труда (длительные командировки, особенности питания).

В пробах волос сотрудников ФПС по сравнению со специалистами спасательных формирований наблюдаются статистически достоверно более высокие показатели содержания ряда токсичных элементов: кадмия, рубидия, серебра и стронция. Накопление данных токсичных элементов, вероятно, связано с характером работы сотрудников ФПС (контактом с продуктами горения). В связи с проживанием обеих обследованных групп в одном регионе, можно исключить роль биогеохимических особенностей

в накоплении токсических элементов в организме сотрудников ФПС. Известно, что токсичные элементы находятся в антагонистических отношениях с жизненно необходимыми, но, несмотря на более высокие показатели содержания эссенциальных биоэлементов в пробах волос сотрудников ФПС по сравнению со спасателями, накопление токсичных элементов среди пожарных происходит более интенсивно. Это, возможно, связано с постоянным их поступлением в ходе профессиональной деятельности.

В пробах волос сотрудников ФПС по сравнению с практически здоровыми людьми достоверно выше содержание таких жизненно необходимых элементов, как ванадий, йод, калий, кальций, кобальт, магний, медь, натрий, фосфор, хром и цинк. Более высокое обеспечение эссенциальными биоэлементами среди пожарных, по-видимому, связано с отсутствием у данной категории граждан выраженной соматической патологии, что является непременным условием их предварительного профессионального отбора и последующей профессиональной деятельности.

По токсичным элементам в сравниваемых группах выявлена противоположная картина. Можно говорить о более интенсивном накоплении у сотрудников ФПС, по сравнению с группой сравнения, следующих токсичных элементов: кадмия, рублидия, свинца, серебра и марганца, содержание которых статистически достоверно выше в пробах волос пожарных.

В целом, в результате сравнения биоэлементных показателей в пробах волос пожарных, спасателей и группы практически здоровых людей выявлено накопление в организме сотрудников ФПС таких токсичных элементов, как барий, кадмий, рубидий, свинец, серебро и стронций, что, вероятнее всего, является следствием воздействия неблагоприятных условий труда.

Для выявления возможной зависимости биоэлементного статуса от условий труда проведен анализ содержания элементов в пробах волос в зависимости от стажа работы, степени участия в пожаротушении и количества выездов в среднем за неделю.

По данным полученным в результате исследования выявлено, что на биоэлементном статусе пожарных отражаются региональные особенности, в связи с чем, анализ возможных зависимостей содержания химических элементов в организме от особенностей труда осуществлялся по отдельным регионам.

При сравнении биоэлементного статуса и стажа работы пожарных выявлен ряд взаимосвязей.

Необходимо отметить, что для каждого вошедшего в исследование региона характерна своя зависимость содержания токсичных элементов от стажа работы.

Распределение содержания эссенциальных элементов в пробах волос сотрудников ФПС в зависимости от стажа так же имеет свои региональные особенности.

При сравнении биоэлементного статуса пожарных и их степени участия в пожаротушении выявлен ряд особенностей.

У сотрудников ФПС Уральского региона, которые принимают менее интенсивное участие в пожаротушении, наблюдаются достоверно более высокие показатели содержания в пробах волос таких элементов как калий и медь по сравнению с не участвующими в тушении. По сравнению с пожарными, принимающими непосредственное участие в тушении пожаров, у пожарных не участвующих достоверно ниже содержание алюминия. Среди эссенциальных элементов, установлено, что у сотрудников, выезжающих на пожары, но не принимающими участия в тушении, наблюдаются более высокие значения содержания фосфора в пробах волос по сравнению с другими группами. Концентрация цинка в группе пожарных, принимающих менее интенсивное участие в пожаротушении ниже, чем у сотрудников, принимающих непосредственное участие, и выше, чем у не участвующих.

В пробах волос сотрудников ФПС Приволжского региона содержание таких токсичных элементов как ртуть и свинец ниже в группе принимающих непосредственное участие по сравнению с не участвующими. Концентрация магния у пожарных, принимающих менее интенсивное участие в пожаротушении, ниже, чем у группы принимающих активное участие. В группе не участвующих в тушении пожаров по сравнению с принимающих менее интенсивное участие достоверно выше содержание марганца в пробах волос.

У сотрудников ФПС Центрального региона непосредственно участвующих в тушении пожаров достоверно повышен ряд элементов: кадмия, кобальта, натрия и свинца по сравнению с группой не участвующих. Концентрация серебра более высокое у пожарных, принимающих непосредственное участие в пожаротушении, по сравнению с группой менее интенсивно участвующих, а селена наоборот. Содержание мышьяка у пожарных, принимающих менее интенсивное участие в пожаротушении, достоверно выше по сравнению с двумя другими группами.

У проживающих в Северо-Западном регионе сотрудников ФПС в группе принимающих непосредственное участие в пожаротушении по сравнению с группой не участвующих достоверно повышен уровень содержания алюминия, лития и свинца, относящихся к токсичным элементам.

Содержание токсичных и эссенциальных биоэлементов в пробах волос сотрудников ФПС так же зависит от количества боевых выездов в неделю.

В целом, в зависимости от количества выездов по содержанию токсичных элементов выявлены следующие региональные особенности:

1) Уральский регион – мышьяк выше в группе с количеством выездов более 10 раз;

2) Центральный регион – никель и кадмий выше в группе с количеством выездов 6 – 10 раз; марганец выше у пожарных, выезжающих 3 – 5 раз в неделю;

3) Северо-Западный регион – кадмий выше у пожарных, выезжающих до 3-х раз в неделю; литий, никель, алюминий, серебро, стронций и свинец выше у сотрудников ФПС с количеством выездов 3 – 5 раз.

4) Южный регион – кадмий и алюминий выше в группе с количеством выездов более 10 раз;

По концентрации эссенциальных элементов установлено следующее:

1) Уральский регион – медь и натрий ниже у пожарных, выезжающих 3 – 5 раз в неделю;

2) Приволжский регион – фосфор ниже у пожарных, выезжающих 3 – 5 раз; хром выше, а цинк ниже у группы с количеством выездов до 3-х раз;

3) Центральный регион – цинк ниже в группе с количеством выездов до 3-х;

4) Северо-Западный регион – кальций, магний, кобальт и фосфор ниже у сотрудников ФПС с количеством выездов более 10 раз в неделю.

1.3. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

Лица опасных профессий, прежде всего спасатели и пожарные, часто оказываются в условиях высокого психоэмоционального напряжения, их труд при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС) относится к категории опасных и характеризуется высоким риском потери здоровья и жизни.

Известно, что длительные физические и нервно-психические нагрузки в процессе профессиональной деятельности могут приводить к существенному изменению функционального состояния и работоспособности человека. Имеется большое количество исследований, подтверждающих высокую распространенность дезадаптивных расстройств у спасателей МЧС России [2, 18].

Психоэмоциональный стресс ведет к истощению адаптационных резервов организма и оказывает существенное влияние на состояние сердечно - сосудистой системы, одновременно

являясь и независимым фактором риска, и усиливая традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Профессиональная деятельность лиц опасных профессий в условиях психоэмоционального напряжения вызывает целый ряд функциональных и структурных изменений в сердечно - сосудистой системе человека. При этом механизмы такого воздействия еще не достаточно изучены.

Согласно современным представлениям, эндотелий сосудов является одной из главных и наиболее уязвимых мишеней патологического воздействия психоэмоционального стресса, приводящего к развитию и прогрессированию сердечно - сосудистой патологии. В связи с этим, изменение состояния эндотелия сосудов является чувствительным индикатором этого воздействия, позволяющим судить об уровне сердечно-сосудистого риска человека.

В последние годы представления о функциях эндотелия значительно расширились. Дисфункция эндотелия рассматривается как важное звено в патогенезе сосудистых заболеваний. Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и цереброваскулярной патологии [7].

Исследования последних лет показали наличие многих факторов риска, способствующих развитию дисфункции эндотелия: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, диабет и др., которые реализуют свое повреждающее действие главным образом через усиление воспаления и окислительных процессов [15, 24]. При этом, также нарушается баланс между факторами, оказывающими потенциально ангиопротекторное, вазодилатирующее, антипролиферативное действие и вазоконстриктивными, тромботическими, пролиферативными факторами. Как правило, в конкретной клинической ситуации имеет место уменьшение синтеза или повышение содержания в крови самых разных эндотелиальных факторов. Все эти изменения принято называть как дисфункция эндотелия.

По своему действию все вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелием, делят на вазоконстрикторы и вазодилататоры (табл.1.3.1).

Таблица 1.3.1
Основные эндотелиальные факторы, влияющие на тонус
сосудов (Петрищев Н.Н., 2003)

Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Эндотелин-1 Тромбоксан А ₂ 20-НЕТЕ Ангиотензин II	Оксид азота (NO) Эндотелиальный гиперполяризирующий фактор Простациклин Адреномедуллин Моноокись углерода Натрийуретический пептид Анандамид АТФ, АДФ Кинины

После открытия роли эндотелия в регуляции сосудистой функции возникла необходимость в разработке клиничко-лабораторных критериев для оценки эндотелиальной вазомоторной функции и выраженности эндотелиальной дисфункции. В настоящее время описаны методы определения практически всех вазоактивных веществ, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркёров дисфункции эндотелия образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Выявление клинически значимых показателей дисфункции эндотелия и установление взаимосвязи с соматической патологией является перспективным направлением исследований.

Эндотелин-1 и его клиничко-прогностическое значение в оценке эндотелиальной дисфункции

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды эндотелины. Все эндотелины составляют семейство пептидов, включающих в себя 3 представителя (эндотелин-1,2,3), каждый из которых представляет собой пептид, состоящий из 18 аминокислот. Эндотелины изначально синтезируются в виде пептида предшественника - пре-эндотелина, подвергаясь затем превращению в Big-эндотелин. Big-эндотелин превращается в активную форму под действием эндотелин-превращающего фермента.

Эндотелин вызывает вазоконстрикцию, действуя на эндотелиновые рецепторы типа А. Меньшая часть эндотелина, взаимодействуя с эндотелиновыми рецепторами типа В, стимулирует синтез NO и вызывает вазодилатацию. Таким образом, один и тот же медиатор регулирует две

противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) в результате взаимодействия с разными типами рецепторов.

Эндотелин-1 относится к тем эндотелиальным факторам, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия, что в свою очередь служит показателем дисфункции эндотелия [14].

Синтез ЭТ-1 регулируется рядом факторов, которые имеют важное значение в функционировании сердечно-сосудистой системы. Например, такие факторы как пульсовое растяжение стенки сосуда, ее повреждение и рН усиливают выработку эндотелина-1. Физическая нагрузка и гипоксия повышают его миокардиальную экспрессию. Окисленные ЛПОНП, глюкоза, инсулин и тромбин стимулируют синтез эндотелина-1. Также синтез ЭТ-1 стимулируют такие вазоконстрикторы, как ангиотензин-2, катехоламины, факторы роста и цитокины. Оксид азота, простаглицлин, эстрогены и предсердный натрийуретический пептид ингибируют синтез эндотелина-1.

Уровень эндотелина-1 в сыворотке повышается при ряде заболеваний, таких как застойная сердечная недостаточность и инфаркт миокарда, а секреция эндотелина усиливается под действием гипоксии и ангиотензина-2. Обнаружено, что эндотелиальные и миокардиальные уровни ЭТ-1 повышаются при состояниях, связанных с ростом клеток данного типа. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что одной из патофизиологических ролей ЭТ-1 может быть местная вазоконстрикция в ответ на повреждение, в то время как возможна и общая вазоконстрикторная роль при ряде заболеваний.

