

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Будкар Л.Н.¹, Гурвич В.Б.¹, Карпова Е.А.¹, Кудрина К.С.¹, Обухова Т.Ю.¹,
Солодушкин С.И.², Шмони́на О.Г.¹, Мордви́нова О.А.¹, Федору́к А.А.¹, Штин Т.Н.¹

Кардиоваскулярные токсические эффекты у работников медеплавильного производства, экспонированных к тяжёлым металлам

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург;²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Екатеринбург

Введение. Учитывая ведущее место сердечно-сосудистой патологии в структуре заболеваемости и смертности, вопрос о роли условий труда в распространённости кардиоваскулярной патологии остаётся актуальным.

Материал и методы. Проведён анализ распространённости факторов риска и кардиоваскулярной патологии у 590 работников крупного медеплавильного предприятия Свердловской области, экспонированных к тяжёлым металлам по результатам периодического медицинского осмотра 2018 г. В воздухе рабочей зоны превышение среднесменных концентраций свинца выше предельно допустимого уровня в 1,3–1,8 раза было зафиксировано на рабочих местах обогатительной фабрики (бункеровщик) и медеплавильного цеха (транспортёрщик, плавильщик, конвертерщик, разлищик цветных металлов, слесарь-ремонтник, электромонтиёр).

Результаты. С учётом маркёров экспозиции (уровень свинца крови) и маркёров эффекта (ретикулоциты, базофильная зернистость эритроцитов, копропорфирин и δ-аминолевулиновая кислота мочи) в зависимости от стажа определена производственная обусловленность факторов риска и кардиоваскулярных заболеваний с целью дальнейшей их возможной коррекции и управления риском развития. Распространённость артериальной гипертензии у наблюдаемых работников составила 57%, что превышает распространённость данного заболевания в популяции. Рассчитывался относительный риск, доверительный интервал и этиологическая фракция. Построена математическая прогностическая модель (с использованием логистической регрессии, применялся метод пошагового отбора переменных) формирования артериальной гипертензии высоких степеней, определён комплекс факторов, ассоциированных с её развитием.

Заключение. При проведении корреляционного анализа получены прямые достоверные корреляции для артериальной гипертензии второй и третьей степени со стажем более 20 лет. Представляется возможным рассматривать зарегистрированную кардиоваскулярную патологию как ассоциированную с токсическим воздействием тяжёлых металлов (свинца и кадмия).

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология; тяжёлые металлы; периодический медицинский осмотр; математическая прогностическая модель.

Для цитирования: Будкар Л.Н., Гурвич В.Б., Карпова Е.А., Кудрина К.С., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Шмони́на О.Г., Мордви́нова О.А., Федору́к А.А., Штин Т.Н. Кардиоваскулярные токсические эффекты у работников медеплавильного производства, экспонированных к тяжёлым металлам. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (1): 37–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-37-44>

Для корреспонденции: Карпова Елена Андреевна, кандидат мед. наук, и.о. зав. отдела ОКЭР ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: karpovaea@yurmc.ru

Финансирование. Работа Солодушкина С.И. выполнена при финансовой поддержке постановления № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02. А03.21.0006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Будкар Л.Н., Гурвич В.Б., Карпова Е.А.; сбор и обработка материала – Будкар Л.Н., Кудрина К.С., Обухова Т.Ю., Шмони́на О.Г., Мордви́нова О.А., Федору́к А.А., Штин Т.Н.; статистическая обработка – Будкар Л.Н., Солодушкин С.И.; написание текста – Будкар Л.Н., Обухова Т.Ю., Шмони́на О.Г., Федору́к А.А.; редактирование – Будкар Л.Н., Гурвич В.Б., Карпова Е.А.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила: 09.10.19

Принята к печати: 12.12.19

Опубликована: 27.02.2020

Budkar L.N.¹, Gurvich V.B.¹, Karpova E.A.¹, Kudrina K.S.¹, Obukhova T.Yu.¹, Solodushkin S.I.², Shmonina O.G.¹, Mordvinova O.A.¹, Fedoruk A.A.¹, Shteen T.N.¹

Cardiovascular toxicity in copper production workers exposed to heavy metals

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation;²Ural Federal University, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) are a leading cause of morbidity and mortality. The role of occupational hazards in the CVD prevalence remains to be clarified.

