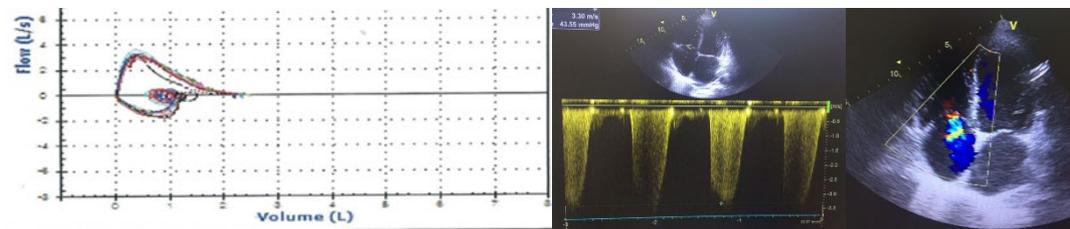




**XV Российский Национальный Конгресс с
международным участием
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»
г. Самара, 24–27 сентября 2019 года**

Контроль сердечно-сосудистых заболеваний в условиях профессионально обусловленного кардиореспираторного континуума



**проф., д.м.н., Заслуженный врач РФ
Шпагина Любовь Анатольевна**

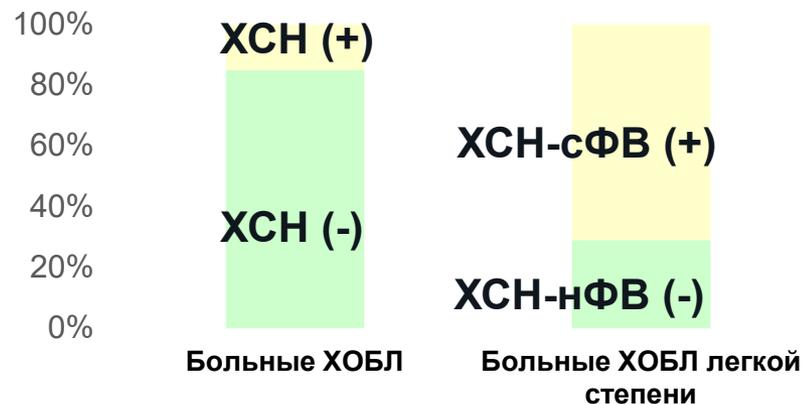
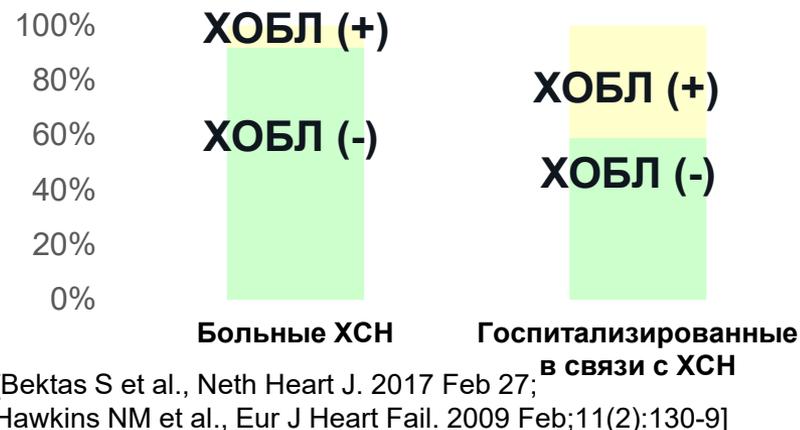
**Новосибирский государственный
медицинский университет**

Частота и структура сердечной недостаточности у больных ХОБЛ

Распространенность ХОБЛ у
больных ХСН
8% – 41%

Распространенность ХСН у
больных ХОБЛ:
15-70%
Преобладает ХСН с
сохраненной ФВ

Различия – популяция
больных ХОБЛ
(госпитализированные/
амбулаторные),
легкая/тяжелая ХОБЛ
Частые/редкие обострения
Профессиональная ?



Сердечно-сосудистые заболевания – причина смерти больных ХОБЛ

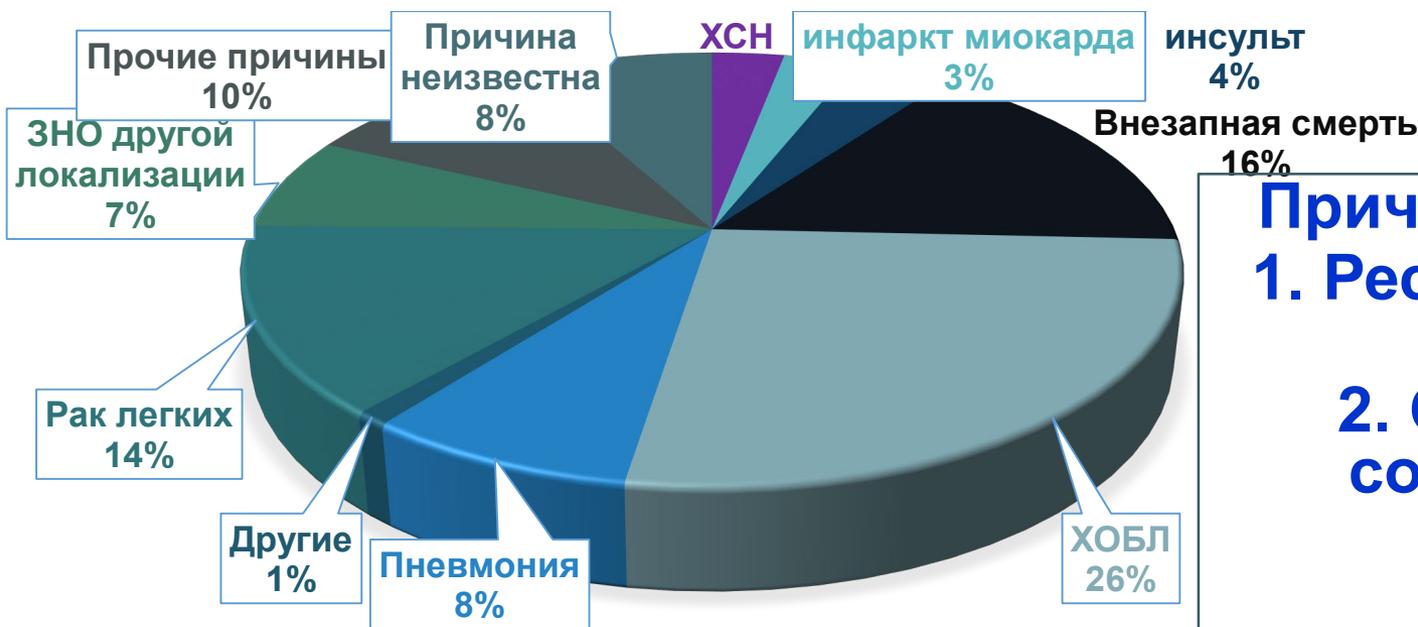
Оценка причин смерти в РКИ TORCH (двойное слепое, многоцентровое, контролируемое)