В настоящее время ЭТ-1 рассматривается как маркер ИБС, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов, АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной сосудистой патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, сахарного диабета.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что эндотелиновая система активируется при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, демонстрируя, таким образом, важную роль эндотелина-1 в механизмах развития дисфункции эндотелия, а, следовательно, и его высокую прогностическую значимость в клинической практике. В то же время, очевидно, что механизмы формирования дисфункции эндотелия еще далеки от полного понимания и требуют дальнейшего изучения.

Использование в клинко-диагностической практике методов, включающих в себя оценку состояния эндотелия сосудов путем

исследования способности артерий к вазодилатации, а также содержания в крови ряда эндотелиальных факторов, может играть важную роль в донозологической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Это особенно актуально у лиц, чья профессиональная деятельность связана с повышенным психоэмоциональным и физическим напряжением.

При этом на сегодняшний день спектр лабораторных методов, используемых при обследовании спасателей, в основном включает в себя показатели, направленные на диагностику уже сформировавшейся патологии, что не позволяет эффективно проводить первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

У 16 % спасателей выявлено повышенное содержание эндотелина-1 в плазме крови. В группе сравнения среднее значение содержания эндотелина-1 в плазме крови составило $0,39 \pm 0,1$ фмоль/мл, в то время как у обследованных спасателей $0,7 \pm 0,28$ фмоль/мл.

При проведении статистического анализа зависимости между степенью прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию и содержанием эндотелина-1 в плазме крови у спасателей выявлена статистически значимая корреляция, носящая отрицательный характер, что отражает тенденцию к более высокому содержанию эндотелина-1 в плазме у спасателей со сниженной вазомоторной функцией.

Выявленная зависимость между двумя измеряемыми показателями характеризует достаточно высокий уровень их достоверности в качестве выбранных методик для оценки функционального состояния эндотелия сосудов у спасателей.

Статистический анализ корреляционных связей между уровнем эндотелина-1 в плазме и исследуемыми факторами сердечно-сосудистого риска выявил статистически значимую зависимость между уровнем эндотелина-1 и индексом массы тела, а также наличием факта курения и количеством выкуриваемых в день сигарет.

Анализ полученных данных у обследованных нами спасателей показал не только высокую частоту встречаемости нарушений функционального состояния эндотелия сосудов (по результатам исследования вазомоторной функции плечевой артерии и содержания эндотелина-1 и молекул адгезии сосудистого эндотелия в плазме крови) у спасателей, но и ее прямую зависимость от стажа работы в поисково-спасательных формированиях и ряда факторов сердечно-сосудистого риска. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, показавших важную роль дисфункции

эндотелия в формировании повышенного сердечно-сосудистого риска и в механизмах патологического воздействия психоэмоционального стресса на сердечно - сосудистую систему человека.

Интересно, что выявленные нами нарушения функционального состояния эндотелия сосудов у спасателей, встречаются с наибольшей частотой в группе со стажем работы более 7 лет, что согласуется с данными о том, что наибольшее напряжение адаптационных механизмов и снижение резервных возможностей сердечно - сосудистой системы встречается именно у спасателей со стажем работы более 7 лет.

Таким образом, на основе полученных данных можно заключить, что использование методов оценки функционального состояния эндотелия сосудов у спасателей, и, в частности, содержания эндотелина-1 в плазме крови, является достаточно перспективным и целесообразным при определении уровня сердечно-сосудистого риска в интересах донозологической диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

1.4. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У СОТРУДНИКОВ ФПС

Известно, что профессиональная деятельность сотрудников государственной противопожарной службы (ГПС) сопровождается высоким психоэмоциональным напряжением, что, как правило, приводит к формированию хронического стресса и развитию различных заболеваний. Кроме того, неблагоприятные факторы условий труда, влияют на защитные барьерные функции организма. Частой патологией у пожарных, связанной с воздействием профессиональных вредностей и хроническим стрессом, являются заболевания желудочно-кишечного тракта [1, 17] .

Оценку состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) проводили с использованием комплекса показателей под общим названием «гастропанель» - пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17, антитела к *Helicobacter pilory* (HP) (GastroPanel, Biohit Diagnostics, Финляндия) [16].

Определение сывороточной концентрации проэнзима пепсиногена I (PGI) совместно с гастрином-17 (G17) и антителами к HP-инфекции позволило выявить группу пожарных с высоким риском пренеопластических изменений (табл. 1.4.1).

Таблица 1.4.1
Изменение концентрации гастрин-17 и пепсиногена I
в зависимости от функциональной активности СОЖ
в группе пожарных и у здоровых добровольцев

Функциональная активность слизистой оболочки желудка	PGI, мкг/л	G17, пмоль/л	Анти-НР, ЕIU
Атрофический гастрит антрального отдела желудка (n = 3)	200 ± 10,6 **	0,4 ± 0,0**	105,5 ± 0,3
Неатрофический гастрит (n = 10)	137,7 ± 2,8**	10,1 ± 0,7	87,6 ± 0,9
Нормальная слизистая (n = 24)	118,9 ± 1,7	16,1 ± 2,4	18,9 ± 0,9*
Группа сравнения (n=30)	83,1 ± 1,5	1,4 ± 0,8	22,3 ± 0,2*

Примечания: PGI – пепсиноген I; G17 – гастрин 17; анти-НР – антитела к *Helicobacter pylori*; * - P < 0,05; ** - P < 0, 01.

Особую проблему в группе лиц, подвергающихся длительному воздействию загрязнений атмосферы и хронического стресса во время ликвидации пожаров, является ранняя диагностика атрофического гастрита, который часто протекает бессимптомно или проявляется неспецифической симптоматикой. Среди обследованных (средний возраст 30 лет) с использованием «гастропанели» в 33 % случаев диагностирована патология слизистой желудка. В 8 % случаев выявлен атрофический гастрит антрального отдела желудка, ассоциированный с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*. У 27 % пожарных выявлен неатрофический гастрит с высоким риском язвенной болезни, а среди пациентов с нормальной слизистой чаще, чем в группе сравнения отмечались изменения, характерные для рефлюксных заболеваний. Частота НР-ассоциированного гастрита среди обследованных пожарных по результатам определения уровня специфических антител к НР составляла 35 %, что значительно ниже, чем в популяции.

Одним из путей решения проблемы ранней диагностики атрофических и пренеопластических изменений СОЖ, по мнению Международного согласительного комитета гастроэнтерологов и патологов (апрель 2004 г.,

Парма, Италия) может быть серологическая индикация биомаркёров поражения фундального и антрального отделов желудка, а затем проведение эндоскопического исследования.

Таким образом, неблагоприятные условия деятельности сотрудников ГПС, их воздействие на здоровье, определяют необходимость регулярного определения широкого спектра лабораторных показателей у пожарных с целью профилактики и ранних лечебных мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний органов пищеварения и одним из таких методов может быть «гастропанель».

1.5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОДЕФИЦИТА У СОТРУДНИКОВ ФПС ГПС МЧС РОССИИ

Известно, что заболевания желудочно-кишечного тракта находятся на первом месте среди соматической патологии лиц опасных профессий. Пожарные МЧС России не являются исключением. Данные углубленного медицинского осмотра специалистов ГПС показали, что около 60% обследованных имеют хронические заболевания ЖКТ – хронический гастрит, ГЭРБ и язвенную болезнь [2].

Среди мужчин молодого возраста в 33,9% случаев (43 человека) диагностируется снижение МПКТ до остеопении по Z-оценке. У 4 пациентов был выявлен остеопороз (ОП), локализованный в регионе L2-L4. Не измененная МПКТ оказалась у 85 человек, что составляло 64,4% от всех обследованных лиц. Можно предположить, что специфика и характер труда специалистов ГПС играют существенную роль в формировании остеопении (ОД) или остеопенического синдрома у мужчин молодого возраста [8].

При изучении скрининговых анкет были выявлены факторы риска развития ОД: в 40% нарушение питания, которое проявлялось в злоупотреблении кофе (более двух чашек в день) и недостаточном потреблении молочных продуктов; в 65% – курение; в 25% – отсутствие солнечной инсоляции. В то же время для обследованных лиц не была характерна гиподинамия, они не принимали лекарственных препаратов (антидепрессантов, глюкокортикоидов), которые могли бы оказывать влияние на процессы обмена в костной ткани.

Анализ изменения МПКТ в зависимости от патологии органов пищеварения установил, что снижение плотности кости от $-1,0$ до $-2,5$ SD и ниже было преимущественно у пожарных с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ), мультифокальными атрофическими изменениями (ХМАГ), при язвенной болезни (ЯБ) и ГЭРБ.

Как известно, снижение МПКТ скелета до остеопении или ОП не может не отразиться на состоянии тканей зубов.

Выявлена прямая корреляционная связь количества удаленных зубов от МПКТ поясничного отдела позвоночника L2-L4 ($r = 0,463$ при $p = 0,026$). Результаты исследования позволили констатировать, что снижение минеральной плотности костной ткани скелета в основном влияет на состояние твердых тканей зубов.

Для оценки состояния костного метаболизма определяли содержание следующих биохимических показателей в сыворотке крови пациентов: общего (Са общ.) и ионизированного кальция (Са ион.), общего магния (Mg общ.) и ПТГ.

Проведенные лабораторные исследования показали статистически значимое повышение концентрации паратгормона (ПТГ), общего магния и снижение уровня ионизированного кальция в группе пожарных со средним возрастом 32 года, что может быть объяснено более длительным воздействием факторов опасной профессии.

В качестве показателя кальциевого обмена измерение концентрации ионизированного кальция (фракции биологически активного элемента) считается более информативным, чем измерение общего кальция. На концентрацию ионизированного кальция могут влиять изменение рН образца, присутствие антикоагулянтов. Поэтому для определения концентрации ионизированного кальция предпочтительно использовать образцы сыворотки крови, находящиеся в анаэробных условиях. Для исключения негативного влияния на результаты исследования преаналитических факторов для определения уровня Са ионизированного была использована капиллярная кровь, образцы которой сразу после забора анализировались на приборе ABL 800.

Как известно, метаболизм костной ткани находится под контролем половых гормонов и гормонов щитовидной железы.

При изучении гормонального профиля у пожарных было показано, что уровень ТТГ и свободного Т4 соответствовал значениям нормы и не выходил за пределы референтных значений 0,4–4,0 мМЕ/л и 10,3–24,5 пмоль/л, соответственно.

Андрогенный статус оценивали по содержанию общего тестостерона и стероидсвязывающего глобулина с расчетом индекса свободных андрогенов (ИСА), %.

Данные по исследованию андрогенного статуса достоверно различаются в группах пожарных с разным стажем работы: при более длительном стаже уровень тестостерона общего и ИСА снижается (ИСА становится даже ниже референтных значений).

В группе пожарных, в которой преобладают остеопоретические изменения костной массы, выявлено статистически значимое снижение концентрации общего тестостерона, и индекса свободных андрогенов, отражающего влияние активной фракции гормона.

Показано, что при увеличении стажа работы и возраста пожарных концентрация ионизированного Са достоверно уменьшается. Получено достоверное изменение параметров андрогенного статуса у мужчин в зависимости от стажа работы /возраста. Концентрация тестостерона общего у мужчин старше 35 лет была наименьшей и составила 12,6 [9,25; 15,7] нмоль/л.

Можно сделать заключение, что «возрастные» изменения андрогенного статуса у служащих ГПС начинают проявляться в молодом возрасте. Это обстоятельство связано с активной профессиональной деятельностью специалистов ГПС, являющихся классическими представителями опасных профессий

Снижение уровня андрогенов у мужчин в свою очередь оказывает влияние на формирование ОД – остеопении и остеопороза.

