© Л.А. Шпагина, О.С. Котова, О.Н. Герасименко, И.С. Шпагин, Т.Н. Суровенко, С.А. Кармановская, М.А. Ермакова, 2017

УДК 616.24-036.12-057:613.632.4/.633 DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).56-65

ФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ГАЗОВ ИЛИ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПЫЛИ

***ШПАГИНА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***КОТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***ГЕРАСИМЕНКО ОКСАНА НИКОЛАЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***ШПАГИН ИЛЬЯ СЕМЕНОВИЧ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***СУРОВЕНКО ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2, тел. +7(423)242-97-78, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***КАРМАНОВСКАЯ СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА**, докт. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***ЕРМАКОВА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА**, докт. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Москве, Россия, 107564, Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2, тел. +7(495)642-30-66, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** — изучить клинико-функциональные характеристики, особенности воспаления и прогноз при хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли. ***Материал и методы.*** Одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, экспонированных к токсичным газам (n=55) и неорганической пыли (n=101), группа сравнения — больные хронической обструктивной болезнью легких (табакозависимые) (n=103), группа контроля — условно здоровые лица (n=99). Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» устанавливали на основании критериев GOLD 2011. Продолжительность наблюдения составила (4,9±0,25) года. Оценивали симптомы, обострения хронической обструктивной болезни легких, функцию легких (спирография, бодиплетизмография), молекулярные компоненты эндотипа (ELISA). Проведен анализ выживаемости методом Каплана — Мейера и определение предикторов при помощи регрессии Кокса. Влияние этиопатогенетического фактора на фенотип и эндотип — ковариационный дисперсионный анализ (ANCOVA). Уровень значимости — p=0,05. ***Результаты и их обсуждение.*** Хроническая обструктивная болезнь легких от действия токсичных газов характеризовалась тяжестью клинического течения, выраженной легочной гиперинфляцией, ранним развитием легочной гипертензии, редкими, но тяжелыми обострениями. Для хронической обструктивной болезни легких от действия неорганической пыли были характерны частые легкие обострения, умеренное увеличение легочных объемов, сочетание с легочным фиброзом. Общая 5-летняя выживаемость была наименьшей в группе хронической обструктивной болезни легких от действия токсичных газов — 81,8%. Основные причины смерти больных хронической обструктивной болезнью легких от действия токсичных газов — пневмонии и кардиоваскулярные заболевания, от действия неорганической пыли — пневмонии. В многофакторном анализе предикторами неблагоприятного прогноза были у экспонированных к токсичным газам — стаж работы, сывороточная концентрация VEGF A, PaO_2, к неорганической пыли — стаж работы, сывороточная концентрация FGF 2, DL_{CO}. ***Выводы.*** В условиях воздействия токсичных газов и неорганической пыли формируются отдельные фенотипы хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, эндотип, обострения, выживаемость

Для ссылки: Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, О.Н. Герасименко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.56—65. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2017.10(5).56-65.

PHENOTYPES AND ENDOTYPES OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CAUSED BY TOXIC GAS OR INORGANIC DUST

***SHPAGINA LUBOV A.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***KOTOVA OLGA S.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383)279-99-45, e-mail: ok526@yandex.ru*
***GERASIMENKO OKSANA N.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***SHPAGIN ILIA S.**, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***SUROVENKO TATYANA N.**, D. Med. Sci., professor of the Department of pediatrics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2, tel. +7(423)242-97-78, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***KARMANOVSKAYA SVETLANA A.**, D. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***ERMAKOVA MARGARITA A.**, D. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Medical University «REAVIZ», Russia, 107564, Moscow, Krasnobogatyrskaya str., 2, bld. 2, tel. +7(495)642-30-66, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

Abstract. ***Aim.*** Clinical and functional features, inflammation pattern and prognosis in occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by gas or dust have been studied. ***Material and methods.*** It was a single center prospective observational study. Individuals with chronic obstructive pulmonary disease [GOLD 2011 criteria] exposed to gases (*n*=55) or dust (*n*=101) and tobacco smokers (*n*=103) have been enrolled. Control group contained healthy people (*n*=99). Follow up period was (4,9±0,25) years. Chronic obstructive pulmonary disease symptoms, exacerbations, lung functions (spirography, body plethysmography) and molecular components of the endotype (ELISA) were assessed. The analysis of survival by Kaplan — Meier and determination of predictors using Cox regression was carried out. In order to establish the effect of etiopathogenetic factor on the phenotype and endotype covariance analysis (ANCOVA) has been applied. Significance level was established as 0,05. ***Results and discussion.*** Chronic obstructive pulmonary disease from toxic gases was characterized by severity of clinical course, expressed by pulmonary hyperinflation, early development of pulmonary hypertension, and rare but severe exacerbations. For chronic obstructive pulmonary disease, the effects of inorganic dust were characterized by frequent light exacerbations, a moderate increase in pulmonary volumes in combination with pulmonary fibrosis. Overall 5-year survival was the lowest in the group of chronic obstructive pulmonary disease due to toxic gases — 81,8%. The main causes of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by toxic gases were pneumonia and cardiovascular diseases, from inorganic dust — pneumonia. According to multifactor analysis the predictors of unfavorable prognosis were exposure to toxic gases — work experience, serum concentration of VEGF A, PaO_2, to inorganic dust — work experience, serum concentration of FGF 2, $DL_{CO.}$ ***Conclusion.*** Individual phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease are developed in case of exposure to toxic gases or inorganic dust.
Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, endotype, exacerbations, survival analysis.
For reference: Shpagina LA, Kotova OS, Gerasimenko ON, Shpagin IS, Surovenko TN, Karmanovskaya SA, Ermakova MA. Phenotypes and endotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by toxic gas or inorganic dust. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 56—65. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2017.10(5).56-65.