Больные ХОБЛ, ОФВ1 < 60%

Сравнение эффективности сальметерола, флутиказона и сальметерол/флутиказона

Наблюдение 3 года

Всего летальных исходов – 911



Причины смерти:

1. Респираторные
35 %
2. Сердечно-сосудистые
26%
3. Рак
21%

Промышленный аэрозоль – сердечно-сосудистый и респираторный фактор риска

Пары металлов

Ретроспективный анализ данных 6865 рабочих

*Экспозиция – вольфрам 0.98-2.87 мкг/м³*год, никель 0.05 мкг/м³*год, кобальт 0.16-0.23 мкг/м³*год). Средний стаж 11 лет*

Стандартизованная смертность

- Сердечно-сосудистая
1.56; 95% ДИ 1.35 – 1.81

- От бронхолегочной
патологии
1.56; 95% CI: 1.18 – 2.02

Диоксид кремния

Проспективное наблюдение 72,248 шахтеров и рабочих гончарных заводов в течение 31 года. Концентрация респираторной фракции пыли 0.1 – 0.52 мкг/м³)

Стандартизованная смертность

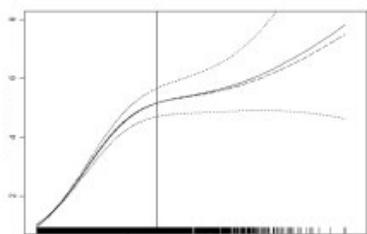
- Сердечно-сосудистая
1.65; 95% ДИ 1.35-1.99

- От бронхолегочной
патологии
2.32 95% ДИ 2.24–2.40

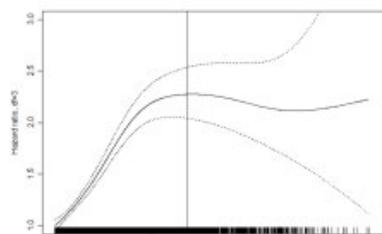
Промышленный аэрозоль – сердечно-сосудистый и респираторный фактор риска

Проспективное наблюдение 72,248 шахтеров и рабочих гончарных заводов в течение 31 года. Концентрация респирабельной фракции пыли 0.1 – 0.52 мкг/м³)

Респираторные заболевания

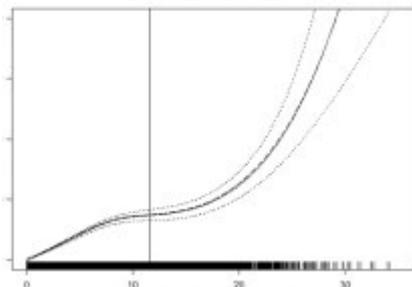


Сердечно-сосудистые заболевания



Кумулятивная доза SiO₂, мг/м³*год

От всех причин



Кумулятивная доза SiO₂, мг/м³*год

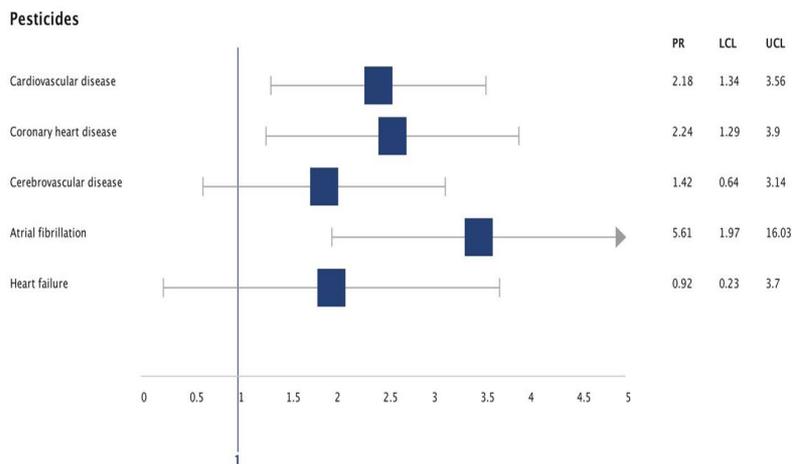
✓ С увеличением кумулятивной дозы диоксида кремния на 10 мг/м³*год

- ✓ Увеличивается риск смерти
 - От всех причин на **2,6%** (OR = 1,026, 95% ДРИ 1,023-1,029)
 - От респираторных заболеваний на **6,9%** (OR = 1,069, 95% ДИ 0,064 – 1,074)
 - От сердечно-сосудистых заболеваний на **3,1%** (OR 1,031, 95% ДИ 1,025 – 1,036)

Промышленный аэрозоль – сердечно-сосудистый и респираторный фактор риска

Химический фактор Заболеваемость

Одномоментное эпидемиологическое исследование 7404 работающих в возрасте 18–74 лет (Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL))



Экспозиция пестицидов увеличивает риск

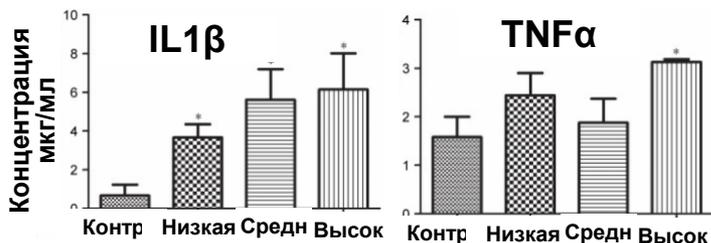
- **Всех сердечно-сосудистых заболеваний** в 2,18 раз
- **ИБС** в 2,24 раза
- **Фибрилляции предсердий** в 5,61 раз

Проспективное (7 лет) исследование 1335 работающих Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS)

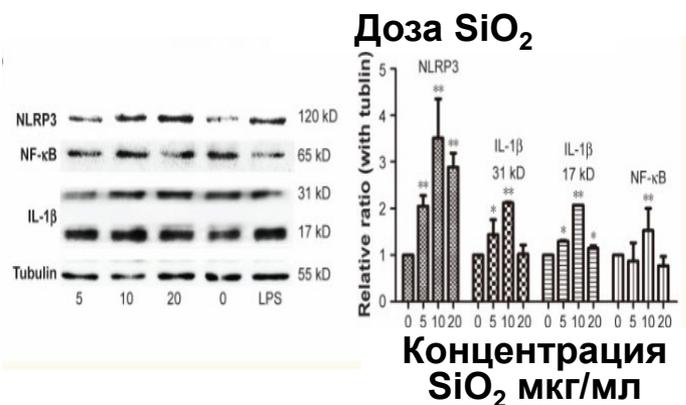
Экспозиция **пестицидов** увеличивает риск **ХОБЛ** на 74%
(OR 1.74, 95% ДИ 1.01 – 3.07)

Наночастицы – респираторный риск

Интратрахеальное введение наночастиц диоксида кремния (SiO_2), средний размер 43.1 ± 5.89 нм мышам линии Balb/c