Material and methods. Here we report the results of the study of risk factors and CVD prevalence in 590 workers at the largest copper production plants in the Sverdlovsk region, exposed to heavy metals in the workplace. The workers' health information

was obtained during a regular medical examination in 2018. The lead concentration increase to 1.3-1.8 occupational exposure limits was registered in the working areas of the concentrating mill (for bunkerman) and copper smelting workshops (transporter, smelter, converter, non-ferrous metal spreader, repairman, electrician).

Results. We studied the exposure indices (Pb level in blood), the response markers (reticulocyte count, erythrocytes basophilic stippling, coproporphyrin, and aminolevulinic acid in the urine), and their correlation to a working tenure. Based on this analysis, we attributed CVD risk factors and cardiovascular diseases to the occupation, in order to potentially modify some of those risk factors and ultimately inform the risk management. Hypertension occurred in 57% of the examined workers, which is higher than in the general population. We calculated relative risk, confidence intervals and attributable fraction. We developed a predictive mathematical model (stepwise logistic regression) to predict high-stage hypertension and identified the risk factors associated with its development.

Conclusions. Correlation analysis revealed direct correlations between stages 2 and 3 hypertension and a working tenure over 20 years. We think it's reasonable to consider the documented CVDs as related to the toxic effects of heavy metals (lead and cadmium).

Keywords: cardiovascular disease; heavy metals; regular medical examination; predictive mathematical model.

For citation: Budkar L.N., Gurchich V.B., Karpova E.A., Kudrina K.S., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Shmonina O.G., Mordvinova O.A., Fedoruk A.A., Shteen T.N. Cardiovascular toxicity in copper production workers exposed to heavy metals. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2020; 99 (1): 37-44. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-37-44>

For correspondence: Elena A. Karpova, MD, Ph.D., Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: karpovaea@ymrc.ru

Information about authors:

Budkar L.N., <https://orcid.org/0000-0003-1154-3329>; Karpova E.A., <https://orcid.org/0000-0001-8659-0678>
Kudrina K.S., <https://orcid.org/0000-0003-1120-7990>; Obukhova T.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7913-5586>
Solodushkin S.I., <https://orcid.org/0000-0002-1959-5222>; Shmonina O.G., <https://orcid.org/0000-0002-2661-3425>
Mordvinova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-2988-1230>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work of Solodushkin S.I. was supported by Act 211 Government of the Russian Federation, contract № 02.A03.21.0006.

Contribution: Concept and design of the study – Budkar L.N., Gurchich V.B., Karpova E.A. Collection and processing of material - Budkar L.N., Kudrina K.S., Obukhova T.Yu., Shmonina O.G., Mordvinova O.A., Fedoruk A.A., Shteen T.N. Statistical processing – Budkar L.N., Solodushkin S.I. Writing text - Budkar L.N., Shmonina O.G., Fedoruk A.A. Editing - Budkar L.N., Gurchich V.B., Karpova E.A. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors.

Received: October 09, 2019

Accepted: December 12, 2019

Published: February 27, 2020

Введение

В 2015 г. Декларация, принятая Советом высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН, призвала страны объединить усилия всех слоёв общества, секторов экономик и ускорить внедрение эффективных мер для профилактики и борьбы с сердечно-сосудистыми и другими неинфекционными заболеваниями (НИЗ). Внедрение намеченных мер должно привести к снижению преждевременной смертности от НИЗ на 30% к 2030 г. [1]. Многие люди умирают преждевременно в результате четырёх НИЗ – сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, хронических респираторных болезней и диабета. Эти четыре заболевания в значительной мере можно предотвращать с помощью общественной политики, направленной на четыре основных фактора риска: употребление табака, употребление алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности [2]. Сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности, несмотря на усилия, направленные на её профилактику и лечение, а заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) во всём мире носит характер пандемии [3]. Интерес к данной проблеме обусловлен и тем, что существует возможность использования эффективных профилактических мер, направленных на улучшение ситуации [4, 5].

Представление о формировании заболевания, а также факторов риска, которые способствуют развитию этих состояний, имеет жизненно важное значение для планирования и принятия решений в области охраны здоровья, в том числе работающего населения [6]. Работающие составляют половину мирового населения и вносят основной вклад в экономическое и социальное развитие. Деятельность по оценке и контролю рисков для здоровья на рабочем месте необходимо дополнять путём определения круга основных мероприятий по профилактике и контролю за механическими, физическими, химическими, биологическими и психосоциальными рисками, связанными с условиями труда [7].