Введение. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание, которое является результатом взаимодействия легких как барьерного органа с повреждающим фактором внешней среды — промаэрозолями [1, 2]. Эта патология представляет значительную проблему как клиники внутренних болезней, так и медицины труда в силу высокой распространенности, инвалидизации и смертности. На долю профессионального заболевания приходится 10–15% всех случаев ХОБЛ [3]. При этом распространенность всей ХОБЛ в Российской Федерации, по данным проекта GARD, составляет 21,8% [4]. Согласно данным ВОЗ, общее число дней потерянной здоровой жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смерти от ХОБЛ (DALY) составляет 1 114 человек на 100 000 населения [5].

Хроническая обструктивная болезнь легких — это комплексное (патогенез включает множество компонентов, находящихся во взаимосвязи) и гетерогенное заболевание (у разных больных присутствуют разные компоненты в неодинаковой степени) [6]. Следовательно, только нозологической диагностики недостаточно для выбора терапевтической стратегии. Наиболее перспективным подходом к оптимизации ведения больных является фенотипирование — определение маркеров, объединяющих случаи со сходными клинико-инструментальными, лабораторными признаками и прогнозом [7]. В настоящее время хорошо изучены несколько фенотипов и эндотипов (патогенетических вариантов) заболевания: с частыми обострениями [8], с эозинофильным воспалением дыхательных путей [9], астма-ХОБЛ [10]. Результаты последних исследований указывают на возможность влияния

экзогенного этиопатогенетического фактора на проявления ХОБЛ. Так, наличие одновременно профессионального фактора и курения увеличивает тяжесть болезни в целом [11, 12]. Экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, а экспозиция неорганической пыли — с большей тяжестью симптомов [13]. Вероятно, патогенетические механизмы взаимодействия с респираторной системой разных по физическим, химическим, биологическим свойствам факторов могут существенно отличаться. Влияние определенного внешнего агента на особенности воспаления бронхолегочной системы при развитии профессиональной ХОБЛ и ассоциированные с ними фенотипы изучены недостаточно, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — изучить клинико-функциональные характеристики, особенности воспаления и прогноз при профессиональной ХОБЛ, сформировавшейся в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ, экспонированных к промаэрозолям различного состава *(рис. 1).* Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011: отношение постбронходилататорного объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее или равное 0,7 [14]. В зависимости от действующего эколого-производственного фактора, больных включали параллельно в две страты: ХОБЛ от действия токсичного газа (n=55) и ХОБЛ от действия неорганической пыли (n=101). Группа сравнения — ХОБЛ от табакокурения (n=103). Результаты исследования молекулярных маркеров сравнивали с контрольной группой условно здоровых лиц без риска профессиональных заболеваний (n=99). Критерии включения и исключения представлены в *табл. 1*.

Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в Центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО ГКБ № 2). В страту ХОБЛ от действия токсичных газов были включены маляры (42 чел.), место работы — предприятие машиностроения; намотчики катушек электроприборов (13 чел.), место работы — предприятие приборостроения, которые экспонированы к органическим растворителям (ксилол, толуол, ацетон, бензин) в пределах 2,5—6,0 ПДК и хлорорганическим углеводородам с превышением ПДК в 2—3 раза. В страту ХОБЛ от действия пылевого фактора были включены лица следующих профессий: шихтовщик (23 чел.), формовщик ручной формовки, место работы — литейный цех машиностроительного предприятия (28 чел.); составщик шихты (21 чел.), транспортировщик (4 чел.), стекловар (25 чел.), место работы — предприятие стекольного производства. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны всех больных превышала максимальные разовые и среднесменные ПДК в 2,0—9,6 раза. Стаж работы, статус курения и демографическая характеристика больных представлены в *табл. 2*. Продолжительность наблюдения составила (4,9±0,25) года.

Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. Информированное согласие на участие в исследовании. 2. В страты 1, 2 и 3 — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2011. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет включительно. 4. В 1-ю страту вошли больные с наличием документированной экспозиции токсичных газов с превышением предельно допустимой концентрации (ПДК) в 3 раза и более на рабочем месте, стаж работы в условиях воздействия токсичных газов с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет, появление симптомов ХОБЛ при стаже работы в условиях воздействия токсичных газов с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет. 5. Во 2-ю страту вошли больные с наличием документированной экспозиции неорганической пыли с превышением ПДК в 3 раза и более на рабочем месте, стаж работы в условиях воздействия неорганической пыли с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет, появление симптомов ХОБЛ при стаже работы в условиях воздействия неорганической пыли с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет. 6. В 3-ю страту вошли настоящие или бывшие курильщики, анамнез табакокурения не менее 10 лет, индекс пачка-лет — 10 и более лет и одновременно отсутствие риска профзаболеваний. 7. В группу условно здоровых вошли лица с отсутствием острых или хронических заболеваний или травм на момент исследования	1. Отсутствие информированного согласия больного. 2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (бронхиальная астма как основной диагноз, атопическая бронхиальная астма, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких и др.). 3. Резекция легких или хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе. 4. Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии. 5. Аутоиммунные заболевания. 6. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы). 7. ВИЧ-инфекция. 8. Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации. 9. Левожелудочковая сердечная недостаточность IIA, IIB, III стадии. 10. Хроническая болезнь почек C5. 11. Цирроз печени. 12. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования. 13. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования

Таблица 2

Стаж работы, статус курения и демографическая характеристика больных

Параметр	ХОБЛ от действия токсичного газа, *n*=55	ХОБЛ от действия неорганической пыли, *n*=101	ХОБЛ от табакокурения, *n*=103	Группа контроля — условно здоровые, *n*=99	*p*
Возраст, *лет*	63,7±1,13	63,3±0,83	62,3±0,82	62,3±0,84	0,31
Пол: мужчины, *n* (%) женщины, *n* (%)	 41 (75) 14 (25)	 87 (86) 14 (14)	 82 (80) 21 (20)	 78 (79) 21 (21)	0,10
Стаж работы в условиях воздействия промаэрозолей, *лет*	25,2±1,11	26,1±0,82	Не применимо	Не применимо	0,66
Длительность воздействия эколого-производственного этиопатогенетического фактора, *лет*	25,2±1,11	26,1±0,82	26,7±0,81	25,5±1,48	0,70
Длительность ХОБЛ, *лет*	10,8±0,50	11,3±0,37	10,3±0,36	Не применимо	0,64
Доля курящих, *n* (%)	18 (32,7)	31 (30,7)	103 (100,0)	31 (30,1)	0,21
Индекс, *пачка-лет*	14,2±1,51	13,7±1,15	17,1±0,63	13,9±1,15	0,001[2,3,4]

Примечание: [1] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичного газа и ХОБЛ от действия неорганической пыли; [2] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичного газа и ХОБЛ от табакокурения; [3] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия неорганической пыли и ХОБЛ от табакокурения; [4] различия достоверны между группами ХОБЛ от табакокурения и условно здоровых; [5] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичного газа и условно здоровых; [6] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и условно здоровых.

Всем больным проведены оценка жалоб, анамнеза, физикальное исследование. Изучены обострения ХОБЛ, под которыми понимали такое ухудшение симптомов, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и требует изменения терапии [14].

По степени тяжести обострения классифицировали на легкие, если для купирования обострения требовалось только усиление бронхолитической терапии, средней тяжести — при необходимости назначали антибиотик и/или курс системных глюкокортикостероидов в амбулаторных условиях и тяжелые, требующие лечения в условиях круглосуточного стационара [14]. Тяжесть одышки оценивали с использованием анкеты modified Medical Research Council (mMRC). Тяжесть кашля определяли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Спирография с пробой с бронхолитиком выполнена в соответствии со стандартом ATS/ERS 2005. Для оценки легочной гиперинфляции выполнена бодиплетизмография, исследована диффузионная способность легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}). Выполняли обзорную рентгенографию груд-

ной клетки в двух проекциях, результаты оценивали качественно: явное преобладание эмфиземы, явное преобладание легочного фиброза или сочетание эмфиземы и легочного фиброза. Состояние малого круга кровообращения оценивали методом допплер-эхокардиографии. Определяли напряжение парциального давления кислорода (PaO_2) артериальной крови. Всем больным однократно выполнена фибробронхоскопия. Цитологическое исследование лаважной жидкости методом световой микроскопии проводили в день забора материала, подготовка образцов к исследованию проводилась согласно стандартной процедуре, окраска по Райту — Гимзе.

Определяли концентрацию в сыворотке или плазме крови провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкина 1 бета (IL-1β), рецепторного антагониста интерлейкина 1β (IL-1RA), интерлейкина 12 (IL-12), интерлейкина 17 (IL-17); белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена; хемоаттрактантов: моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP 1); фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF); компонентов системы репарации тканей: фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), трансформирующего фактора роста β (TGFβ), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF A); системы протеиназы—антипротеиназы: матриксных металлопротеиназ 1, 7 и 9 изоформ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), нейтрофильной эластазы, маркера повреждения легочной ткани — легочного хемокина, регулируемого активацией/хемокинлиганд 18 (PARC/CCL18); маркеров оксидативного стресса и компонентов антиоксидантной системы: экстрацеллюлярной медь/цинк-зависимой супероксиддисмутазы 3 (Cu/ZnSOD 3), 8-изо-простагландина F2α, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, эндотелиального фактора оксида азота методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре, стандартная длина волны измерения — 450 нм, наборами фирм производителей. Концентрацию Д-димеров в плазме измеряли на автоматическом коагулометре.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости p=0,05. Для определения соответствия данных нормальному распределению использовался метод Колмогорова — Смирнова. Методы описательной статистики — средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде M±m для непрерывных переменных, доли для качественных переменных. Эффекты этиопатогенетического фактора в отношении непрерывных переменных определяли методом ковариационного дисперсионного анализа (ANCOVA), межгрупповой план. С целью исключения влияния возможных конфаундеров в качестве ковариат в модель включали пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность воздействия экзогенного этиопатогенетического фактора, индекс пачка-лет, число обострений (за исключением анализа этого параметра), наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Для определения различий между исследуемыми группами по номинальным переменным применяли критерий χ^2. Для анализа событий с учетом времени до их наступления применяли метод анализа выживаемости Каплана — Мейера (различия между группами — критерий Гехана), для оценки влияния параметра на вероятность наступления события в единицу времени — регрессионный метод пропорциональных рисков Кокса.

Биоэтика. Дизайн исследования и текст информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ГБУЗ НСО ГКБ № 2.

Результаты и их обсуждение. Результаты оценок симптомов ХОБЛ, функции легких, параметров гемодинамики малого круга кровообращения представлены в *табл. 3*. ХОБЛ от действия токсичных газов характеризовалась тяжестью клинического течения с преобладанием одышки и значительной частотой сухого кашля с эпизодами усиления у 19 (34,5%) больных. Для ХОБЛ от действия неорганической пыли была характерна более благоприятная клиническая картина с преобладанием сухого кашля, доля больных с признаками усиления реактивности бронхов была наименьшей — 10 (9,9%) человек, χ^2=13,24, p=0,001. Спирография с пробой с физической нагрузкой не выявила достоверных критериев гиперреактивности бронхов у исследуемых больных профессиональной ХОБЛ.