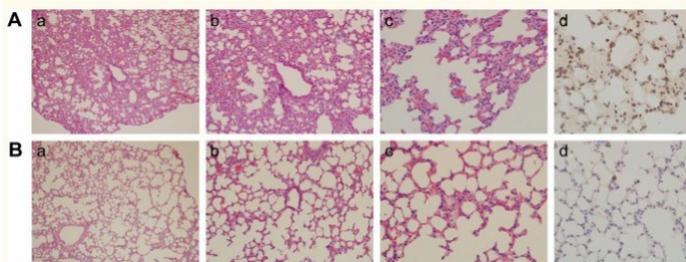


Вестерн-блот анализ сыворотки
Увеличение экспрессии IL1 β , TNF α



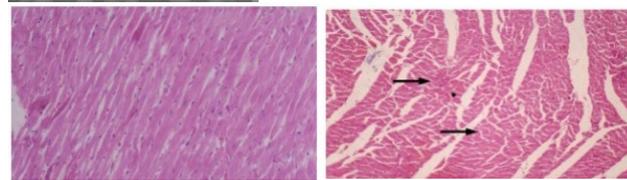
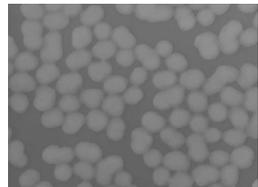
Вестерн-блот анализ легких:
 ✓ Увеличение экспрессии белков NLRP3 инфламмосомы
 ✓ IL1 β
 ✓ NF κ B

Гистологическая оценка легких:
 ✓ Инфильтрация и утолщение межальвеолярных септ, гиперемия капилляров (рис. a-c) деформация альвеолоцитов.
 ✓ В инфильтрате много макрофагов (ИГХ) (рис d)



Наночастицы – кардиальный риск

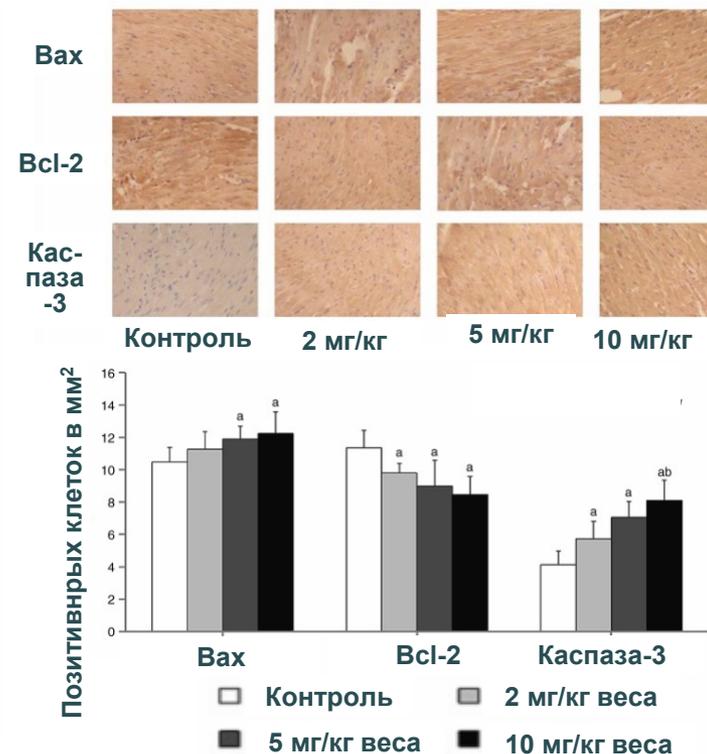
Интратрахеальное введение водной суспензии наночастиц аморфного диоксида кремния (SiO_2) размером 60 нм, крысам Wistar – наночастицы обнаружены в миокарде



Контроль Эксперимент

Гистологическое исследование миокарда. Экспонированные крысы: увеличение межклеточного пространства, фрагментирование и нечеткость контуров волокон кардиомиоцитов

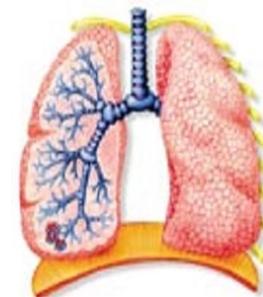
В миокарде экспонированных животных повышена экспрессия белков апоптоза: Вах и каспазы 3
Снижена экспрессия анти-апоптотического белка bcl-2
Структурные нарушения митохондрий



ХОБЛ – фактор риска ССЗ и ХСН

Регистр госпиталей
National Health Service
(Великобритания)

ХОБЛ n=31,646
Контроль (общая
популяция) n=158,230



ХОБЛ

ОШ 1.089
(95% ДИ
1.059–1.120)

АГ
+ 8,9%

ОШ 1.742
(95% ДИ
1.688–1.797)

ИБС
+ 74%

ОШ 1.391
(95% ДИ
1.339–1.444)

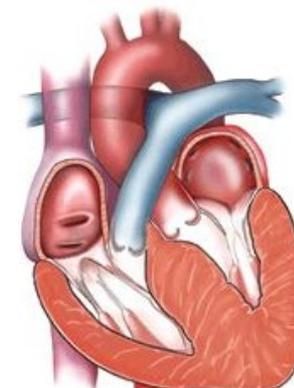
ФП
+39%

ОШ 1.849
(95% ДИ
1.737–1.969)

ОАС
+85%

ОШ 2.167
(95% ДИ
2.081–2.255)