Вопрос о роли химических загрязнителей, особенностей условий труда в распространённости кардиоваскулярной патологии остаётся актуальным. Действие тяжёлых металлов и их солей оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья

человека как при развитии интоксикации, так и при воздействии малых доз ксенобиотиков при отсутствии признаков отравления. Достаточно подробно изучено влияние металлов на гемопозитивную систему, токсическое действие на нервную, репродуктивную системы. Значительно в меньшей степени исследованы механизмы влияния тяжёлых металлов на сердце и сосуды, особенно на целостном организме.

Загрязнение среды обитания и рабочих мест токсичными металлами выступает серьёзной проблемой во всём мире. Свинец занимает одно из первых мест среди химических загрязнителей. Для него характерны высокая токсичность, политропность действия, выраженные кумулятивные свойства и устойчивость во внешней среде [8, 9]. По данным ВОЗ и ЮНЕП, свинец включён в списки приоритетных загрязнителей. Кадмий относится к числу распространённых в земной коре элементов и в значительных количествах содержится в полиметаллических рудах меди, цинка и свинца. Механизм токсического действия кадмия связан с его способностью ингибировать многочисленные ферменты, блокируя в них сульфгидрильные, карбоксильные и аминные группы [10, 11].

Цель исследования – при идентификации вредного воздействия ксенобиотиков в условиях металлургического производства меди на основе как первичных проявлений, так и выраженных нарушений сердечной деятельности с использованием методов математического анализа определение основных факторов производства и состояния здоровья рабочих, достоверно ассоциированных с развитием кардиоваскулярных токсических эффектов.

Материал и методы

Проведён анализ результатов периодического медицинского осмотра (ПМО) 590 работников крупного металлургического предприятия Свердловской области, включающего следующие цеха и профессии: медеплавильный цех (плавильщик, чистильщик, загрузчик шихты, машинист крана, разлищик цветных металлов), обогатительная фабрика (машинист насосных установок, дробильщик, растворщик, бункеровщик, машинист мельниц, фильтровальщик), цех централизованного ремонта оборудования (слесарь-ремонтник, электросварщик, электрогазосварщик), ком-

Таблица 1

Общие характеристики обследованных работников

Показатель	Значение
Мужчин среди осмотренных, количество человек (%)	513 (87%)
Средний возраст, годы (от 21 года до 66 лет)	43,64 ± 0,42
Средний вредный стаж наблюдаемых работников, годы (от 0,5 до 41,1 года)	13,86 ± 0,36
Средний стаж до 5 лет (от 0,5 года до 5 лет)	3,65 ± 0,12
Количество работников со стажем до 5 лет (%)	74 (13%)
Средний стаж до 10 лет (от 0,5 года до 10 лет)	6,26 ± 0,14
Количество работников со стажем до 10 лет (%)	250 (42,4%)
Средний стаж от 10 до 20 лет	14,6 ± 0,23
Количество работников со стажем от 10 до 20 лет (%)	193 (32,7%)
Средний стаж более 20 лет (от 20 лет до 41,1 года)	26,12 ± 0,47
Количество работников со стажем более 20 лет (%)	143 (24,2%)

прессорный цех (машинист компрессорных установок, аппаратчик воздухоподделения).