В стратах профессиональной ХОБЛ тяжесть ограничения воздушного потока была меньше, чем в страте ХОБЛ от табакокурения. Наименьшую тяжесть бронхообструкции и наименьшую скорость ее прогрессирования наблюдали у больных ХОБЛ от действия токсичных газов. При исследовании легочных объемов ЖЕЛ при профессиональной ХОБЛ оказалась меньше, чем при ХОБЛ от табакокурения, наименьшие значения регистрировали у больных ХОБЛ от действия пыли. Увеличение функциональной остаточной емкости (ФОЕ), соотношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) были наибольшими у больных ХОБЛ от действия токсичных газов, следовательно, в этой группе была наибольшей выраженность эмфиземы и легочной гиперинфляции. Диффузионная способность легких у больных профессиональной ХОБЛ от действия пыли была нарушена в наибольшей степени. Результаты исследования вентиляционной функции и диффузионной способности легких согласуются с данными рентгенографии грудной клетки. В группе ХОБЛ от действия токсичных газов у большинства исследуемых (41 человек — 74,5% от всех больных группы) выявляли явное преобладание эмфиземы, у 14 (25,5%) — сочетание эмфиземы и легочного фиброза. В группе ХОБЛ от действия пыли у 92 (91,1%) больных выявили сочетание эмфиземы и легочного фиброза, в группе ХОБЛ от табакокурения — у 56 (54,4%), χ^2 = 79,48, p<0,0001.

Тяжелая легочная гипертензия (ЛГ) (ESC/ERS, 2015) диагностирована у 28 (50,9%) больных ХОБЛ от действия токсичных газов, у 7 (6,9%) — от действия неорганической пыли и у 6 (5,8%) больных ХОБЛ от табакокурения, χ^2=64,54, p<0,0001; различия достоверны только по отношению к группе ХОБЛ

Таблица 3

Влияние эколого-производственного этиопатогенетического фактора на симптомы, вентиляционную функцию, диффузионную способность легких, параметры малого круга кровообращения и показатели газообмена

Параметр	ХОБЛ от действия токсичных газов, *n*=55	ХОБЛ от действия пыли, *n*=101	ХОБЛ от табакокурения, *n*=103	F	Частная χ^2	p
mMRC, *баллы*	2,35±0,122	1,58 ± 0,101	1,92 ± 0,087	18,0	0,18	< 0,0001[1]
Тяжесть кашля, ВАШ, *см*	2,8±0,15	8,8±0,11	5,7±0,19	95,7	0,70	< 0,0001[1]
$ОФВ_1$, *% от должных значений*	63,5 ± 2,45	58,0±1,72	51,1±1,37	9,3	0,07	< 0,0001[1]
Скорость снижения $ОФВ_1$, *мл в год*	55,9±1,46	59,9±0,88	66,7± 0,88	28,8	0,19	< 0,0001[1]
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	66,7±0,28	63,2±0,23	59,0±0,31	55,3	0,55	< 0,0001[1]
ЖЕЛ, *% от должных значений*	85,5±0,35	82,8±0,28	93,9±0,47	90,0	0,75	< 0,0001[1]
ФОЕ, *% от должных значений*	193,7±1,30	141,5±1,16	150,2±0,95	94,6	0,88	< 0,0001[1]
ООЛ/ОЕЛ, %	66,9±0,57	54,8±0,27	58,6±0,22	55,4	0,82	< 0,0001[1]
DL_{CO}, *% от должных значений*	76,1±0,46	58,8±0,34	77,9±0,39	32,7	0,88	< 0,0001[3,4]
PaO_2, *мм рт. ст.*	66,3±1,91	72,7±0,73	83,2±0,68	91,5	0,42	< 0,0001[1]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), *мм рт. ст.*	33,2±1,54	23,1±2,89	18,7±0,80	7,7	0,06	0,001[1]

Примечание: [1] различия достоверны между всеми группами; [2] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от табакокурения; [3] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения; [4] различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли.

от действия токсичных газов. Следствием тяжелой эмфиземы и ЛГ при ХОБЛ от действия токсичных газов была тяжесть гипоксемии — наибольшая из исследованных групп.

Частота обострений на одного больного в год составила в группе ХОБЛ от действия токсичных газов 0,86, от действия пыли — 1,54, в группе ХОБЛ от табакокурения — 1,74. По результатам однофакторного регрессионного анализа методом пропорциональных рисков Кокса формирование ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов снижает риск развития в течение двух лет любых обострений в 2,1 раза по отношению к ХОБЛ от табакокурения (ОШ=0,47; 95% ДИ 0,02—0,73) и в 1,6 раза по отношению к ХОБЛ от действия пыли (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,14—0,90). Формирование ХОБЛ в условиях действия пыли снижает риск любых обострений в течение двух лет в 1,6 раза по сравнению с ХОБЛ от табакокурения (ОШ=0,62; 95% ДИ 0,48—0,98). Риск обострений с госпитализацией при развитии ХОБЛ в условиях экспозиции токсичных газов по сравнению с ХОБЛ от табакокурения был выше в 1,6 раза (ОШ=1,60; 95% ДИ 1,39—8,10), у больных ХОБЛ от действия пыли меньше в 1,8 раза (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,30—0,98). Большинство больных с обострениями легкой степени принадлежали к группе ХОБЛ от действия пыли; отношение рисков к группе ХОБЛ от табакокурения 1,8; 95% ДИ 1,29—9,17, к группе ХОБЛ от действия токсичных газов 4,2; 95% ДИ 0,03—33,33.