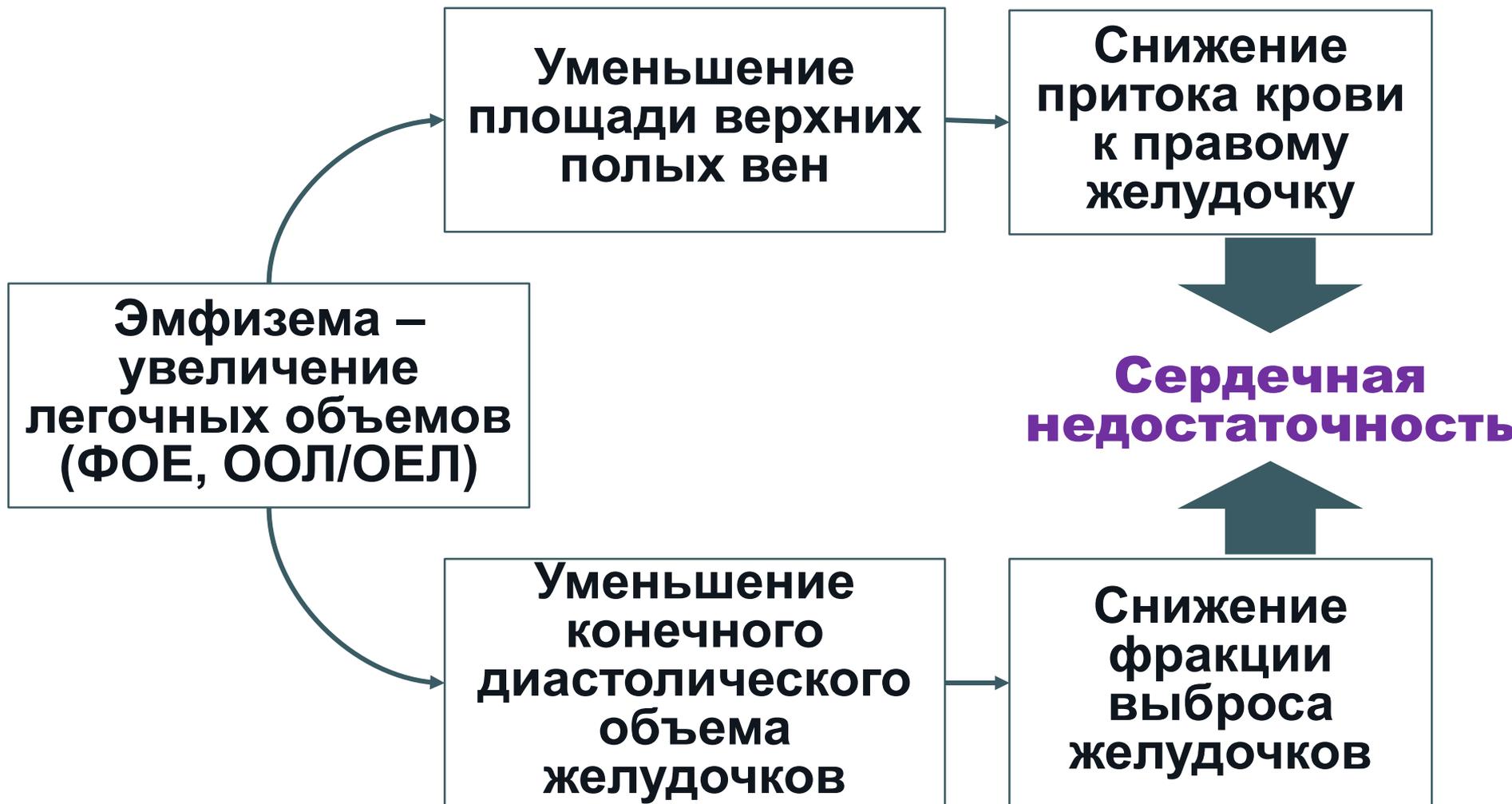
ХСН
✖ 2.2



Биомеханизмы кардио-респираторного континуума в профпатологии - воспаление



Биомеханизмы кардио-респираторного континуума в профпатологии – анатомия органов грудной полости



Патоморфоз сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ при коморбидности

ССЗ

Увеличение ФК ХСН
Прогрессирование систолической и диастолической дисфункции (ЭхоКГ)

Снижение

качества жизни

Увеличение риска госпитализаций в связи с ХСН на 33%

Увеличение риска сердечно-сосудистых событий в 2,46 раза

Неблагоприятные варианты АГ

ХОБЛ
ССЗ

ХОБЛ

Усиление одышки, скорости ее прогрессирования (mMRC)

Снижение качества жизни (ССQ)

Снижение

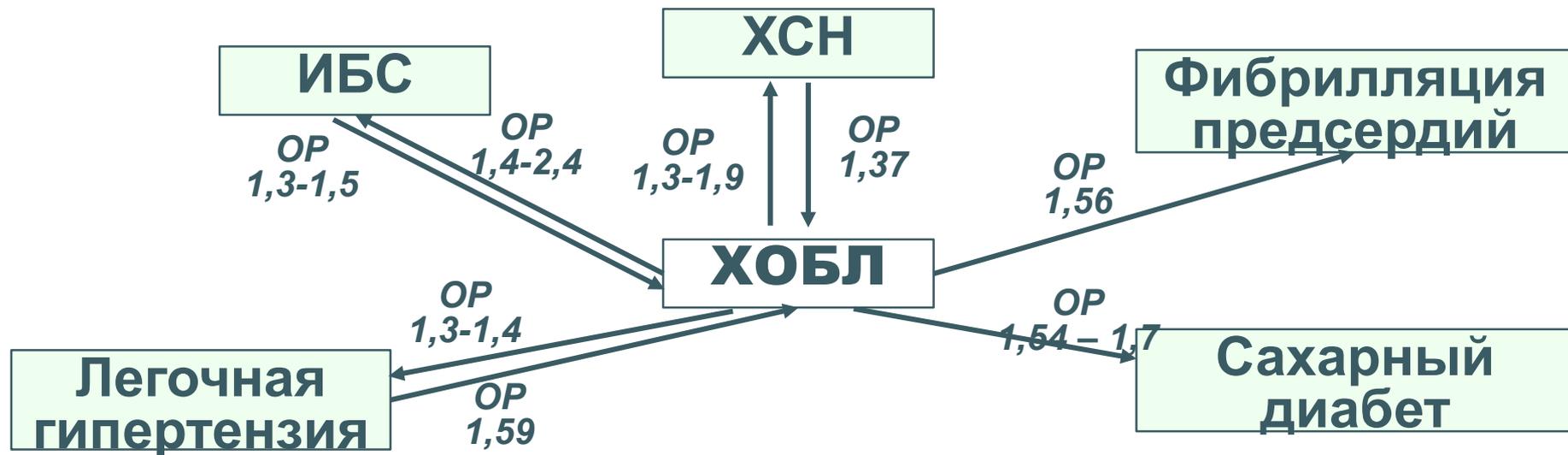
толерантности к физ нагрузке (пиковое потребление O₂, тест 6-минутной ходьбы)

Снижение силы скелетных мышц

Депрессия и тревожность (HADS)

Увеличение риска обострений

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: риск смерти



ХОБЛ увеличивает риск смерти больных ХСН
Независимо от ФВ

✓ + 31%

отношение рисков 1.31; 95% ДИ 1.26-1.36

СНсФВ

✓ + 96%

**отношение рисков 1.96,
95% ДИ 1.04-3.69**

СНнФВ

✓ + 23%

**отношение рисков 1.23,
95% ДИ 1.11-1.37**

Сердечная недостаточность при профессиональной ХОБЛ

• Одноцентровое наблюдательное проспективное исследование

• Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия (способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа»).

• Ковариаты для сопоставления: продолжительность ХОБЛ (с группой сравнения), пол, возраст. Исходно в основной группе 117 наблюдений, в группе сравнения 121, в группе контроля 110. Зона перекреста – 115 наблюдений.