Корреляция показателей кальциевого гомеостаза с количеством кариозных и запломбированных зубов позволяют с уверенностью утверждать, что высокая интенсивность кариозного процесса может являться скрининговым критерием в определении необходимости проведения денситометрии.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

2.1. АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Среди медицинских проблем, связанных с пострадавшими при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний занимает центральное место. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о лидирующей роли патологии сердечно - сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС, которая была диагностирована у 58,1 % обследованных. В последние годы наблюдается постепенный рост числа лиц с хронической патологией сосудов и нарастание ИБС. Кроме того, заболевания сердечно - сосудистой системы (ССС) являются одной из основных причин смерти ЛПА [11]. Патогенез сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз радиации, остается спорным, что затрудняет выделение наиболее значимых диагностических критериев, которые позволили бы следить за динамикой процесса, проводить патогенетическую терапию и оценивать эффективность лечения. То, что ионизирующее излучение оказывает воздействие на состояние сосудов, у большинства исследователей не вызывает сомнений, однако, характер этого воздействия до сих пор является предметом дискуссии. Некоторые авторы пишут о повреждающем действии радиации на кровеносные сосуды, что приводит к развитию гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Сообщается о раннем развитии атеросклероза сонных артерий и большой частоте ГБ и ИБС среди ликвидаторов. Доминирующей сопутствующей патологией при заболеваниях ССС у ЛПА является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), что дает основание предполагать общие механизмы развития патологии сосудов, как головного мозга, так и сердца. Предполагается, что важную роль в развитии сосудистой патологии играют малые дозы радиации. Многолетние исследования, проводимые во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, выявили у ликвидаторов последствий аварии специфические молекулярные механизмы воздействия малых доз радиации на эндотелий сосудов, который реализуются в его активации и повреждении и возникновении дисфункции эндотелия, а значит и в развитии сосудистой патологии. В то

же время, недостаточно данных, позволяющих однозначно связать варианты сосудистой патологии с маркерами эндотелиальной дисфункции и повреждения эндотелия. Решение этой проблемы, которая является недостаточно разработанной как в нашей стране, так и за рубежом, позволит обосновать мероприятия по профилактике сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

В связи с тем, что нарушения коронарного и мозгового кровообращения развиваются либо на фоне атеросклеротического и гипертонического повреждения сосудов, либо вследствие изменения сосудистого тонуса выявление механизмов сосудистой патологии основывается на исследовании тех параметров обмена веществ, которые лежат в основе развития атеросклероза, нарушения проницаемости и интактности сосудистого эндотелия, регуляции тонуса сосудов. В связи с этим у ЛПА с сосудистой патологией – ишемической болезнью сердца (ИБС) и хроническими нарушениями мозгового кровообращения (ХНМК) были исследованы параметры системы гемостаза, фибринолиза, липидного обмена, обмена гомоцистеина, процессов свободнорадикального окисления, реакций воспаления, состояния эндотелия.

Оценка дислипотеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у ЛПА

Одним из основных факторов развития патологии сосудов, бесспорно, считается атеросклероз, к формированию которого приводят нарушения липидного обмена. Диагностическая значимость показателей липидного обмена и определение их атерогенности, в основном, исследуются при заболеваниях сердечно - сосудистой системы. В многочисленных эпидемиологических исследованиях убедительно была показана связь между уровнем холестерина в плазме крови и развитием ИБС. При цереброваскулярных заболеваниях таких исследований значительно меньше, однако, они также демонстрируют этиологическую роль атеросклероза и дислипидемий при сосудистых заболеваниях головного мозга. По современным представлениям оценка атерогенности не ограничивается определением общего холестерина, а включает определение содержания холестерина различных классов липопротеинов, триглицеридов, апобелков липопротеинов, окисленных форм липопротеинов, а также маркеров воспалительного процесса. Это связано с установленным самостоятельным значением этих параметров, как факторов риска развития атеросклероза. Риск атерогенности возрастает при низких уровнях липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии, увеличении содержания липопротеина (а) - ЛП(а). Особая роль в увеличении риска атеросклероза принадлежит окисленным липопротеинам-ок.ЛП, которые подвергаются атаке свободными радикалами.

С целью выяснения роли нарушений липидного обмена у ЛПА в развитии сосудистых заболеваний нами были исследованы следующие параметры липидного обмена: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП), низкой (ХС-ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), апобелок А1 (апоА1) и апобелок В (апоВ). Все показатели были определены в сыворотке крови ЛПА с диагнозами ИБС и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ).

Характер изменений липидного обмена был аналогичным для обеих обследованных групп. В целом можно говорить об умеренно выраженных атерогенных сдвигах. У 68 % ЛПА была выявлена дислипидемия. Содержание холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов в среднем в обеих группах оставалось в пределах нормы. Распределение значений при этом показало, что у 40,5 % ЛПА содержание холестерина превышало верхнюю границу нормы, но только у 10,1 % этот показатель превышал 7,0 ммоль/л. Уровень ХС-ЛПВП был снижен у 29,8 % ЛПА. У половины пациентов обеих групп коэффициент атерогенности был выше 3,6, у остальных в пределах нормальных значений или повышен незначительно. Заметными оказались изменения в содержании и соотношении апобелков липопротеинов. Если в обеих группах уровень апоА1, белка ЛПВП, был у всех обследованных в пределах нормальных величин, то апоВ, белок ЛПНП и ЛПОНП, уровень которого рассматривается как самостоятельный фактор риска атеросклероза, имел повышенные значения у 68 % больных в группе ЛПА. Вследствие этого отношение апоА1 к апоВ у большинства пациентов обеих групп было ниже 1,5. Возрастание уровня апоВ не во всех случаях сопровождалось достоверным увеличением содержания в сыворотке ЛПА ЛПНП и ЛПОНП – основных апоВ содержащих липопротеинов. Возможно, что увеличение уровня данного показателя обусловлено липопротеинами промежуточной плотности, ремнантами ЛПОНП или патологическими формами липопротеинов, образование которых формирует дополнительные пути развития атеросклероза сосудов. Достоверных различий между группами по показателям, характеризующим липидный обмен, выявлено не было.

Анализ данных исследования в группе ЛПА с ИБС в зависимости от наличия диастолической дисфункции показал, что липидный обмен у пациентов с диастолической дисфункцией характеризуется более выраженными атерогенными сдвигами, что также, как и в целом по группам выражалось в более высоком уровне апоВ и снижении отношения апоА1/апоВ. Развитие у ЛПА с ИБС хронической сердечной недостаточности также сопровождалось существенным снижением отношения апоА1/апоВ до $1,17 \pm 0,07$, в то время как у пациентов без признаков сердечной недостаточности оно было $1,51 \pm 0,17$.

При анализе данных в зависимости от степени ДЭ были получены данные, отражающие атерогенные сдвиги в группах ликвидаторов. Оказалось, что группа со 2-й степенью ДЭ характеризуется выраженными атерогенными сдвигами по сравнению с группой без ДЭ. Следует отметить низкую информативность содержания общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПОНП. В то же время, наиболее существенные различия обнаружены в содержании апоБелков А и В и их соотношении, которое значительно ниже нормы и значений в других группах у пациентов с ДЭ 2-й степени. Данный факт свидетельствует о роли других апоВ содержащих липопротеинов в генезе ДЭ.

В заключение можно отметить, что изменения липидного обмена у ЛПА с сосудистой патологией не носят явно патологического характера, хотя более чем у половины из них определяются те или иные изменения, которые могут быть интерпретированы как атерогенные. Важным выводом данного раздела является зависимость атерогенных сдвигов от клинических признаков заболевания, то есть чем глубже патологический процесс, тем более выражены изменения показателей липидного обмена. Характерной чертой именно ЛПА являются существенные изменения в составе апоБелков липопротеинов, увеличение апоБелка В, составляющего структуру наиболее атерогенных липопротеинов, и снижение отношения apoA1/apoB, которое рассматривается как самостоятельный и серьезный маркер риска развития атеросклероза сосудов. Существенным представляется и то, что нарушения липидного обмена носят однотипный характер как в группе с сердечно - сосудистой, так и с цереброваскулярной патологией.

Оценка окислительного стресса при патологии сосудов у ЛПА на ЧАЭС

Активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) у ЛПА приводит к повышенной окислительной деструкции макромолекул и клеточных структур, что усугубляет атерогенные и гемостазиологические сдвиги при сосудистой патологии. Кроме того, свободные радикалы непосредственно участвуют в регуляции сосудистого тонуса и повреждении сосудистого эндотелия [12].

В связи с этими данными в комплекс нашего исследования был включен раздел по оценке состояния окислительного стресса у ЛПА с различной сосудистой патологией. Материалом для исследования служили сыворотка крови, эритроциты, тромбоциты и лейкоциты периферической крови.

У всех обследованных пациентов, независимо от вида сосудистой патологии, было выявлено повышенное содержание продуктов ПОЛ (ТБК-АП - продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) в сыворотке крови и тромбоцитах, а также выраженный дефицит восстановленного глутатиона.

Группа ЛПА существенно отличалась от группы здоровых лиц по уровню продукции активных форм кислорода (АФК) – супероксид-анион радикала и перекиси водорода – нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови. При этом группа ЛПА с ИБС отличалась более высоким уровнем генерации АФК лейкоцитами. Эти результаты согласуются с данными наших исследований полученных ранее, в которых показана достоверно большая активация лейкоцитов ЛПА, в большей мере мононуклеаров, по сравнению с пациентами контрольной группы, что, в конечном счете, обуславливает и большую степень окислительной деструкции белков и липидов клеточных структур. Это обстоятельство имеет очень большое значение в оценке степени развития атерогенных сдвигов. Общеизвестным, сегодня, считается, что только окисленные в результате реакций свободнорадикального окисления СРО липопротеины активно поглощаются макрофагами, в результате чего и формируется насыщенная холестерином бляшка. С этой точки зрения, несмотря на отсутствие существенных различий в липидном обмене между ЛПА и пациентами контрольной группы, можно считать повышенным риск развития атеросклероза у ЛПА.

Достоверных различий по содержанию продуктов ПОЛ (ТБК-АП) и по уровню продукции активных форм кислорода у пациентов с наличием диастолической дисфункции по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции не было выявлено. Их содержание было повышено у большинства пациентов обеих групп (от 60 % до 80 %) независимо от функционального состояния миокарда. Анализ состояния антиоксидантной системы показал, что содержание глутатиона и супероксиддисмутазы достоверно в подгруппах обеих групп не различалось. Уровень восстановленного глутатиона в обеих подгруппах ЛПА был ниже нормальных значений, недостоверно более выраженное снижение показателя отмечено в подгруппе с наличием диастолической дисфункции. В этой же подгруппе снижение показателя встречалось у большего количества пациентов (76,6 % по сравнению с 58,3 % без диастолической дисфункции). В нашем исследовании не было отмечено зависимости сдвигов процессов СРО в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности.

Анализ данных в зависимости от степени ДЭ показал различия только в уровне генерации АФК. У пациентов без ДЭ уровень генерации перекиси водорода мононуклеарами составил $19,8 \text{ нмоль}/10^6 \text{ кл. в час.}$, при ДЭ 1-й степени – $28,6 \text{ нмоль}/10^6 \text{ кл. в час.}$, а при ДЭ 2-й степени – $45,6 \text{ нмоль}/10^6 \text{ кл. в час.}$, $P < 0,05$. При этом, именно в группе пациентов со 2-й степенью ДЭ определялись самые низкие значения восстановленного

глутатиона – 1,6 мкмоль/л (в группе без ДЭ – 1,75, $P < 0,05$) с возрастанием содержания его окисленной формы.

Таким образом, при оценке окислительного стресса не было выявлено существенных различий в уровне продукции свободнорадикальных продуктов у ЛПА с различными сосудистыми заболеваниями. Для всех ЛПА с патологией сосудов была характерна гиперпродукция АФК лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови, повышенное содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови и существенно сниженный уровень восстановленного глутатиона. При этом только генерация АФК зависела от выраженности патологического процесса и больший ее уровень был ассоциирован с большей степенью ДЭ и развитием диастолической дисфункции миокарда.