По результатам изучения клеточно-молекулярных механизмов развития профессиональной ХОБЛ в разных эколого-производственных условиях показано, что воздействие токсичных газов или неорганической пыли модифицирует общие патофизиологические реакции, составляющие биомеханизм развития заболевания, формируя отдельный эндотип. Преобладающим клеточным типом воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ от действия токсичных газов был эозинофильный — 58,2% случаев, от действия неорганической пыли — пауцигранулоцитарный — 71% больных, χ^2 — 12,2; *p*=0,0001.

Особенности молекулярного паттерна воспаления при развитии ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов: наибольшее повышение в системной циркуляции концентраций IL-1β, MIF, TGF-β1, MMP-9, MMP-1, наибольшее снижение VEGF A и оксида азота. Молекулярный паттерн воспаления при формировании ХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли включал наибольшее повышение уровней в системной циркуляции FGF-2 и 8-изо-PGF2α *(табл. 4)*.

Вероятно, при ХОБЛ от действия токсичных газов повреждающее действие персистирующего воспаления реализуется, прежде всего, через избыток металлопротеиназ у больных ХОБЛ от действия неорганической пыли вследствие высокой активности оксидативного стресса. Одновременно происходит дисбаланс системы репарации — при воздействии токсичных газов снижение ее активности (дефицит VEGF A), при воздействии неорганической пыли — повышение фиброобразования в интерстиции легких (высокий уровень FGF-2). Роль дисбаланса протеиназы-антипротеиназы и оксидативного стресса в патогенезе профессиональной ХОБЛ хорошо известна [15], в данном исследовании дополнительно определены различия активности этих процессов в зависимости от вида промаэрозоля. Исходя из известных данных о биологической активности факторов дефицит VEGF A у больных ХОБЛ от действия токсичных газов может быть основой развития тяжелой эмфиземы и ЛГ [16], избыток FGF-2 у больных ХОБЛ от действия пыли возможно участвует в формировании одновременно с эмфиземой значимого интерстициального фиброза [17].

Таблица 4

Влияние эколого-производственного этиопатогенетического фактора на концентрацию провоспалительных цитокинов, факторов роста, металлопротеиназ, маркеров оксидативного стресса в системной циркуляции

Параметр	ХОБЛ от действия токсичных газов, *n*=55	ХОБЛ от действия пыли, *n*=101	ХОБЛ от табакокурения, *n*=103	Контрольная группа, условно здоровые, *n*=99	F	Частная χ^2	*p*
IL-1β, *пг/мл*	11,2±0,39	4,7±0,11	2,7±0,39	1,1±0,18	28,9	0,578	< 0,0001[1]
MCP-1, *пг/мл*	553,5±4,81	554,8±2,28	210,7±2,18	183,7±0,72	66,8	0,776	< 0,0001[2,3,5,6,7]
MIF, *нг/мл*	49,3±0,31	45,5±0,23	40,3±0,73	32,0±0,26	65,6	0,668	< 0,0001[1]
FGF-2, *пг/мл*	3,08±0,679	19,57±0,349	9,49±0,230	1,19±0,009	79,2	0,86	< 0,0001[2,3,4,6,7]
TGF-β1, *пг/мл*	1274,9±17,40	935,4±10,56	728,7±11,62	434,8±1,29	57,0	0,80	< 0,0001[1]
VEGF A, *пг/мл*	132,7±4,06	507,3±10,85	857,4±6,63	1188,2±9,37	93,6	0,886	< 0,0001[1]
MMP-9, *нг/мл*	0,29±0,005	0,23±0,001	0,17±0,001	0,15±0,002	59,3	0,836	< 0,0001[1]
MMP-7, *нг/мл*	7,4±0,06	6,9±0,02	5,9±0,10	2,9±0,01	47,8	0,642	< 0,0001[2,3,5,6,7]
MMP-1, *пг/мл*	294,5±2,53	289,4±1,91	265,1±1,45	192,0±1,69	47,1	0,651	< 0,0001[1]
Нейтрофильная эластаза, *нг/мл*	48,2±0,38	54,2±0,75	59,3±1,62	45,7±0,28	13,2	0,102	< 0,0001[2,3,4,6,7]
Cu/ZnSOD 3, *нг/мл*	11,9±0,13	10,8±0,09	1,6±0,06	5,6±0,03	35,0	0,677	< 0,0001[2,3,5,6,7]
8-изо-PGF2α, *пг/мл*	25,4±0,45	32,5±0,42	15,4±0,48	9,1±0,47	78,6	0,706	< 0,0001[1]
Оксид азота, *ммоль/л*	61,4±1,70	77,8±1,01	113,1±1,46	112,4±1,25	7,10	0,204	< 0,001[2,3,4,6,7]
Д-димеры	3479,8±46,15	2699,9±12,80	2330,4±31,56	2221,3±38,52	85,73	0,582	< 0,0001[2,3,4,5,6,]

Примечание: [1]различия достоверны между всеми группами; [2]различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от табакокурения; [3]различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения; [4]различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли; [5]различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и группой контроля; [6]различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и группой контроля; [7]различия достоверны между группами ХОБЛ от табакокурения и группой контроля.

На все основные фенотипические проявления и компоненты эндотипа ХОБЛ от действия токсичных газов или неорганической пыли в многофакторном анализе значимо влиял стаж работы в соответствующих условиях (F=9,33; *p*>0,005).