Профессиональная
ХОБЛ
n=115

ХОБЛ
табакокурения
n=115

Контроль
– условно
здоровые
n=115

ХСН +

ХСН -

ХСН +

ХСН -

Характеристика ХСН ↔ Фенотип ХОБЛ

Молекулярные маркеры:

пульмонального и внелегочного повреждения тканей
(PARC-SCL18, общая ЛДГ, тропонинТ, протеин S-100β, легкие цепи
нейрофиламентов)

дисфункции миокарда (NT-proBNP)

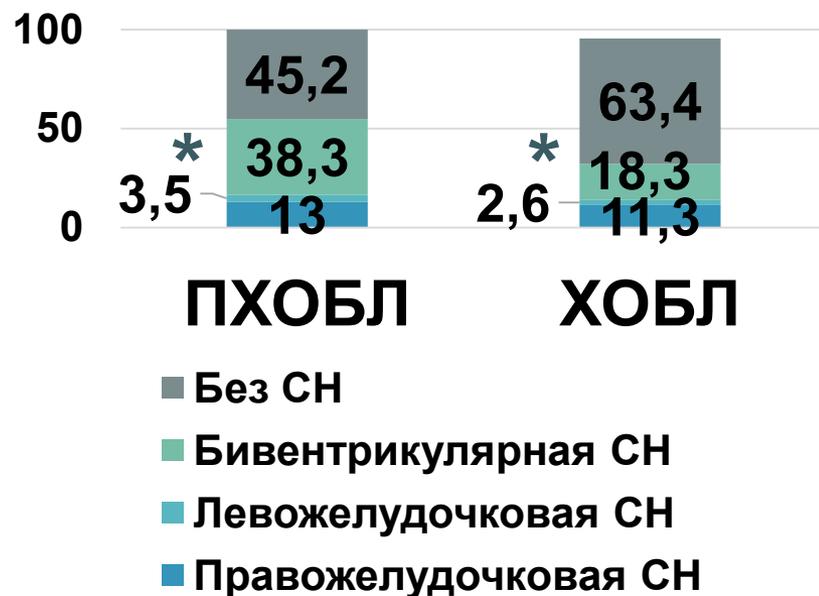
эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда)

[Собственные данные]

Частота и структура СН при ПХОБЛ



- Частота СН больше
 - Преобладает бивентрикулярная недостаточность
- с сохраненной фракцией выброса
 - * - $p < 0,05$

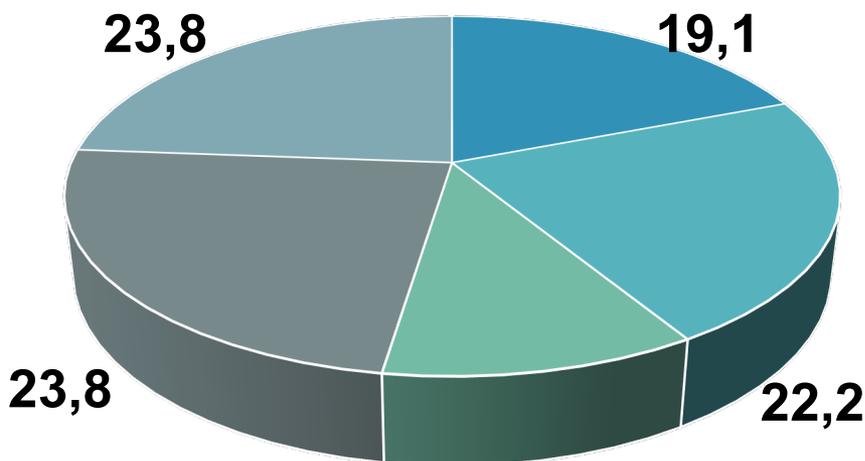


[Собственные данные]

Этиология ХСН, коморбидной с ХОБЛ

• ПХОБЛ – выше частота ИБС и кардиомиопатий, меньше – артериальной гипертензии (далее расчеты будут проведены с поправкой на этиологию ХСН)

ПХОБЛ



■ ИБС

■ Кардиомиопатия

■ Артериальная гипертензия

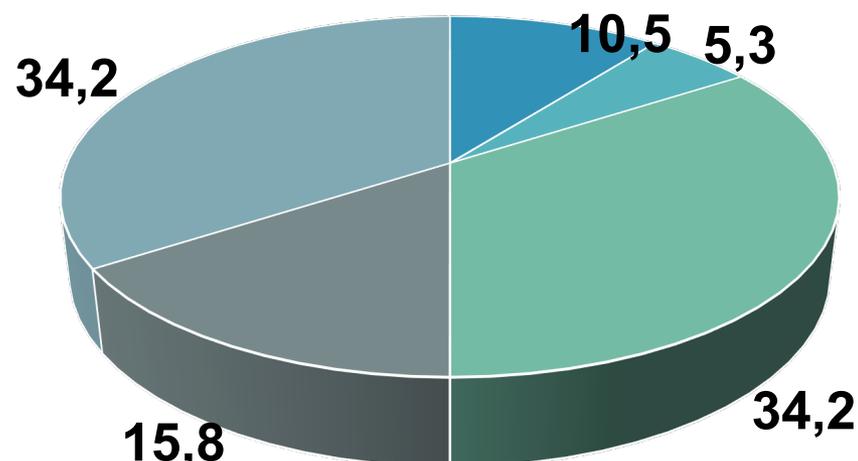
■ ИБС+артериальная гипертензия

11,1

Ассоциирована с экспозицией пыли
ОР 2,5 (95%ДИ 2,0-3,2)

Ассоциирована с экспозицией орг растворителей
ОР 2,1 (95%ДИ 1,9-2,8)

ХОБЛ табакокурения



■ ИБС

■ Кардиомиопатия

■ Артериальная гипертензия

■ ИБС+артериальная гипертензия

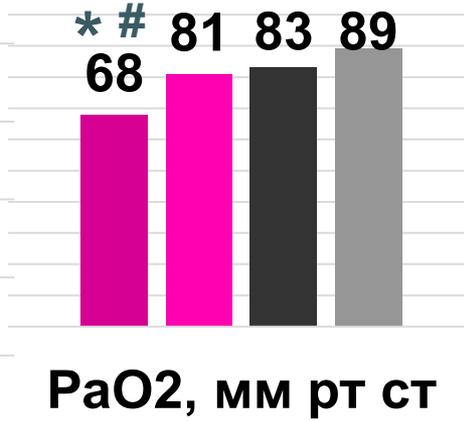
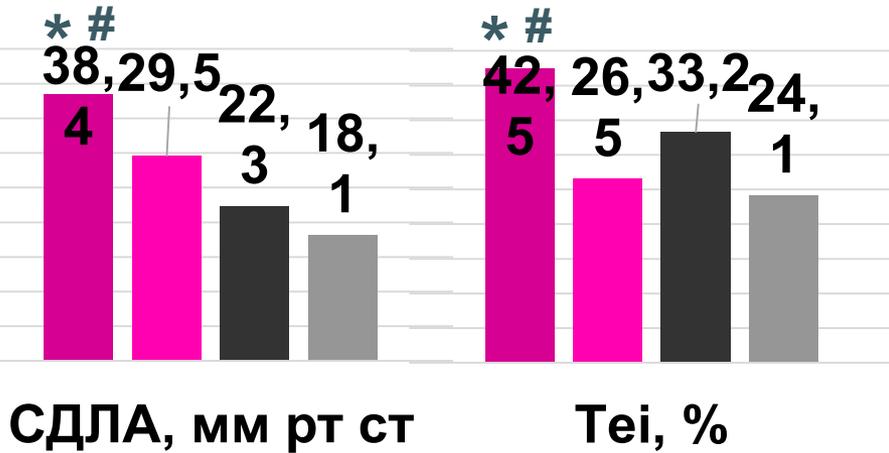
34,2