Дисбаланс в иммунной системе и реакции воспаления в диагностике повреждения сосудов у ЛПА

Известно, что состояние окислительного стресса сопряжено с нарушением продукции цитокинов, а патогенез сосудистой патологии включает различные изменения иммунной системы.

Для установления роли этих процессов в развитии сосудистой патологии у ЛПА нами были проведены исследования клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у ЛПА с ИБС и ДЭ.

Иммунологические исследования показали, что для ЛПА с сосудистой патологией характерно формирование пограничного состояния нормы, при котором оказываются ограниченными возможности реагирования иммунной системы на биологическую агрессию.

Воздействие факторов ликвидации аварии усиливает продукцию TNF- α и IL-6, но наблюдается значительное снижение способности клеток вырабатывать IFN- α и γ и IL-1 β . На основании анализа продукции цитокинов можно говорить о наличии смешанного T α 1/T α 2 ответа у пациентов обеих групп, причем нарушения выявлены в обоих типах реагирования.

У ЛПА с ИБС и ДЭ отмечено значительное повышение спонтанной продукции IL-1 β мононуклеарами периферической крови и высокий уровень IL-1 β в сыворотке крови. Индуцированная продукция IL-1 β была снижена в обеих группах. Так у 44,2 % ЛПА уровень индуцированной продукции IL-1 β был резко снижен и находился в пределах 10 - 100 пг/мл. Повышенная спонтанная продукция этого цитокина в группе ЛПА свидетельствует о наличии эндогенной активации мононуклеаров периферической крови. Такой механизм нарушения продукции цитокинов связан с длительной гиперпродукцией IL-1 β клетками периферической крови, последующим нарушением аутокринной регуляции цитокина и рефрактерностью клеток-продуцентов к антигенному стимулу. Сывороточный уровень TNF- α в обеих группах существенно превышал

нормальные значения. Индуцированная продукция TNF- α в обеих группах находилась в пределах нормальных значений. Подавление функции провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, являющегося индуктором “цитокинового каскада”, осуществляется с помощью антагониста рецептора IL-1. В норме соотношение между уровнем продукции антагониста рецептора IL-1 и IL-1 β должно приближаться к 5. В группе ЛПА соотношение концентраций этих цитокинов в периферической крови не превышает 1. Это позволяет говорить о том, что повреждающее действие провоспалительных цитокинов не нивелируется описанными физиологическими механизмами.

В группе ЛПА с ИБС независимо от наличия дисфункции миокарда были повышены спонтанная продукция и содержание в сыворотке IL-1, индуцированная продукция этого цитокина была снижена. При сравнении пациентов с диастолической дисфункцией (ДД) и без диастолической дисфункции миокарда было отмечено менее выраженное повышение спонтанной продукции и содержания в сыворотке IL-1 у пациентов с ДД в группе ЛПА, однако, различия не были достоверными.

Содержание IL-6 в сыворотке крови было повышено только у пациентов с диастолической дисфункцией. Независимо от наличия дисфункции миокарда была увеличена спонтанная продукция IL-6 и снижена его индуцированная продукция, однако, у пациентов с дисфункцией миокарда эти изменения выражены в большей степени. Достоверных различий между пациентами с наличием и отсутствием дисфункции миокарда, а также между пациентами обеих групп с ДД выявлено не было. Содержание TNF- α в сыворотке было повышено в обеих группах, однако, у пациентов с наличием ДД это повышение было недостоверно менее выраженным. Спонтанная продукция TNF- α была существенно повышена независимо от наличия дисфункции миокарда. Особенностью группы ЛПА является достоверно большее повышение спонтанной продукции этого цитокина у пациентов с диастолической дисфункцией миокарда ($320,8 \pm 56,1$ пг/мл) по сравнению с больными, имеющими нарушения диастолической функции в контрольной группе ($133,7 \pm 42,9$ пг/мл). Индуцированная продукция TNF- α была нормальной в обеих группах независимо от наличия диастолической дисфункции миокарда.

В дальнейшем анализ проводился в группе ЛПА в зависимости от наличия и выраженности дисциркуляторной энцефалопатии.

При сравнении групп по мере нарастания ДЭ отмечалось снижение абсолютного количества CD4+лимфоцитов, тенденция к понижению количества CD8 клеток. Отмечалось снижение относительного и

абсолютного количества CD95 клеток. Изменения в цитокиновом звене иммунитета были менее выражены.

Таким образом, наибольшая степень выраженности признаков ДЭ сопровождалась следующими изменениями в иммунной системе: уменьшением количества лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу - антиген CD95; снижением индуцированной продукции IL-1 β и спонтанной TNF- α , которое сочеталось с увеличением уровня спонтанной продукции IL-6.

IL-6 – мультифункциональный цитокин, который регулирует преимущественно гуморальную составляющую иммунного ответа, острофазный воспалительный ответ и гемопоэз. Синтез острофазовых белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но IL-6 отводится особая роль гепатоцитактивирующего фактора, так как этот цитокин индуцирует синтез фибриногена, С-реактивного белка, альфа1-кислого гликопротеина и др.

Наряду с целым рядом общеизвестных факторов риска развития ИБС и ДЭ: дислипидемией, гипертонией, избыточной массой тела, курением доказывается независимая роль в формировании коронарного риска такого биохимического маркера воспаления как высокий уровень С-реактивного белка [9, 10, 19].

Оказалось, что 6 % ЛПА с сосудистой патологией имели уровень С-реактивного белка выше 14 мг/л, что свидетельствовало о наличии выраженных воспалительных процессов на момент обследования. 32 % обследованных лиц имели уровень С-реактивного белка выше 2,5 мг/л. По литературным данным такой уровень этого острофазового белка свидетельствует о риске осложнений сосудистой патологии.

Клинически выраженные стадии ДЭ по сравнению с НПНМК характеризуются более высокими значениями С-реактивного белка, превышающими дискриминантный уровень 2,5 мг/л, что свидетельствует о важной роли воспаления стенки сосудов в патогенезе сосудистых расстройств при цереброваскулярной патологии у ликвидаторов.

У ЛПА с ИБС не было выявлено различий в уровне С-реактивного белка в зависимости от клинических проявлений заболевания. Однако анализ уровня С-реактивного белка в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек, морфологического признака ИБС, показал достоверные различия (табл. 2.1.1).

Таблица 2.1.1

Средние значения С-реактивного белка у ЛПА с отсутствием и наличием атеросклеротических бляшек

Показатели (средние значения), ед.изм.	При отсутствии бляшек	При наличии бляшек
С-реактивный белок, мг/л	2,69 ± 0,31	7,97 ± 0,43*

Примечание: *- p < 0,05.

Наличие атеросклеротических бляшек сопровождается значимым возрастанием в сыворотке крови С-реактивного белка, явного признака воспаления в стенке сосуда.

Результаты иммунологического исследования убедительно указывают на важную роль воспаления в повреждении сосудов при сердечно - сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях у ЛПА.

Дисфункция эндотелия у ЛПА на ЧАЭС как один из механизмов формирования болезней системы кровообращения

Основной причиной возникновения и развития сердечно - сосудистой и цереброваскулярной патологии является снижение локального кровотока, уменьшение кровоснабжения сердца или мозга с последующим органическим или функциональным поражением органа. Процесс тромбообразования, который является ведущим фактором уменьшения просвета сосуда, тесно связан с повреждением внутренней оболочки сосуда. Нарушение целостности эндотелия, который в норме выполняет важные гомеостатические функции, может стать основой цепи патофизиологических реакций, приводящих к окклюзии сосудов [14].

Результаты наших исследований показывают, что у ЛПА с сосудистой патологией развивается целый комплекс патохимических сдвигов, свидетельствующих о ключевой роли повреждения эндотелия как важного патогенетического фактора этой патологии у ЛПА.

Свободные радикалы кислорода и некоторые цитокины, гиперпродукция которых постоянно определяется у ЛПА с сосудистой патологией, обладают способностью напрямую взаимодействовать с клетками эндотелия, повреждая его и изменяя тонус сосудов. Нарушение обмена апобелков липопротеидов, характерное для ЛПА, проявляет свои атерогенные свойства также посредством влияния на стенку сосудов.

Наряду с нарушением липидного обмена в атеросклеротическом поражении сосудов большую роль играют расстройства системы гемостаза, которые могут иметь и самостоятельное значение для развития сосудистой патологии как факторы, способствующие уменьшению кровотока вследствие увеличения вязкости крови и образования тромбов. Часть настоящего исследования была посвящена выяснению вопроса о

вкладе нарушений в системе гемостаза в развитие сосудистой патологии у ЛПА.

Не было выявлено изменений параметров плазменного гемостаза у ЛПА с сосудистой патологией. Среди параметров противосвертывающей системы у ЛПА также не было отмечено достоверных изменений по сравнению с нормой. Однако 30% ЛПА имели низкие значения антитромбина III, а 25% - низкие значения протеина С, важного компонента противосвертывающей системы, и более высокое содержание фибриногена, что в совокупности может стать условием повышенного тромбообразования и снижения тромборезистентности у каждого третьего ЛПА с сосудистой патологией. Параметры тромбоцитарного гемостаза в среднем также резко не отличались от нормы. Анализ распределения значений показал, что более 50% ЛПА имели те или иные нарушения агрегации тромбоцитов. Чаще всего регистрировалась повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, что указывает на наличие в кровотоке активных тромбоцитов, способных к тромбообразованию. У 43% пациентов отмечалась повышенная агрегация на низкие концентрации индукторов агрегации, и более чем у 60% повышенная агрегация на коллаген, что косвенно указывает на повреждение сосудистого эндотелия.

Аналогично выявленным изменениям липидного обмена, сдвиги в системе гемостаза были однотипны для всех пациентов с сосудистой патологией независимо от ее локализации.

Мощным фактором поражения эндотелия является нарушение обмена гомоцистеина (ГЦ) [21, 28, 30], которое было отмечено нами при обследовании 135 мужчин ЛПА на ЧАЭС с сердечно - сосудистой и цереброваскулярной патологией. Концентрация ГЦ в плазме крови ЛПА составляла $15,5 \pm 0,98$ мкмоль/л, медиана (Ме) – 13, 35 мкмоль/л, что превышало установленную дискриминационную норму для данного показателя. Динамическое исследование через 2 месяца после назначения патогенетической терапии существенно не повлияло на метаболизм ГЦ и его концентрация достигла $16,45 \pm 1,03$ мкмоль/л при Ме – 14,4 мкмоль/л.

Нельзя исключать, что к повышению уровня ГЦ у мужчин-ликвидаторов приводит курение, поскольку никотин снижает содержание в крови пиридоксальфосфата (витамина В6). Поскольку гипергомоцистеинемия поддается коррекции с помощью приема фолиевой кислоты и витаминов группы В, своевременное выявление повышенного содержания ГЦ в плазме крови ликвидаторов может способствовать снижению риска осложнений от сосудистых заболеваний.

Воспаление стенки сосудов, признаком которого являются повышенные уровни С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов у ЛПА, также является мощным фактором повреждения эндотелия. Подтверждением вовлечения этого механизма в патогенез сердечно-

сосудистой патологии у мужчин – ЛПА служат данные о содержании высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови.

В обследованных нами группах ЛПА содержание hsCRP превышало этот уровень у 55 % пациентов, а у 25 % он был выше верхней границы референтного интервала (5,0 мг/л). hsCRP служит маркёром воспаления, в том числе и воспаления в сосудистой стенке, что способствует нарушению ее целостности и повышению ее адгезивных свойств.