Экзогенный этиопатогенетический фактор, модифицируя воспаление и клиническое течение ХОБЛ, в итоге влияет на прогноз. Общая пятилетняя выживаемость *(рис. 2)* была меньше в группе больных ХОБЛ от действия токсичных газов, где значения этого показателя составили 81,8% и не различались между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения — 92,0 и 90,0% соответственно (достоверность различий по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов составила 0,013). Регрессионный анализ показал, что история экспозиции промышленных токсичных газов увеличивала риск смерти больных в 2,1 раза (ОШ=2,07; 95% ДИ

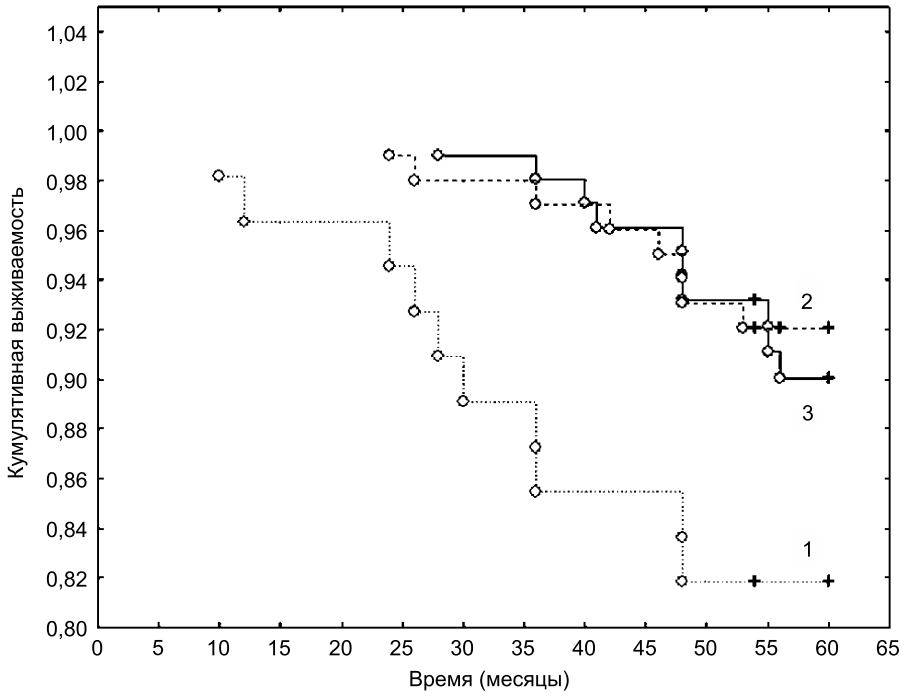

Рис. 2. Общая пятилетняя выживаемость: о — завершен, + — цензурирован; 1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ от табакокурения

1,05—5,40) по сравнению с табакокурением и в 2,5 раза (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,30—7,27) по отношению к экспозиции неорганической пыли. Неорганическая пыль и табакокурение оказывали одинаковое влияние на общую пятилетнюю выживаемость.

Наиболее частыми причинами смерти больных с профессиональной ХОБЛ были пневмонии и кардиоваскулярные заболевания. По данным анализа выживаемости, вероятность смерти от внебольничной пневмонии в течение пяти лет у больных с профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов составила 7,5%, от действия пыли — 5,0%, тогда как в группе ХОБЛ от табакокурения — только 2,0%; *p*=0,048, различия достоверны по отношению к группе ХОБЛ от табакокурения *(рис. 3)*. По результатам регрессионного анализа у больных ХОБЛ от действия токсичных газов риск смерти от внебольничной пневмонии в течение пяти лет больше в 4,1 раза; у больных ХОБЛ от действия неорганической пыли — больше в 2,6 раза, чем у больных ХОБЛ от табакокурения (ОШ=4,08; 95% ДИ 1,46—9,66 и ОШ=2,57; 95% ДИ 1,24—8,28 соответственно).

Вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение пяти лет (см. рис. 3) у больных ХОБЛ от действия токсичных газов была достоверно выше, чем у больных ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения — 7,9, 2,4 и 4,2% соответственно; *p*=0,048 (по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов). Развитие ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов увеличивало пятилетний риск фатального сердечно-сосудистого события в 2,8 раза по сравнению с воздействием табакокурения и в 4,0 раза по сравнению с экспозицией неорганической пыли (ОШ=276; 95% ДИ 1,20—9,76 и ОШ=4,01; 95% ДИ 1,18—8,14).

По данным регрессионного анализа, увеличение стажа работы в условиях контакта с промаэрозолем значимо увеличивало риск смерти от всех причин и пневмонии у больных обеих групп с профессиональной ХОБЛ, от сердечно-сосудистых событий — у больных ХОБЛ от действия токсичных газов.