10,5 5,3

15,8

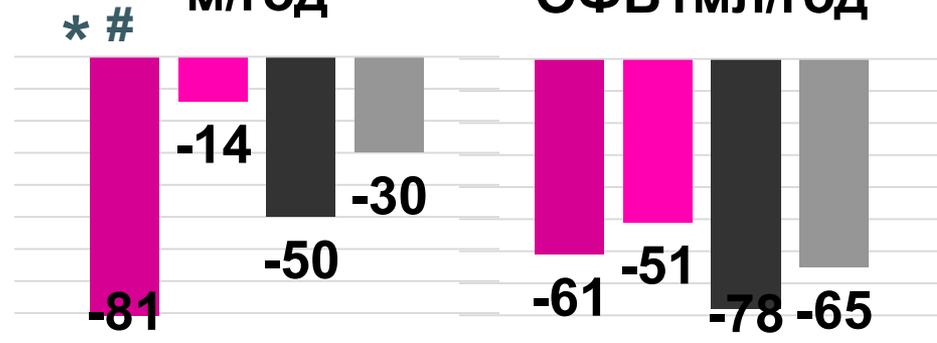
34,2

Отличия ХСН при ПХОБЛ



Динамика ТШХ, м/год

Динамика ОФВ1мл/год



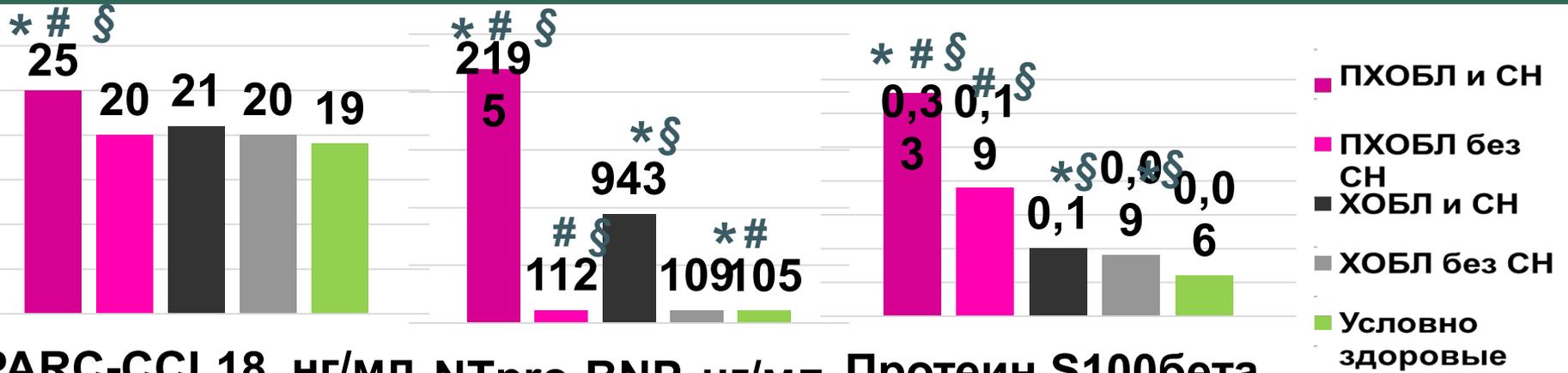
- ✓ Тяжелая ЛГ
- ✓ Диастолическая дисфункция правого и левого желудочков
- ✓ Гипоксемия покоя
- ✓ Отрицательная динамика толерантности к физической нагрузке

Отличия сохранялись после стратификации по ОФВ1 и ИЕ

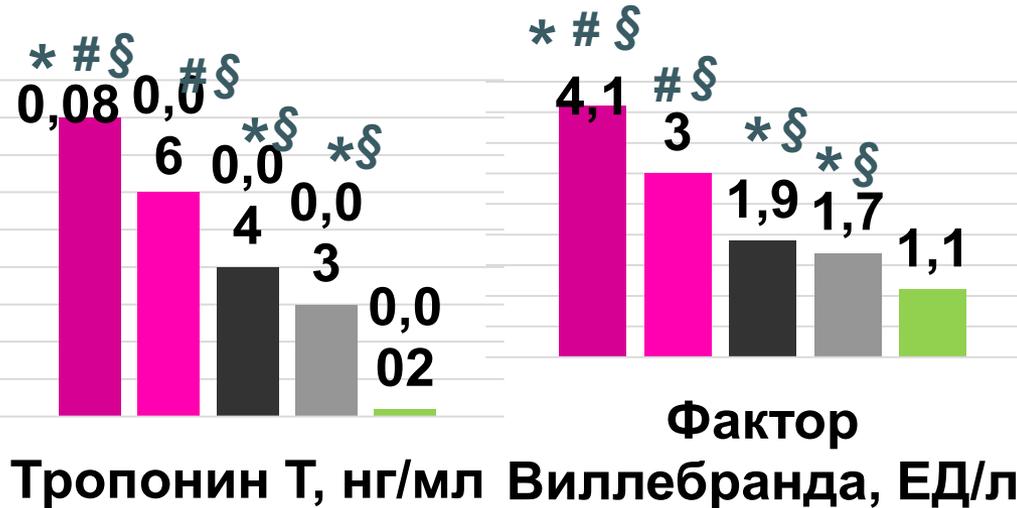
Достоверность отличий по отношению к:
* ПХОБЛ без СН
ХОБЛ и СН

■ ПХОБЛ и СН
■ ПХОБЛ без СН
■ ХОБЛ и СН
■ ХОБЛ без СН

Молекулярные маркеры СН при ПХОБЛ



PARC-CCL18, нг/мл NTpro-BNP, нг/мл Протеин S100бета, мкг/л



Тропонин Т, нг/мл Виллебранда, ЕД/л

Достоверность отличий по отношению к:

* ПХОБЛ без СН
 # ХОБЛ и СН
 § Контролю

➤ Молекулярные признаки органических повреждений (легких – PARC, головного мозга- S100β, миокарда – тропонин Т, сосудов – фактор Виллебранда)

➤ Выше уровень маркера дисфункции миокарда и легочной гипертензии – NT-proBNP

Маркеры сердечной недостаточности у больных профессиональной ХОБЛ

PARC-CCL18
>15 нг/мл
(ОШ = 3,8)

NT-proBNP
>125 пг/мл
(ОШ = 3,6)