Таблица 2.1.2

Показатели дисфункции эндотелия у ЛПА
с сосудистой патологией и в контрольной группе

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа	ГБ и ИБС	ДЭ
ГЦ, мкмоль/л	9,92 ± 0,84	15,53 ± 0,98*	14,24 ± 0,63*
hsCRP, мг/л	2,52 ± 0,82	4,01 ± 0,55*	4,23 ± 1,03*
ЭТ-1, фмоль/мл	1,62 ± 0,75	5,46 ± 0,37*	5,61 ± 1,63*

Примечания: * - различия с группой контроля достоверны, ($p < 0,05$); hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок; ГЦ – гомоцистеин; ЭТ-1 – эндотелин-1; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

Наиболее важным вазоконстрикторным пептидом является эндотелин-1 (ЭТ-1). В физиологических концентрациях он вызывает высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. В норме медиана (Me) эндотелина-1 составляет 0,86 фмоль/мл. У 80-85 % обследованных наблюдалась незначительная экспрессия ЭТ-1 и только у 5 % - концентрация ЭТ-1 была повышена и лежала в интервале 25 – 30 фмоль/мл. Выраженная митогенная активность ЭТ-1 в отношении клеток эндотелия и гладкомышечных клеток подтверждается выявлением высоких концентраций молекул клеточной адгезии у 23-27 % ликвидаторов с сосудистой патологией. Было показано, что при нарушении эндотелийзависимой вазодилатации, по данным проведения УЗИ плечевой артерии (проба с реактивной гиперемией), уровень ЭТ-1 в сыворотке крови коррелировал со степенью поражения сосудов и тяжестью клинической симптоматики у пациентов.

Фактор Виллебранда является наиболее известным маркёром повреждения сосудов. Он относится к числу молекул секретируемых

эндотелием и опосредует начальный этап адгезии тромбоцитов. Существенное повышение фактора Виллебранда в сыворотке крови определяется при заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (например, сахарный диабет, атеросклероз). Увеличение его содержания свидетельствует о дисфункции эндотелия.

По нашим данным только у 23,5 % ЛПА с сосудистой патологией была повышена активность фактора Виллебранда. Следует учесть, что в эту группу были включены пациенты с начальными проявлениями нарушений мозгового кровообращения. Поэтому этот результат может рассматриваться как указание на высокий риск повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях с более выраженными клиническими признаками заболевания. На это указывает высокая активность фактора Виллебранда у одного пациента из этой группы – 476,0 % (норма 60-180 %) с гемодинамически значимыми нарушениями мозгового кровотока. Кроме того, корреляционный анализ показал достоверную положительную связь активности фактора Виллебранда с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,67$), с содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке крови ($r = 0,47$), продукцией АФК нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови ($r = 0,49$ и $r = 0,37$ соответственно), а также с коэффициентом атерогенности ($r = 0,32$). Эти данные подтверждают предположение о том, что возрастание атерогенных сдвигов, увеличение функциональной активности тромбоцитов и гиперпродукция АФК лейкоцитами периферической крови у ЛПА с сосудистой патологией служат реальными причинами повреждения эндотелия сосудов, которое в свою очередь формирует морфологическую основу уменьшения коронарного и церебрального кровотока и в конечном итоге приводит к развитию сердечно - сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Об этом же свидетельствуют выявленные корреляционные зависимости изученных метаболических параметров с уровнем депрессии, нарушением мышления и когнитивных функций, ухудшением зрительной памяти, снижением мозговых функций. Так, например, достоверная обратно-пропорциональная зависимость была выявлена между уровнем ЛПВП, апоВ, общего холестерина, продуктов ПОЛ и коэффициента атерогенности с уровнем депрессии, нарушением мышления, функциональной активности мозга. То есть, усугубление атерогенных сдвигов и активация процессов СРО приводит к развитию депрессивных состояний, ухудшению когнитивных функций, памяти, снижению электрической активности головного мозга.

Представленные данные подтверждают участие изученных механизмов в развитии сосудистой патологии и позволяют разрабатывать патогенетические способы профилактики и

медикаментозной коррекции сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Представляется очевидным, что диагностика, лечение и профилактика сосудистой патологии у ЛПА должна проводиться с учетом выявленных механизмов ее развития. Проведенное нами исследование позволило расшифровать далеко не все механизмы развития патологического процесса в сосудах у ЛПА. Тем не менее, уже сегодня мы имеем достаточно информации для того, чтобы сформулировать общие принципы лабораторной диагностики сосудистых заболеваний у ЛПА, на основе которой становится возможным проведение патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Прежде всего, следует учитывать общность патогенеза сосудистых заболеваний у ЛПА, как при сердечно - сосудистой, так и при цереброваскулярной патологии, что подтверждают результаты наших исследований. Об этом же свидетельствует и большой процент ЛПА, у которых одновременно диагностируются ИБС и ДЭ. Все это дает основание в дальнейшем говорить о механизмах и профилактике сосудистых заболеваний без указания системной принадлежности.

Важным этапом, предшествующим проведению мероприятий по лечению и профилактике сосудистых заболеваний, должен стать анализ патогенетического варианта вида сосудистой патологии у каждого конкретного пациента. Как демонстрируют результаты нашей работы, только примерно у 60 % ЛПА формируются выраженные атерогенные сдвиги и состояние окислительного стресса, у 43 % - нарушения в системе гемостаза, только 25 % - имеют гипергомоцистеинемию и признаки повреждения эндотелия. В связи с этим выбор профилактического комплекса должен быть основан как на общих представлениях о механизмах развития сосудистой патологии у ЛПА, так и на индивидуальном анализе клинических и патофизиологических признаков патологии сосудов, психофизиологического состояния пациента, лабораторных маркёрах, свидетельствующих о том, или ином преобладающем варианте метаболических сдвигов.

Второе важное положение, вытекающее из результатов работы, заключается в комплексном участии всех выявленных молекулярных механизмов в развитии патологического процесса в сосудистом русле ЛПА, основой которого является повреждение сосудистого эндотелия. Свободные радикалы кислорода модифицируют химическую структуру липопротеинов, которые увеличивают свои атерогенные свойства в окисленном виде и приобретают способность влиять на функцию эндотелия. Химически модифицированные липопротеины (окисленные, гликозилированные и др.) способны инициировать аутоиммунный ответ. Это сопровождается формированием ЛППП-содержащих аутоиммунных комплексов, которые, в свою очередь, активируют макрофаги и

повреждают эндотелиальные клетки. Цитокины индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, способствуют синтезу и секреции эндотелием соединений, обладающих прокоагулянтными свойствами, а также факторов роста, способствующих пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). Кроме этого одним из эффектов TNF- α является активация тромбоцитов в сосудах. Взаимное повреждающее действие свободных радикалов, цитокинов и апоВ-содержащих липопротеинов приводит к возрастанию адгезивных свойств тромбоцитов, прилипание которых к сосудистой стенке запускает процесс образования тромба, который может идти неограниченно при снижении антитромботического потенциала эндотелия, вследствие его повреждения теми или иными факторами.

Исходя из результатов многолетних исследований, можно с уверенностью утверждать, что в алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ЛПА необходимо включать:

- исследование параметров обмена липопротеинов с обязательным определением соотношения апоА/апоВ;
- оценку системы гемостаза как плазменного, так и тромбоцитарного;
- определение параметров, характеризующих выраженность окислительного стресса;
- выявление маркёров воспалительной реакции – определение высокочувствительного С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов;
- оценку дисфункции или повреждения эндотелия.

Основными направлениями программы профилактики заболеваний сосудов у ЛПА, видимо, должны стать меры предупреждающие появление дислипидемий, ограничивающие процессы свободнорадикального окисления, подавляющие реакции воспаления, в том числе избыточный синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, снижающие функциональную активность тромбоцитов, поддерживающие структурную целостность и функциональную активность сосудистого эндотелия.

Важным условием успешности такого рода мероприятий является использование адекватных методов лабораторной диагностики, позволяющих определять для каждого конкретного пациента необходимый патогенетически обоснованный план лечебных и профилактических мероприятий, а также получать объективную информацию об эффективности проводимой терапии.

2.2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Хронический стресс может быть фактором, предрасполагающим к развитию метаболического синдрома. Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как “пандемию XXI века”. В России, по данным государственного научного центра Профилактической медицины распространенность метаболического синдрома составляет около 20%. Метаболический синдром является интегральным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает его важное клиническое значение. При наличии этого патологического состояния риск развития ишемической болезни сердца увеличивается в 3 - 4 раза, а риск смерти от нее в 2,5 - 3 раза, риск смерти от какой-либо причины (общая смертность) – в 2 раза, риск развития сахарного диабета 2 типа увеличивается в 3 - 6 раз по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [25, 26, 29]. Этот факт нашел отражение в рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008 г.), где метаболический синдром внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с сахарным диабетом [6].

Полученные во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова данные свидетельствуют о высокой (75%) распространенности метаболического синдрома среди ликвидаторов, страдающих сердечно - сосудистыми заболеваниями.

Более половины (55,6%) ликвидаторов с метаболическим синдромом имеют клинически выраженное ожирение. Практически у всех этих пациентов встречается артериальная гипертензия (95%). Довольно часто выявляется гиперлептинемия (75%). У большинства из этих пациентов была выявлена дислипидемия (87,5%), дисгликемия (81,1%) и гиперурикемия (53,7%). Наиболее характерным для дислипидемии при метаболическом синдроме у ликвидаторов является снижение концентрации ХС-ЛПВП, выполняющего “защитную” роль в атерогенезе. Среди нарушений углеводного обмена чаще встречается сахарный диабет 2 типа (43,3%).

Высокая распространенность метаболического синдрома в группе ликвидаторов только отчасти может быть обусловлена немолодым возрастом этих пациентов, который в среднем составил 61 год, хотя у большинства обследованных имелись типичные факторы риска, среди которых – гиподинамия, неправильное питание и курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии способствовали развитию метаболического синдрома.

У ликвидаторов с метаболическим синдромом среднее значение индекса массы тела составило $30,0 \pm 4,6$ кг; превышение нормальных показателей индекса массы тела наблюдалось у 91,1% ликвидаторов.

Избыточная масса тела (ИМТ = 25-29,9 кг/м²) выявлена у 35,6% ликвидаторов, а ожирение (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) диагностировано у 55,6% ликвидаторов, причем ожирение I степени – у 40,0% (ИМТ = 30-34,9 кг/м²), ожирение II степени – у 8,9 % (ИМТ = 35-39,9 кг/м²), ожирение III степени (ИМТ > 40,0 кг/м²) – у 6,7%.

Абдоминальное ожирение по результатам измерения окружности талии выявлялось у 67,1 % ликвидаторов. У пациентов с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение в 100% случаев) средний показатель окружности талии составил $106,5 \pm 10,4$ см.

Превышение оптимальной концентрации холестерина наблюдалось в 69 % случаев и в среднем составило $5,7 \pm 0,9$ ммоль/л. Наиболее часто у ликвидаторов с метаболическим синдромом встречалось снижение концентрации ХС-ЛПВП, выполняющего “защитную” роль в процессах атерогенеза (в среднем концентрация холестерина ЛПВП у ликвидаторов с метаболическим синдромом составила $1,06 \pm 0,33$ ммоль/л). Концентрация триглицеридов в плазме крови в среднем составляла $1,9 \pm 1,7$ ммоль/л, гипертриглицеридемия наблюдалась у 25% ликвидаторов с метаболическим синдромом. Повышение концентрации ХС-ЛПНП отмечалось в 37,5 % (среднее значение $3,8 \pm 0,9$ ммоль/л, а ХС-ЛПОНП – в 25 % случаев (среднее значение $0,83 \pm 0,52$ ммоль/л). Превышение значения индекса атерогенности свыше 3,1 было выявлено у 88 % ликвидаторов с метаболическим синдромом.

Нарушения углеводного обмена у ликвидаторов с метаболическим синдромом отмечались в 81,1 % случаев. Из них на долю сахарного диабета 2 типа выпало - 43,3 %, на долю нарушений толерантности к глюкозе 36,7 % ликвидаторов, а нарушенная гликемия натощак была выявлена у 20 % ликвидаторов.