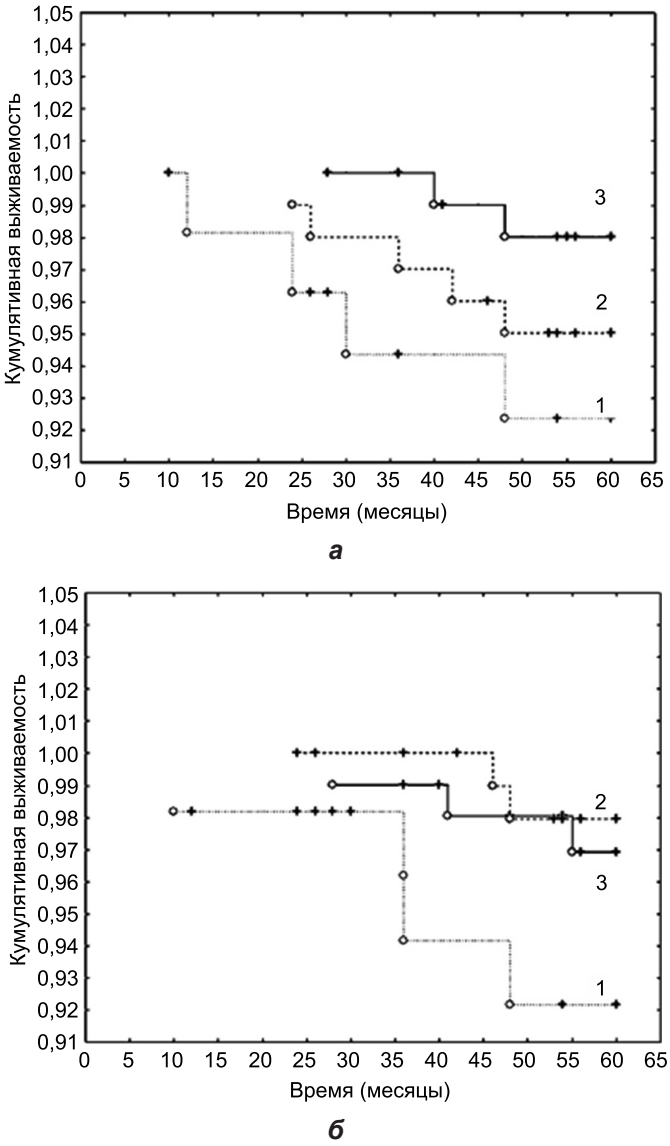

Рис. 3. Выживаемость в течение пяти лет по основным причинам смерти: о — завершен, + — цензурирован; ***а*** — внебольничная пневмония, ***б*** — кардиоваскулярные заболевания; 1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ от табакокурения

Известно, что пневмония у больных ХОБЛ протекает тяжело и с высокой до 12,1%, вероятностью неблагоприятного исхода, что связывают со специфическим ремоделированием легочной ткани, способствующим колонизации патогенами, а также локальным вторичным иммунодефицитом [18]. В группе ХОБЛ от действия токсичных газов с вероятностью смерти от пневмонии были ассоциированы доля клеток дегенерированного эпителия в бронхоцитограмме (B=0,52), ФОЕ (B=0,15), ООЛ/ОЕЛ (B=0,38), mMRC (B=0,74), PaO_2 (B= -0,11), СДЛА (B=0,15), MCP-1 (B=0,03), MMP-9 (B=4,73), VEGF A (B= -0,08) — показатели, характеризующие атрофию бронхов, эмфизему, гипоксемию и ЛГ, и молекулярные факторы, участвующие в их формировании. У больных ХОБЛ от действия пыли риск смерти от пневмонии был ассоциирован с $ОФВ_1$ (B= -0,06), DL_{CO} (B= -0,24), PaO_2 (B= -0,28), MCP-1 (B=0,80), MMP-9 (B=2,07) и FGF-2 (B=0,96) — провоспалительный цитокин и факторы, которые обусловливают развитие ремоделирования легких по типу эмфизема-фиброз. Таким образом, риск смерти от пневмонии был взаимосвязан с исходной тяжестью дыхательной недостаточности и особенностями ремоделирования бронхолегочной системы при каждом фенотипе.

Высокий кардиоваскулярный риск у больных ХОБЛ от действия токсичных газов может быть объяснен особенностями эндотипа ХОБЛ и феноменом уклонения регуляторных факторов из очага воспаления в легких в системный кровоток [19], а также дополнительным влиянием токсичных веществ на сердечно-сосудистую систему [20]. В данном исследовании в группе ХОБЛ от действия токсичных газов выявлена взаимосвязь с вероятностью сердечно-сосудистой смерти mMRC (B=1,00),

ФОЕ (B=0,22), ООЛ/ОЕЛ (B=0,34), PaO_2 (B= -0,17), СДЛА (B=0,16); сывороточных концентраций MCP-1 (B=0,20), MMP9 (B=1,89); оксида азота (B= -0,02), Д-димеров (B=0,20) — основных компонентов эндотипа и фенотипа ХОБЛ от действия токсичных газов.

В множественном регрессионном анализе наиболее значимыми независимыми предикторами выживаемости больных ХОБЛ от действия токсичных газов были стаж работы (B=0,17), сывороточная концентрация VEGF A (B=0,31) и PaO_2 (B= -0,04). При значении прогноза, равном или большем 0,588, вероятность летального исхода в течение пяти лет составляет 80%; p<0,0001. Для больных ХОБЛ от действия неорганической пыли наиболее информативными независимыми предикторами неблагоприятного исхода были стаж работы (B=0,24), сывороточная концентрация FGF-2 (B=0,10) и DL_{CO} (B= -0,06). Значение прогноза, равное или большее 1,630, соответствует вероятности летального исхода в течение пяти лет — 81,8%; p<0,0001.

Проведенное исследование показало различия биомеханизмов развития профессиональной ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов или пыли, что приводит к патоморфозу клинико-функциональных проявлений заболевания. Определение особенностей эндотипов и фенотипов ХОБЛ позволило выявить дополнительные предикторы неблагоприятного прогноза.

Выводы. В условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли формируются отдельные фенотипы ХОБЛ, которые отличаются особенностями клинического течения, функций легких, состояния гемодинамики малого круга кровообращения, прогнозом.