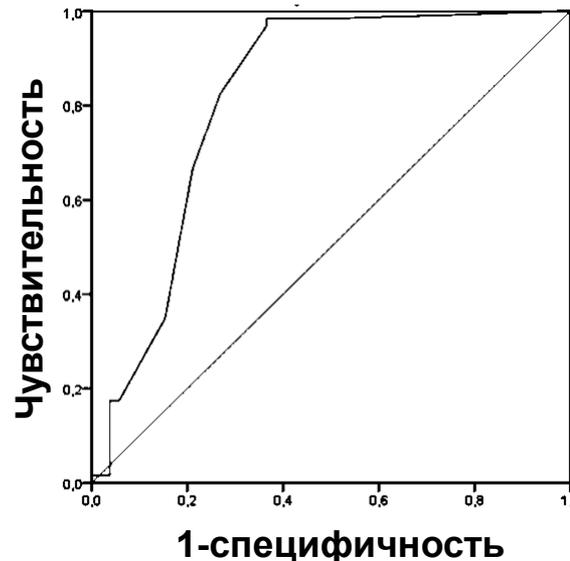
Белок S100 β
>0,25 мкг/л
(ОШ = 5,4)

**Бивентрикулярная
СН с сохраненной
фракцией
выброса**

Стаж > 20 лет
(ОШ = 3,9)

СДЛА > 35 мм рт.ст.
(ОШ = 4,1)

DL_{CO}
< 50% (ОШ = 4,1)



AUC=0,8 (0,73-0,90)

ДЧ 85%, ДС 80% (все 6 признаков)

[Собственные данные]

Маркеры сердечной недостаточности у больных профессиональной ХОБЛ – скрининговые модели

Стаж > 20 лет
(ОШ = 1,3)

Этиология:
Орг растворители
(ОШ = 2,4)

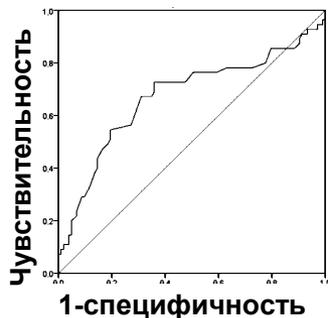
Снижение
дистанции ТШХ
> 60 м в год
(ОШ = 2,5)

Бивентрикулярная
СН с сохраненной
фракцией
выброса

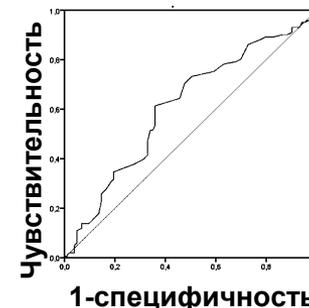
Стаж > 20 лет
(ОШ = 1,5)

Этиология:
Пыль
(ОШ = 2,5)

Снижение ОФВ1
> 55 мл/год
(ОШ = 2,6)



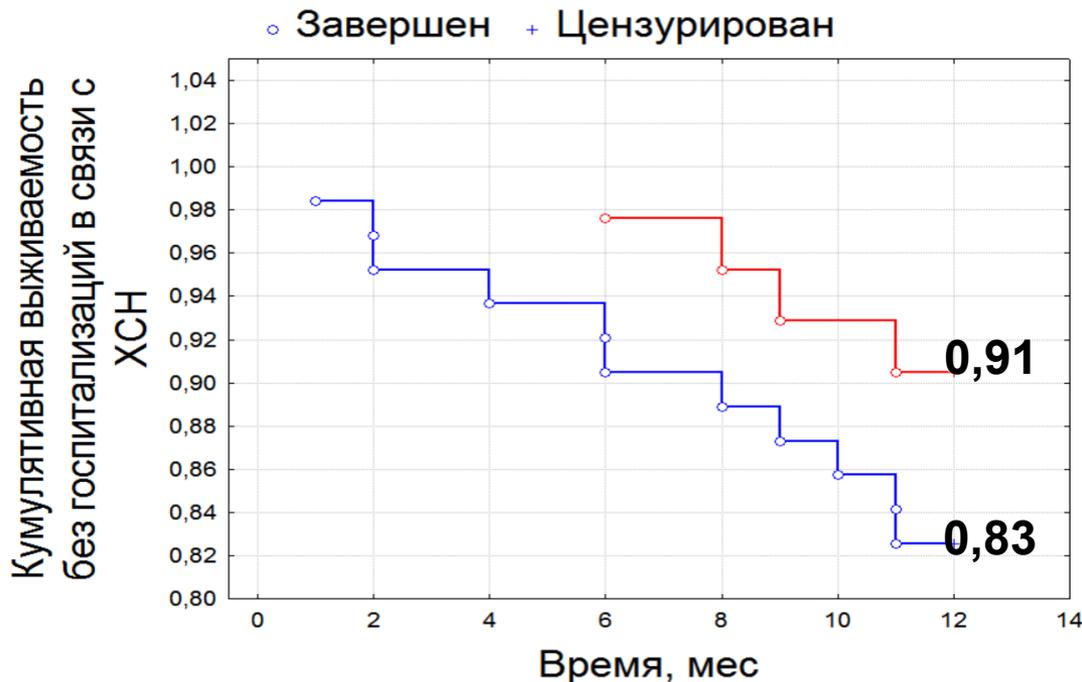
AUC=0,67 (0,58-0,77)
ДЧ 82%, ДС 71%



AUC=0,62 (0,60-0,68)
ДЧ 80%, ДС 69%

[Собственные данные]

Вероятность госпитализаций в связи с СН



- Вероятность госпитализаций в связи с декомпенсацией СН в течение года
- ПХОБЛ и ХСН 17,5%
- ХОБЛ и ХСН 9,5%

— ПХОБЛ и ХСН
— ХОБЛ и ХСН

Риск госпитализаций в связи с ХСН в течение последующего года (регрессия Кокса), AUC 0.82)