У ликвидаторов с метаболическим синдромом показатели базальной инсулинемии колебались в значительных пределах и среднее значение базальной инсулинемии составило $9,9 \pm 7,9$ ммоль/л.

Повышение концентрации С-пептида натощак 1,2 нмоль/л и более наблюдалось у 24 % ликвидаторов с метаболическим синдромом, что является критерием инсулинорезистентности.

Гиперурикемия выявлялась в группе ликвидаторов в 30,1 % случаев. Однако при наличии метаболического синдрома частота гиперурикемии достигала 54 %, а концентрация мочевой кислоты в плазме крови натощак в среднем составила 409 ± 84 мкмоль/л, в то время как при отсутствии этого синдрома концентрация мочевой кислоты в плазме крови была значительно меньше: в среднем 347 ± 74 мкмоль/л.

У обследованных ликвидаторов с метаболическим синдромом, концентрация фруктозы в плазме крови натощак в среднем составила $0,8 \pm 0,98$ ммоль/л (доверительный интервал (ДИ): $0,46 \div 1,14$ ммоль/л;), что значительно превышает нормальные показатели: натощак у здоровых

людей концентрация фруктозы в плазме составляет менее 1 мг/дл или 0,03 ммоль/л).

У ликвидаторов без метаболического синдрома концентрация лептина в плазме крови в среднем составила $2,8 \pm 3,5$ нг/мл, что соответствует нормальным значениям (2,0-5,6 нг/мл). Однако у ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация лептина в плазме крови составила в среднем $12,7 \pm 21,3$ нг/мл, что значительно превышает нормальные показатели. Гиперлептинемия у ликвидаторов с метаболическим синдромом встречалась в 75% случаев, что указывает на частое наличие лептинорезистентности у этой категории больных. Концентрация адипонектина в плазме крови у ликвидаторов с метаболическим синдромом в среднем составила $11,5 \pm 9,8$ мг/мл, что соответствует нормальным показателям (8-30 мг/л). Гипоадипонектинемия встречалась не часто – в 12% случаев.

У ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация НЭЖК в плазме крови в среднем составляла $0,55 \pm 0,26$ ммоль/л. Повышение концентрации НЭЖК в плазме натошак (свыше 0,9 ммоль/л) наблюдалось у 16,9% ликвидаторов.

У 50% ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация С-реактивного белка в плазме крови превышала нормальные показатели для пациентов с наличием кардиальной патологии (менее 2,5 мг/л) и в среднем составила $4,3 \pm 5,1$ мг/л. Повышение концентрации С-реактивного белка указывает на высокий риск возникновения сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных.

У ликвидаторов с метаболическим синдромом часто (30% случаев) выявлялась микроальбуминурия (более 15 мг/л). В среднем этот показатель составил 21 ± 36 мг/л.

Отбор диагностически значимых лабораторных показателей (основных и дополнительных) для оценки эффективности проводимой патогенетической терапии явился одним из главных результатов проведенного исследования.

По данным лабораторного мониторинга ликвидаторов с метаболическим синдромом в ходе проводимой патогенетической терапии уже на 7-й день лечения отмечалось значимое снижение концентрации в плазме крови натошак мочевой кислоты (до лечения - $414,5 \pm 85,2$ мкмоль/л, после лечения - $388,6 \pm 80,3$ мкмоль/л), фруктозы (до лечения - $1,01 \pm 1,27$ ммоль/л, после лечения - $0,25 \pm 0,47$ ммоль/л), а также постпрандиальных концентраций глюкозы (до лечения - $8,2 \pm 3,9$ ммоль/л, после лечения - $7,05 \pm 3,76$ ммоль/л) и инсулина (до лечения - $61,3 \pm 42,9$ мМЕ/мл, после лечения - $45,4 \pm 35,9$ мМЕ/мл).

У пациентов с МС, наряду со стандартным обследованием, целесообразно дополнительно определять содержание фруктозы и ее метаболитов в плазме крови. Выявление гипефруктоземии, гиперурикемии,

повышения концентрации НЭЖК в плазме крови натощак и их сочетаний у пациентов с МС свидетельствует о развитии нарушений обмена фруктозы вследствие избыточного ее употребления и необходимости коррекции (диетической и/или медикаментозной) этих обменных нарушений.

Гиперфруктоземия $> 0,245$ ммоль/л, гиперурикемия > 420 мкмоль/л, повышение концентрации НЭЖК в плазме крови $> 0,9$ ммоль/л, гиперфруктоземия $> 0,03$ ммоль/л в сочетании с гиперурикемией > 420 мкмоль/л являются дополнительными лабораторными признаками МС.

Выявление изолированной гиперфруктоземии ($> 0,03$ ммоль/л) при МС обладает невысокой диагностической значимостью, что обусловлено высокой частотой гиперфруктоземии как у пациентов с наличием МС, так и без МС. В связи с этим целесообразно пересмотреть ранее установленные референтные интервалы для концентрации фруктозы в плазме крови.

Таким образом, поиск и внедрение в клиническую практику дополнительных диагностических тестов будет способствовать своевременному выявлению МС у ЛПА. Понимание истинных причин МС и патогенетических механизмов развития инсулинорезистентности позволит разработать более эффективные способы профилактики и коррекции этого обменного нарушения, что в итоге может способствовать снижению риска сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности у данной категории пациентов.

2.3. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

В структуре патологии, выявляемой у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, одно из ведущих мест занимают болезни системы кровообращения (БСК). Их доля составляет 25,5%, что в 1,4 раза больше болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани и в 1,9 раза – болезней органов пищеварения. За период наблюдения с 1990 до 2009 гг. распространенность БСК у пациентов этой группы выросла в 6 раз [11].

Среди БСК у ликвидаторов в отдаленном периоде (2004-2009 гг.) ведущие места занимают гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Многолетнее наблюдение за ликвидаторами показывает последовательный выраженный рост отдельных групп БСК. Так, на отрезке времени с 1990 по 2009 гг. отмечен наиболее интенсивный прирост заболеваемости ЦВБ и её

последствий; распространенность ГБ и ИБС увеличилась в 5,9 и 13,2 раза, соответственно [21]. Ведущей причиной инвалидности ЛПА являются БСК, доля которых к настоящему времени достигла почти 70%.

Ведущее значение в формировании БСК принадлежит нарушениям гемостатических реакций. Тромбозы составляют основную причину осложнений при БСК. Они возникают в результате чрезмерной активации свертывающих механизмов, нарушения состояния и функционирования сосудистой стенки, замедления кровотока и формируют ишемические сосудистые события.

В связи с этим, а также учитывая широкую распространенность БСК среди этой категории пациентов, является актуальной разработка вопросов лабораторной диагностики с определением оптимальных методов выявления гемостатических нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде и контроля за проводимой терапией.

Было установлено, что у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения (БСК) имеет место высокая функциональная активность тромбоцитов, которая проявлялась достоверным увеличением количества активных тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин, а также значимым увеличением размеров агрегатов в тесте не индуцированной агрегации тромбоцитов. Кроме того, было выявлено, что увеличение количества тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин выше 10 %, у ликвидаторов с БСК наблюдалось чаще (47,1 %) в сравнении с не ликвидаторами (17,4 %). Увеличение размеров агрегатов тромбоцитов выше 1,5 Ед. в тесте без использования индукторов агрегации у пациентов основной группы встречалось в 39,4 % случаев, тогда как в группе сравнения превышение верхней границы референтного интервала не наблюдалось ни у одного обследованного.

У лиц, страдающих БСК, но не принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, в целом по группе наблюдалась меньшая функциональная активность тромбоцитов как в сравнении с группой здоровых лиц, так и в сравнении с ликвидаторами. Это проявилось достоверным снижением параметров АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (размеры агрегатов тромбоцитов, скорость агрегации тромбоцитов, процент вовлеченных в агрегацию тромбоцитов) и объяснялось более активной антиагрегантной терапией, проводимой в группе сравнения.

Сравнительный анализ показателей тромбоцитарной активности у пациентов с БСК с учетом степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) показал, что у ликвидаторов среднего и высокого сосудистых рисков имеет место высокая тромбоцитарная активность, которая проявилась достоверным увеличением тромбоцитов,

экспрессирующих Р-селектин, и увеличением размеров агрегатов тромбоцитов в отсутствие индукции в сравнении как с группой здоровых лиц, так и с группой сравнения.

Несомненная причина таких различий – более активное использование антигипертензивных (71,4 % больных) и антиагрегантных (40 % больных) средств, что подтверждалось и дальнейшими наблюдениями за пациентами в ходе лечения и коррекции патогенетической терапии.

Анализ влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на показатели функциональной активности тромбоцитов показал, что высокая функциональная активность характерна для ликвидаторов с артериальной гипертензией и пациентов старше 55 лет. Сопоставление групп с другими факторами риска сосудистых заболеваний (ожирение, дислипидемия, курение, нарушение углеводного обмена) и со стенозом брахиоцефальных артерий внутри основной группы статистически значимых различий не выявило.

В то же время, проведение корреляционного анализа клинико-лабораторных показателей обнаружило прочные и достоверные связи между количеством тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, и коэффициентом интима-медиа ($r = 0,49$, $p = 0,03$), между содержанием холестерина и размерами агрегатов тромбоцитов при использовании высоких концентраций индуктора АДФ ($r = 0,61$, $p = 0,003$), между коэффициентом атерогенности и размерами агрегатов тромбоцитов при использовании низких концентраций индуктора АДФ ($r = 0,40$, $p = 0,04$) и отрицательная корреляционная связь между ХС ЛПВП и скоростью агрегации тромбоцитов при использовании низких концентраций индуктора АДФ ($r = 0,57$, $p = 0,009$).

В ходе динамического наблюдения за ликвидаторами с БСК, которым проводилась коррекция патогенетической терапии, было отмечено существенное улучшение показателей тромбоцитарной активности у пациентов среднего и высокого сосудистых рисков, что проявлялось снижением количества тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин на своей поверхности, и снижением параметров индуцированной агрегации тромбоцитов.

Характеристика плазменных и эндотелиальных маркёров активации свертывания крови у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

По результатам сравнительного анализа плазменных и эндотелиальных маркёров активации было выявлено, что у ликвидаторов с БСК имели место дисфункция эндотелия и активация плазменного гемостаза. Следует отметить, что результаты скрининговых

коагулологических тестов в исследуемых группах находились в пределах референтного интервала и достоверно не различались. Известна неспособность этих исследований выявлять повышенную активность коагуляции и тромбинемию.

Из проанализированных параметров наибольшие изменения касались концентрации фибриногена и антигена тканевого активатора плазминогена. Мы не отметили существенных изменений в уровне D-димера, несмотря на то, что во многих исследованиях показано его нарастание при сердечно-сосудистых заболеваниях и прогностическое значение не только в отношении сосудистых событий, но и смерти.

Гиперфибриногенемия в основной группе наблюдалась достоверно чаще в сравнении с не ликвидаторами – (42,3 % и 15,3 %, соответственно), а повышение концентрация тканевого активатора плазминогена (t-РА) в плазме крови выше 8,0 нг/мл у ликвидаторов отмечено в 48,3 % случаев, тогда как у не ликвидаторов превышение верхней границы референтного интервала не наблюдалось. Наиболее ярко дисфункция эндотелия проявлялась у ликвидаторов с нарушением углеводного обмена, что соответствует патогенетическим механизмам сосудистых нарушений при сахарном диабете. Смещение соотношения концентраций t-РА и ингибитора активатора плазминогена (РАI) в плазме крови было направлено в сторону увеличения процесса ингибирования фибринолиза.