Прозрачность исследования. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № №77-44-540009 р_а.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильева, О.С.* Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных / О.С. Васильева, Н.Ю. Кравченко // Российский медицинский журнал. — 2015. — Т. 21, № 5. — С.22—26.
2. Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения / П.В. Серебряков, А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова, О.П. Рушкевич. — Уфа; М.: Уфимский науч.-исслед. ин-т медицины труда и экологии человека, 2016. — 370 с.
3. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care / D. Fishwick, D. Sen, C. Barber [et al.] // Occup. Med. (Lond). — 2015. — Vol. 65. — P.270—282.
4. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltaev, N.S Antonov [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2014. — Vol. 9. — P.963—974.
5. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A.A. Abajobir, K.H. Abate, C. Abbafati [et al.] / Lancet. — 2017. — Vol. 390(10100). — P.1211—1259.
6. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике / Л.А. Шпагина, Е.Л. Потеряева, О.С. Котова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2015. — № 9. — С.11—14.
7. *Авдеев, С.Н.* Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких: новый подход к терапии заболевания / С.Н. Авдеев // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83, № 3. — С.66—74.
8. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo A.N. Anzueto [et al.] // Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P.1128—1138.
9. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials / S. Pascoe, N. Locantore, M.T. Dransfield [et al.] // Lancet Respir. Med. — 2015. — Vol. 3. — P.435—442.
10. The clinical features of the overlap between COPD and asthma /M. Hardin, E.K. Silverman, R.G. Barr [et al.] // Respir. Res. — 2011. — Vol. 12. — P.127.
11. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD / D. Caillaud, F. Lemoigne, P. Carré [et al.] // BMC Public. Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 302.
12. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Paulin, G.B. Diette, P.D. Blanc [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 191. — P.557—565.
13. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients / E. Rodríguez, J. Ferrer, J.P. Zock [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — P.e88426.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2017). — URL: http://www.goldcopd.com (дата обращения: 27.05.2017).
15. *Фомина, В.С.* Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (про-ММП-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких / В.С. Фомина, Л.П. Кузьмина // Медицина труда и пром. экология. — 2010. — № 7. — С.29—33.
16. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD / H. Kanazawa, Y. Tochino, K. Asai [et al.] // Chest. — 2014. — Vol. 146. — P.1159—1165.
17. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling / R.D. Guzy, L. Li, C.J. Smith [et al.] // Biol. Chem. — 2017. — Vol. 292. — P.10364—10378.
18. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia / M. Sogaard, M. Madsen, A. Lokke [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2016. — Vol. 11. — P.455—465.
19. *Barnes, P.J.* Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respi.r J. — 2009. — Vol. 33. — P.1165—1185.
20. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease / D. Montani, E.M. Laul,

A. Descarga [et al.] // Eur. Respir. J. — 2015. — Vol. 46. — P.1721—1731.

REFERENCES

1. Vasil'eva OS, Kravchenko NYu. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih kak professional'noe zabolevanie: faktory riska i problema mediko-social'noj reabilitacii bol'nyh [The chronic obstructive disease of lungs as occupational illness: risk factors and problem of medical social rehabilitation of patients]. Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian medical journal]. 2015; 21 (5): 22-26.
2. Serebryakov PV, Bakirov AB, Karimova LK, Rushkevich OP. Klinicheskie osobennosti zabolevanij organov dyhaniya i komorbidnoj patologii u rabotnikov promyshlennyh predpriyatij, sovershenstvovanie metodov profilaktiki i lecheniya [Clinical features of lung diseases and comorbid pathology in industry workers: improvement of prevention and treatment]. Ufa-Moskva: Federal'noe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki «Ufimskij nauchno-issledovatel'skij institut mediciny truda i ehkologii cheloveka» [Ufa — Moscow : Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology]. 2016; 370 p.
3. Fishwick D, Sen D, Barber C et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. Occup Med (Lond). 2015; 65: 270-282.
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 963-974.
5. Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390 (10100): 1211-1259.
6. Shpagina LA, Poteryaeva EL, Kotova OS et al. Aktual'nye problemy pul'monologii v sovremennoj profpatologicheskoj klinike [Current issues in occupational medicine]. Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; 9: 11-14.
7. Avdeev SN. Opredelenie klinicheskih fenotipov hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih novyj podhod k terapii zabolevaniya [Determination of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease a new treatment approach]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2011; 83 (3): 66-74.
8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto AN et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Engl J Med. 2010; 363: 1128-1138.
9. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2015; 3: 435-442.
10. Hardin M, Silverman EK, Barr RG et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res. 2011; 12: 127.
11. Caillaud D, Lemoigne F, Carré P et al. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. BMC Public Health. 2012; 12: 302.
12. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 557-565.
13. Rodríguez E, Ferrer J, Zock JP et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. PLoS One. 2014; 9: e88426.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017; http://www.goldcopd.com
15. Fomina VS, Kuz'mina LP. Ocenka soderzhaniya matriksnyh metalloproteinaz (pro-MMP 1-1, MMP-2,8) i ih ingibitora (TIMP-1) u bol'nyh professional'nymi zabolevaniyami legkih [Evaluation of matrix metaloproteinases (pro-MMP-1, MMP-2,8) and their inhibitor (TIMP-1) contents in patients with occupational lung diseases]. Medicina truda i promyshlennaja ehkologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. 2010; 7: 29–33.
16. Kanazawa H, Tochino Y, Asai K et al. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD. Chest. 2014; 146: 1159-1165.
17. Guzy RD, Li L, Smith CJ et al. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling. Biol Chem. 2017; 292: 10364-10378.
18. Sogaard M, Madsen M, Lokke A et al. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 455-465.
19. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009; 33: 1165-1185.
20. Montani D, Laul EM, Descarga A et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2015; 46: 1721–1731.