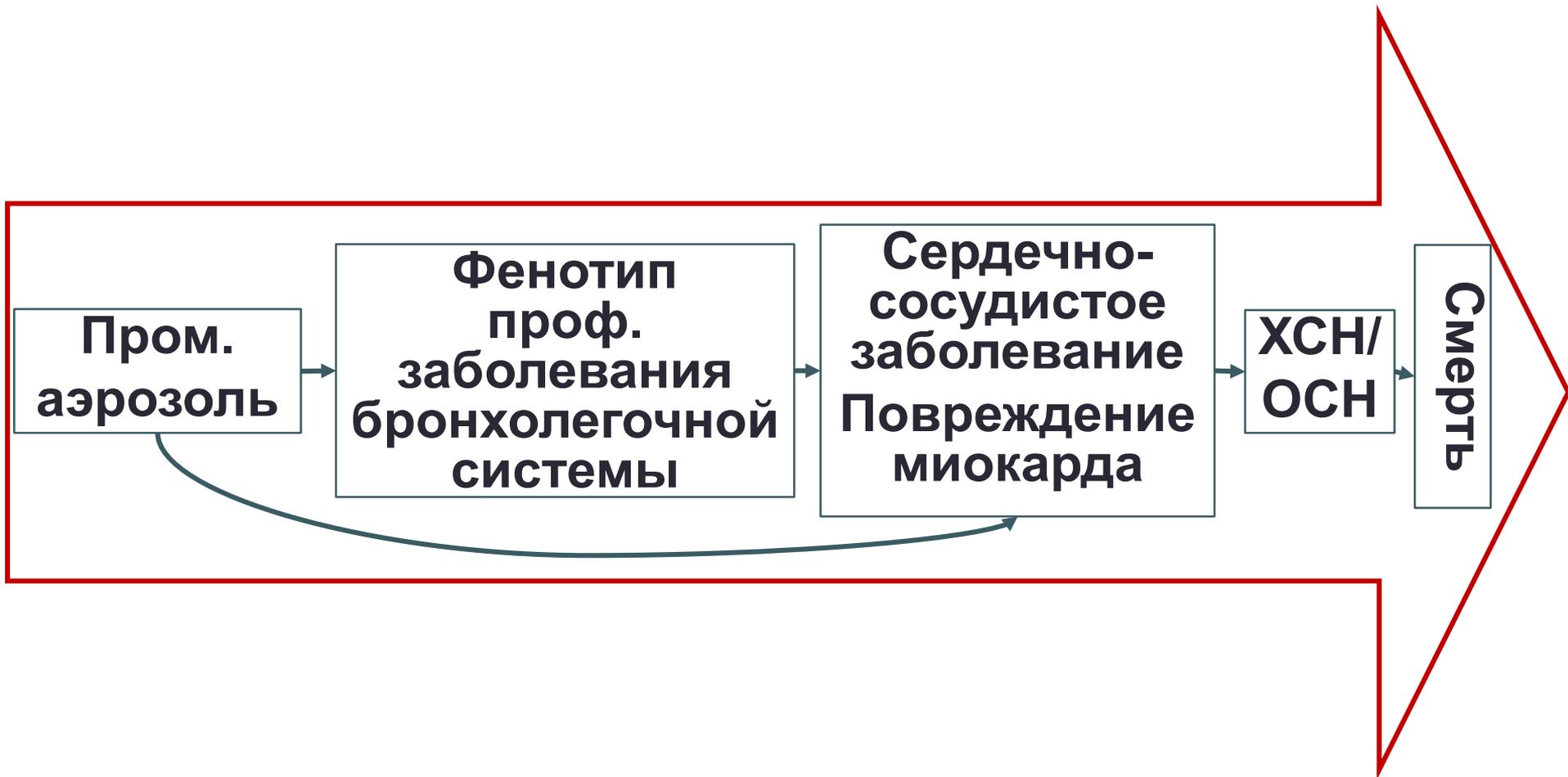
• ПХОБЛ:

- Стаж (ОР 1,2 (после достижения 10 лет))
- Этиология – ароматические углеводороды (ОР 2,3)
 - S100 β (ОР 1,10)
 - SaO₂ (ОР 1,2)

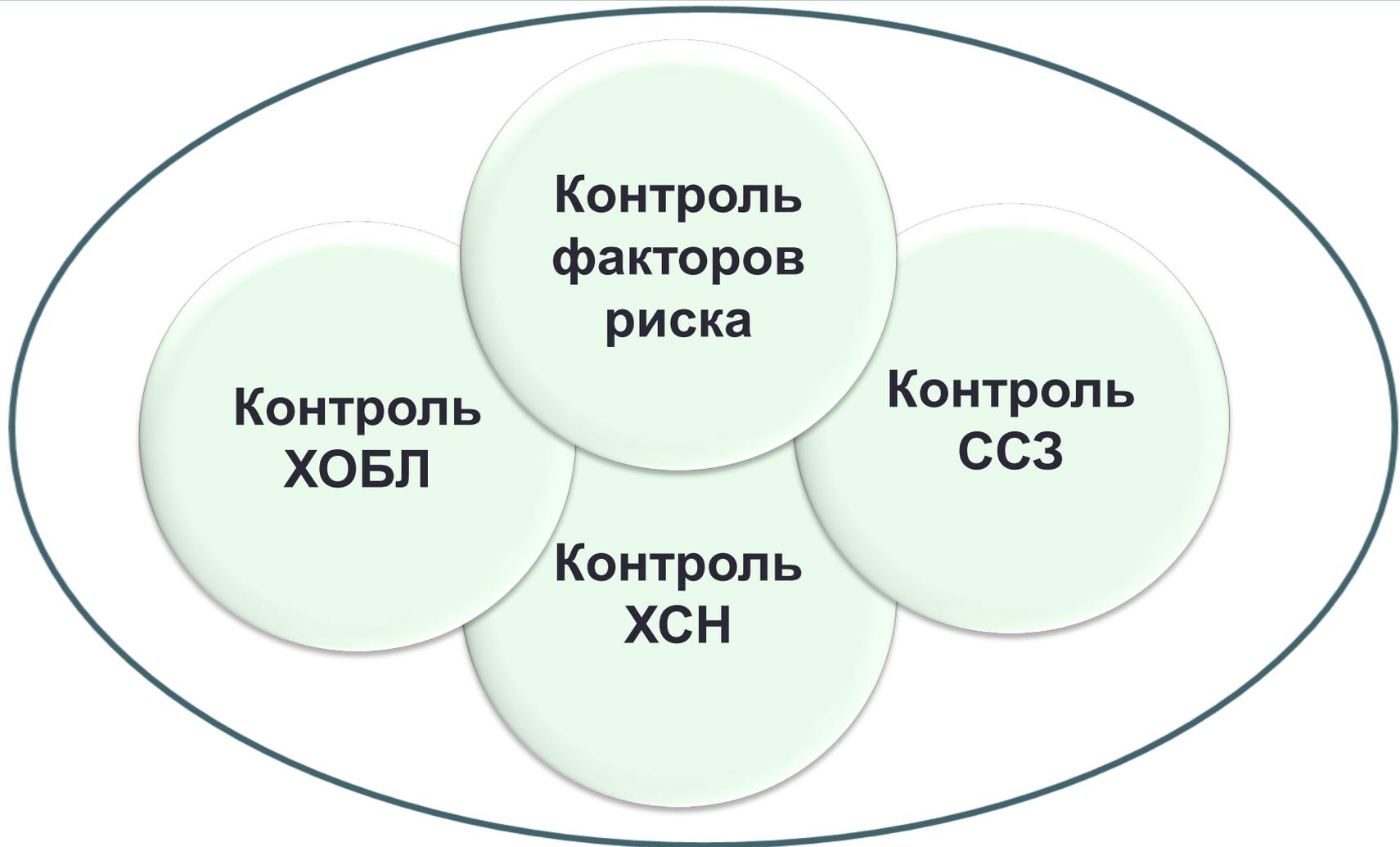
• ХОБЛ:

- Возраст (после достижения 40 лет ОР 1,7)
 - Частота тяжелых обострений ХОБЛ (ОР 2,1)
 - ФК ХСН NYHA III-IV (ОР 2,5)
 - NT-proBNP (ОР 1,15)

Кардио-респираторный континуум в профпатологии



Контроль кардиореспираторного континуума



Баланс рисков фармакотерапии и плейотропных эффектов

**сердечно-сосудистого
заболевания для ХОБЛ**

**ХОБЛ для кардиальной
патологии**