Дисфункция эндотелия, проявившаяся достоверным увеличением концентрации t-РА в плазме крови, была характерна для ликвидаторов с высокой и средней степенью ССО. У ликвидаторов высокого сосудистого риска достоверно чаще наблюдалось повышение концентрации t-РА в плазме крови в сравнении с ликвидаторами среднего сосудистого риска (80 % и 42,8 %, соответственно). Эти изменения нивелировались в ходе коррекции терапии.

Сопоставление групп с различными сосудистыми рисками показало, что для ликвидаторов с наибольшим сосудистым риском было характерно достоверное увеличение концентрации фибриногена и фибринопептида А (FPA) в плазме крови в сравнении со здоровыми донорами. Превышение концентрации FPA в плазме крови более 12,0 нг/мл у ликвидаторов этой группы наблюдалось достоверно чаще (35,7 %) в сравнении с ликвидаторами среднего (13,3 %) и высокого сосудистых рисков (10,0 %). Несмотря на отсутствие существенной разницы в содержании фактора Виллебранда, который рассматривается как один из ведущих биохимических маркёров дисфункции эндотелия, в сравниваемых группах, корреляционный анализ выявил статистически достоверную положительную связь между фактором Виллебранда и коэффициентом интима-медиа ($r = 0,48$, $p = 0,03$). Кроме того, была выявлена

положительная достоверная корреляционная связь между антигеном РАІ и индексом массы тела.

Эти данные подтверждают взаимосвязь морфологических и функционально-лабораторных показателей состояния сосудистой стенки и делают последние важным свидетельством дисфункции эндотелия. Других существенных отличий маркёров активации свертывания и дисфункции эндотелия в ходе коррекции патогенетической терапии отмечено не было.

На основании проведенных исследований охарактеризованы особенности системы гемостаза у пациентов с БСК, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, определены наиболее информативные лабораторные методы оценки сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза, которые вошли в программу обследования данной группы пациентов (рис.2.3.1). Эти параметры могут быть использованы как при первичной и однократной оценке, так и в ходе динамического наблюдения и оценке эффективности терапии.

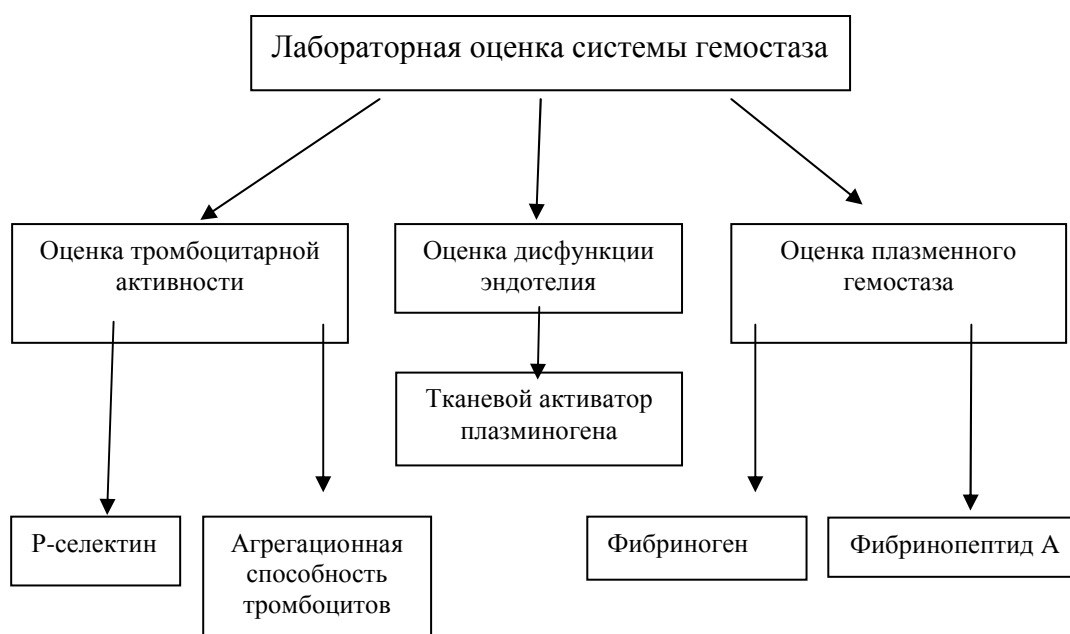


Рис.2.3.1. Программа лабораторного обследования и оценки системы гемостаза пациентов с БСК, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Таким образом, у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения имеют место стойкие изменения системы гемостаза, несмотря на проводимую патогенетическую терапию. Высокая функциональная активность тромбоцитов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проявляется

увеличением количества тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности P-селектин (47,1 %), а также повышенной не индуцированной агрегацией тромбоцитов (39,4 %), особенно в возрасте старше 55 лет. Количество тромбоцитов, экспрессирующих P-селектин, достоверно увеличивается с нарастанием коэффициента интима-медиа, а параметры индуцированной агрегации тромбоцитов положительно коррелируют с уровнем общего холестерина и коэффициентом атерогенности и отрицательно – с уровнем ЛПВП. Определение экспрессии P-селектина на поверхности тромбоцитов методом проточной цитометрии является наиболее чувствительным тестом в оценке функциональной активности тромбоцитов как при единичном исследовании, так и в ходе коррекции терапии. Активация коагуляционного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС выражается в повышении уровня фибриногена (42,3 %) и фибринопептида А (35,7 %) в плазме крови. Эндотелиальная дисфункция у ликвидаторов сопровождается нарушением соотношений факторов, активирующих и ингибирующих фибринолиз (тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена). У ликвидаторов, имеющих нарушения углеводного обмена, это соотношение сдвинуто в сторону ингибирования процессов фибринолиза.

Для ликвидаторов с меньшим сосудистым риском характерны более выраженные нарушения в тромбоцитарной активности и состоянии эндотелия, с наибольшим сосудистым риском – нарушения плазменного гемостаза, что связано с активно проводимой патогенетической терапией.

Патогенетическая терапия болезней системы кровообращения, проводимая у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, существенно снижает активность тромбоцитарного звена, что подтверждается лабораторными методами (определение количества тромбоцитов, экспрессирующих P-селектин, методом проточной цитометрии, оптическая агрегатометрия) и приближает состояние функциональной активности тромбоцитов к группе лиц с болезнями системы кровообращения, не принимавших участие в ликвидации последствий аварии. Максимальный эффект достигается у больных умеренного и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (риски 2 и 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В методических рекомендациях представлены материалы, посвященные лабораторной диагностике соматической патологии в трех обследованных когортах – спасателей МЧС России, сотрудников ФПС ГПС МЧС России и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – выявили общие черты, которые характерны для хронического стресса, которому постоянно подвергаются сотрудники МЧС, а ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС перенесли в прошлом.

Известно, что деятельность спасателей, пожарных, ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС тесно связана с воздействием экстремальных факторов как неустраимых элементов профессиональной среды. В настоящее время все большую актуальность приобретает диагностика у лиц этого контингента, наряду с физическими травмами, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Данные расстройства развиваются у 50 – 80 % людей, перенесших стресс. ПТСР развивается даже при отсутствии физического повреждения тканей и зависит от типа личности, уровня тревожности, а также особенностей реактивности автономной (вегетативной) нервной системы.

Полученные результаты лабораторной диагностики подтверждают наличие «стрессорной составляющей» в формировании выявленной соматической патологии, что согласуется с данными одновременного психологического обследования. Так, было показано, что с увеличением стажа работы спасателей наблюдается достоверное повышение секреции АКТГ и кортизола, что характерно для хронического стресса и отражает нарушения не только на гипофизарном (АКТГ), но и на периферическом уровне (повышение секреции кортизола).

Неблагоприятные условия деятельности спасателей и пожарных, их воздействие на здоровье, определяют необходимость регулярного определения у них широкого спектра лабораторных показателей с целью профилактики и ранних лечебных мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний.

Программа обследования спасателей должна включать обязательное исследование параметров липидного обмена и факторов риска атеросклероза, определение содержания ионизированного кальция, оценку выраженности окислительного стресса.

Использование методов оценки функционального состояния эндотелия сосудов у спасателей, и, в частности, содержания эндотелина-1 в плазме крови, является перспективным и целесообразным для определения сердечно-сосудистого риска в донозологической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Более пристальное внимание при обследовании должно быть уделено спасателям со стажем работы более 6 лет и интенсивными условиями их профессиональной деятельности

Одним из патогенетическими механизмов формирования соматической патологии у профессиональных спасателей и пожарных, в частности, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта, является активация иммунитета, которая характеризуется увеличением числа клеток с активационными маркерами, доминированием провоспалительного Th1 иммунного ответа, высоким уровнем синтеза и продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α . Учитывая современные представления о взаимосвязи уровня продукции клетками иммунной системы TNF- α и болезнями сердечно-сосудистой системы, воспалительными заболеваниями дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта целесообразно при мониторинге состояния здоровья спасателей оценивать в динамике продукцию провоспалительных цитокинов.

Прогрессивное увеличение общего иммуноглобулина E, выраженное достоверное увеличение секреторного иммуноглобулина A в сыворотке крови и слюне отражает постоянное воздействие неблагоприятных профессиональных факторов на иммунную систему. Эти, зависящие от стажа работы, результаты требуют профилактических мероприятий и могут быть использованы в качестве биологических иммунотоксикологических маркеров мониторинга влияния повреждающих факторов внешней среды на здоровье спасателей и сотрудников ФПС ГПС МЧС России.

Особой проблемой в группе лиц, подвергающихся длительному воздействию загрязнений атмосферы и хронического стресса во время ликвидации пожаров, является ранняя диагностика атрофического гастрита, который часто протекает бессимптомно или проявляется неспецифической симптоматикой. Одним из путей решения проблемы ранней диагностики атрофических и пренеопластических изменений СОЖ может быть серологическая индикация биомаркеров поражения фундального и антрального отделов желудка, а затем проведение эндоскопического исследования

Проведенное исследование биоэлементного состава волос пожарных, спасателей в сравнении с группой практически здоровых людей позволяет также оценить токсикологические маркеры влияния повреждающих факторов внешней среды на здоровье спасателей и сотрудников ФПС ГПС МЧС России, нормировать профессиональные нагрузки и вовремя назначать профилактическую терапию.

В результате проведенных обследований было показано, что «возрастные» изменения андрогенного статуса у сотрудников ФПС ГПС начинают проявляться в молодом возрасте. Это обстоятельство связано с

активной профессиональной деятельностью специалистов ФПС ГПС, являющихся классическими представителями опасных профессий

Снижение уровня андрогенов у мужчин в свою очередь оказывает влияние на формирование остеодефицита (ОД) – остеопении и остеопороза.

В связи с тем, что были выявлены достоверные корреляционные зависимости между признаками остеодефицита, количеством удаленных зубов из-за кариозного процесса, изменениями тестостерона и уровнями общего и ионизированного кальция в плазме крови высокая интенсивность кариозного процесса должна являться скрининговым критерием в определении необходимости проведения денситометрии..

Совокупность полученных данных лабораторного обследования позволяет рассматривать комплекс метаболических сдвигов, выявляемых у спасателей и пожарных, со значительными физическими и психологическими нагрузками. Эти сдвиги служат основой для развития соматической патологии, характер которой будет зависеть от генетической предрасположенности, интенсивности профессиональной нагрузки, режима труда и отдыха, профилактических и лечебных мероприятий.

На основании вышеизложенного разработаны рекомендации по оптимизации лечебно - профилактической помощи спасателям и пожарным при стаже работы до 3-х лет и больше 6 лет необходим активный превентивный комплексный скрининг, включающий проведение психологического и углубленного лабораторного обследования. Методы клинической лабораторной диагностики позволят выделять группы риска по развитию соматической патологии при увеличении стажа работы и совместно с клиницистами разрабатывать меры профилактики заболеваний у спасателей и пожарных с наиболее напряженными условиями их профессиональной деятельности

Изучение медицинских последствий Чернобыльской катастрофы является одной из составляющих деятельности ВЦЭРМ. Усилия специалистов ВЦЭРМ в области лабораторной диагностики направлены на изучение молекулярных механизмов развития соматической патологии у ЛПА, что позволяет оптимизировать диагностический процесс, проводить обоснованную терапию и оценивать эффективность лечения.

Представляется очевидным, что диагностика, лечение и профилактика сосудистой патологии у ЛПА должна проводиться с учетом выявленных механизмов ее развития. Проведенное нами исследование позволило расшифровать далеко не все механизмы развития патологического процесса в сосудах у ЛПА. Тем не менее, уже сегодня мы имеем достаточно информации для того, чтобы сформулировать общие принципы лабораторной диагностики сосудистых заболеваний у ЛПА, на основе которой становится возможным проведение патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Важным этапом, предшествующим проведению мероприятий по лечению и профилактике сосудистых заболеваний должен стать анализ патогенетического варианта вида сосудистой патологии у каждого конкретного пациента. Как демонстрируют результаты нашей работы, только примерно у 60 % ЛПА формируются выраженные атерогенные сдвиги и состояние окислительного стресса, у 43 % – нарушения в системе гемостаза, только 25 % – имеют гипергомоцистеинемию и признаки повреждения эндотелия

Характерной особенностью лабораторных показателей у ЛПА являются существенные изменения в составе апобелков липопротеинов, увеличение апобелка В, составляющего структуру наиболее атерогенных липопротеинов, и снижение отношения апоА1/апоВ, которое рассматривается как самостоятельный и важный маркёр риска развития атеросклероза сосудов. Нарушения липидного обмена носят односторонний характер как в группе с сердечно-сосудистой, так и с цереброваскулярной патологией- дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Наибольшая степень выраженности признаков ДЭ сопровождалась изменениями в иммунной системе: уменьшением количества лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих маркёр готовности к апоптозу - антиген CD95; снижением индуцированной продукции IL-1 β и спонтанной продукции TNF- α , которое сочеталось с увеличением уровня спонтанной продукции IL-6.

Наличие атеросклеротических бляшек сопровождается значимым возрастанием в сыворотке крови С-реактивного белка, белка острой фазы воспаления в стенке сосуда.

Химически модифицированные липопротеины (окисленные, гликозилированные и др.) способны инициировать аутоиммунный ответ. Это сопровождается формированием ЛПНП-содержащих аутоиммунных комплексов, которые, в свою очередь, активируют макрофаги и повреждают эндотелиальные клетки. Цитокины индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, способствуют синтезу и секреции эндотелием соединений, обладающих прокоагулянтными свойствами, а также факторов роста, способствующих пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). Кроме этого одним из эффектов TNF- α является активация тромбоцитов в сосудах. Взаимное повреждающее действие свободных радикалов, цитокинов и апоВ-содержащих липопротеинов приводит к возрастанию адгезивных свойств тромбоцитов, прилипание которых к сосудистой стенке запускает процесс образования тромба, который может идти неограниченно при снижении антитромботического потенциала эндотелия, вследствие его повреждения теми или иными факторами.

Исходя из результатов многолетних исследований, можно с уверенностью утверждать, что в алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ЛПА необходимо включать:

- исследование параметров обмена липопротеинов с обязательным определением соотношения апоА/апоВ;
- оценку системы гемостаза как плазменного, так и тромбоцитарного;
- определение параметров, характеризующих выраженность окислительного стресса;
- выявление маркёров воспалительной реакции – определение высокочувствительного С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов;
- оценку дисфункции или повреждения эндотелия.

Основными направлениями программы профилактики заболеваний сосудов у ЛПА должны стать меры предупреждающие появление дислипидемий, ограничивающие процессы свободнорадикального окисления, подавляющие реакции воспаления, в том числе избыточный синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, снижающие функциональную активность тромбоцитов, поддерживающие структурную целостность и функциональную активность сосудистого эндотелия.

У пациентов с МС, наряду со стандартным обследованием, целесообразно дополнительно определять содержание фруктозы и ее метаболитов в плазме крови. Выявление гиперфруктоземии, гиперурикемии, повышения концентрации НЭЖК в плазме крови натошак и их сочетаний у пациентов с МС свидетельствует о развитии нарушений обмена фруктозы вследствие избыточного ее употребления и необходимости коррекции (диетической и/или медикаментозной) этих обменных нарушений.

Гиперфруктоземия $> 0,245$ ммоль/л, гиперурикемия > 420 мкмоль/л, повышение концентрации НЭЖК в плазме крови $> 0,9$ ммоль/л, гиперфруктоземия $> 0,03$ ммоль/л в сочетании с гиперурикемией > 420 мкмоль/л являются дополнительными лабораторными признаками МС.

У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения имеют место стойкие изменения системы гемостаза, несмотря на проводимую патогенетическую терапию. Высокая функциональная активность тромбоцитов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проявляется увеличением количества тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин (47,1%), а также повышенной не индуцированной агрегацией тромбоцитов (39,4%), особенно в возрасте старше 55 лет. Количество тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, достоверно увеличивается с нарастанием коэффициента интима-медиа, а параметры индуцированной агрегации

тромбоцитов положительно коррелируют с уровнем общего холестерина и коэффициентом атерогенности и отрицательно – с уровнем ЛПВП. Определение экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов методом проточной цитометрии является наиболее чувствительным тестом в оценке функциональной активности тромбоцитов как при единичном исследовании, так и в ходе коррекции терапии. Активация коагуляционного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС выражается в повышении уровня фибриногена (42,3%) и фибринопептида А (35,7%) в плазме крови. Эндотелиальная дисфункция у ликвидаторов сопровождается нарушением соотношений факторов, активирующих и ингибирующих фибринолиз (тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена).

Изученные механизмы развития сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС позволяют разрабатывать патогенетические способы профилактики и медикаментозной коррекции сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексанин С.С. Совершенствование системы медицинских обследований спасателей и пожарных МЧС России / С.С. Алексанин, О.М. Астафьев, М.В. Санников // Медицина катастроф. – 2010. –Т. 71. -№3. – С. 8-12.
2. Анализ заболеваемости сотрудников Федеральной противопожарной службы России в 2005-2007 гг. / А.А. Порошин [и др.] //Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2009. – № 1. – С. 16–19.
3. Гребенюк А.Н. Оценка профессионального риска здоровья пожарных от воздействия химических веществ / А.Н. Гребенюк, Л.А. Кушнир // Медицина труда и пром. экология. – 2010. – № 12. – С. 10–14.
4. Грицака Е.В. Дисэлементозы и состояние кишечной микробиоты у специалистов ФПС МЧС России с метаболическим синдромом// Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2014.№1.С. 47-50.
5. Давыдова Н.И. Особенности нарушений системы естественной резистентности и функциональной активности слизистой оболочки желудка в группе пожарных / Давыдова Н.И., Бычкова Н.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2010. – № 1. – С. 64–66.
6. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). ВНОК, комитет экспертов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8., №6, Приложение 2. – 29 с.
7. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184с.
8. Дорофейчик-Дрыгина Н.А. Нарушение минеральной плотности костной ткани / Дорофейчик-Дрыгина Н.А., Дрыгина Л.Б., Саблин О.А. //Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2014. – № 2. – С. 50-55.
9. Захарова Н.И., Значение повышения уровня высокочувствительного С-реактивного белка и гомоцистеина в развитии сосудистых когнитивных нарушений у мужчин / Захарова Н.И., Тихомирова О.В. Дрыгина Л.Б. Кожевникова В.В., Киндяшева В.В. Макарова Н.В. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2010. – №4. – С. 63-66.

10. Кратнов А.Е. С–реактивный белок и антитела к *Helicobacter pylori* у больных ишемической болезнью сердца / Кратнов А.Е., Павлов О.Н. // Мед. иммунология. – 2007. – Т.9, №4–5. – С. 523–526.
11. 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Руководство для врачей) / Под ред. профессора С.С. Алексанина. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – 736 с.
12. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К, Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
13. Оберлис Д. Биологическая роль макро– и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б., Харланд, А. Скальный. – СПб. : Наука, 2008. – 544 с.
14. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия – причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб., 2003. – С. 6–16.
15. Пушкарева Т.А. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / Корякина Л.Б., Рунович А.А. // Клин. лаб. диагностика – 2008. – №5. – С. 3–7
16. Решетникова О.В. Неинвазивная диагностика хронического атрофического гастрита при помощи серологического исследования / Курилович С.А., Кротов С.А. и др. // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 11. – С. 39–41.
17. Санников М.В. Состояние пищеварительной системы у специалистов противопожарной службы МЧС России Санкт-Петербурга / М.В. Санников, М.В. Власенко, С.В. Дударенко // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях – 2012. – № 2. – С. 13-18.
18. Санников М.В. Медико-информационное сопровождение профессиональной деятельности пожарных и спасателей МЧС России (Медицинский регистр) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях – 2014. – № 3. – С. 58-63.
19. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С–реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах // Клин. лаб. диагн. – 2004. – № 6. – С. 3–10.
20. Токсичные компоненты пожаров / Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк. – СПб.: Фолиант, 2008. – 208 с.
21. Хубутя М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. –М.: Реафарм, 2004. – 271с.

22. Шантырь И.И. Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов / Шантырь И.И., Астафьев О.М., Мухина Н.А., Макарова Н.В. // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения (Руководство для врачей) / Изд. 2-е, перераб. и доп., под ред. профессора С.С. Алексанина. – СПб.:Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2008. – С. 30–51
23. Шантырь И.И. Биоэлементный статус спасателей (пожарных) Северо-Западного региона России / Шантырь И.И., Харламычев Е.М. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях – 2009. – №5. – С. 43-45.
24. Bhardwaj H.S. Effect of intensive life style changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis / Bhardwaj H.S., Sajja R., Weidner V., Hobbs G., Konat G.R. // Am.J.Cardiol. – 2010.– Vol.105. – P. 362–367.
25. Carroll D. Body mass index, abdominal adiposity, obesity, and cardiovascular reactions to psychological stress in a large community sample / Carroll D., Phillips A.C., Der G. // Psychosom.Med. – 2008. – Vol. 70. – P. 653–660.
26. Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010/ Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. // JAMA. –2012. –Vol. 307. –P. 491–497.
27. Huang C.J. Stress hormones and immunological responses to a dual challenge in professional firefighters / Huang C.J., Webb H.E., Garten R.S., Kamimori G.H., Evans R.K., Acevedo E.O. // Int. J. Psychophysiol. – 2010. – Vol.75. – P. 312–318.
28. Joseph P.N. Endothelial function, biomarker of subclinical cardiovascular disease, in urban police officers / Joseph P.N., Violanti J.M., Donahue R., Andrew M.E., Trevisan M., Burchfiel C. M., et al. // J. Occup. Environ. Med. – 2010. – Vol.52 . – P. 1004–1008.
29. Martin B. J. The relationship between anthropometric indexes of adiposity and vascular function in the FATE cohort / Martin B. J., Verma S., Charbonneau F., Title L.M, Lonn E.M., and Anderson T.J. // Obesity (SilverSpring). – 2013. –Vol. 21. – P. 266–273.
30. Schäfer A. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis / Schäfer, A., and Bauersachs J. // Curr. Vasc. Pharmacol. –2008. – Vol.6. – P. 52–60.

**Лабораторная диагностика соматической патологии у спасателей,
сотрудников федеральной противопожарной службы Государственной
противопожарной службы МЧС России и участников ликвидации
радиационных аварий**

Методические рекомендации

Отпечатано в типографии «Политехника-принт» с оригинал-макета заказчика
(195005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., д. 18-д)

Подписано в печать 17.08.2015 г. Тираж 500 экз.
Формат 60×90¹/₁₆. Объем 2,5 п.л.