Условия труда в рассматриваемых профессиях характеризуются наличием и воздействием на работающего комплекса вредных факторов, номенклатура и уровни которых зависят от этапа технологического процесса, используемого сырья, оборудования, а также отнесения профессии к основным или вспомогательным для данного производства. Наиболее неблагоприятные условия труда, характеризующиеся при интегральной оценке классами 3.3–3.4, выявлены на рабочих местах обогатительной фабрики и медеплавильного цеха, технологический процесс в которых характеризуется использованием многокомпонентных сырьевых материалов, включающих соединения кремния, меди, железа, цинка, свинца, мышьяка, серы, никеля и др., а также технологическими процессами обогащения и плавки сырьевых материалов, способствующими поступлению в воздух рабочей зоны аэрозолей сложного химического состава и воздействию на рабочих таких факторов профессионального риска, как шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, тяжесть труда и др. Процентное содержание свинца в сырьевых материалах колеблется от 0,1–0,8% (обогатительная фабрика) до 2–8% (медеплавильный цех), в конечном продукте – черновой меди – содержание свинца не должно превышать 0,6%, в дополнительной и побочной продукции (свинцовый концентрат, шлаки и полупродукты производства) – до 40%. В воздухе рабочей зоны превышение среднесменных концентраций, по материалам ПЛК и СОУТ, свинца, соответствующей ПДУ в 1,3–1,8 раза, было зафиксировано на рабочих местах обогатительной фабрики (бункеровщик) и медеплавильного цеха (транспортировщик, плавильщик, конвертерщик, разлищик цветных металлов). При этом наибольшее превышение обнаружено на рабочем месте разлищика металла (1,68 раза), слесаря-ремонтника и электромонтера (1,6–1,8 раза) плавильного отделения медеплавильного цеха.

Распределение обследованных по полу, возрасту и стажу представлено в табл. 1.

В соответствии с Приказом МЗ и СР РФ № 302н от 12.04.2011 г. обследование работников, контактирующих со свинцом, включает исследование биомаркеров эффекта (ретикулоциты, базофильная зернистость эритроцитов, дельта-аминолевулиновая кислота и копропорфирин мочи). Было также определено среднее значение уровня свинца крови для 30 работников в качестве маркера экспозиции.

Результаты

При определении маркеров экспозиции (уровень свинца крови) для 30 работников среднее значение составило 110,3 мкг/дл, (от 44 до 315 мкг/дл). Учитывая уровень допустимых значений маркера экспозиции – уровень свинца крови для мужчин не более 60 мкг/дл и для женщин – не более 40 мкг/дл [12], видим, что уже средние значения превышали референтные уровни.

Таблица 2

Определение основных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии и биохимических показателей у наблюдаемых работников

Показатель	Значение
ИМТ, кг/м ²	27,75 ± 0,19
Количество рабочих, имеющих ожирение (%)	162 (28%)
Минимальное/максимальное значение уровня ИМТ, кг/м ²	18,4 / 47,0
Средний уровень холестерина, ммоль/л	5,24 ± 0,05
Количество работников с повышенным уровнем холестерина (%)	272 (47%)
Минимальный / максимальный уровень общего холестерина, ммоль/л	2,37 / 9,78
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,86 ± 0,06
Количество работников с повышенным уровнем глюкозы (%)	148 (25%)
Минимальное / максимальное значение уровня глюкозы	3,7 / 28,0
Средний уровень ГГТП, Е/л	52,62 ± 4,39
Количество работников с повышенным уровнем ГГТП (%)	39 (25%)
Минимальное / максимальное значение уровня ГГТП	9,4 / 422,6
Средний уровень копропорфирина (КП), нмоль/л	74,65 ± 4,04
Количество работников с повышенным уровнем КП (%)	124 (35%)
Минимальное / максимальное значение уровня КП нмоль/л	0 / 982,6
Среднее значение дельта АЛК, мкмоль/л	28,83 ± 0,81
Количество работников с повышенным уровнем АЛК (%)	43 (12%)
Минимальное / максимальное значение уровня АЛК	0/125,8
Количество работников, приверженных табакокурению	168 (80%)

При определении основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний были получены следующие результаты (табл. 2).

Как показывают данные табл. 2, в рассматриваемых условиях труда у наблюдаемых рабочих в значительной степени изменены все основные виды обмена: от углеводного (25%), жирового (28%) до липидного (47%) и порфиринового (35%).

Уже средние значения ИМТ по всей группе превышали референтный уровень и соответствовали значениям избыточной массы тела. Только один работник среди наблюдаемых имел недостаточную массу тела. Масса тела в пределах нормальных величин зарегистрирована у 170 (29%) работников. Избыточную массу тела имели уже почти половина (254 человека – 43%) обследованных. Ожирением 1-й степени страдали 123 человека (21%), 2-й степени – 27 (5%) работников, и 3-ю степень ожирения имели 12 (2%) обследованных. Полученные результаты диктуют необходимость контроля веса рабочих уже на уровне избыточной массы и недопущения развития ожирения. Максимальные изменения отмечены для липидного обмена – практически у каждого второго наблюдалось повышение уровня общего холестерина (47%), что ассоциируется с активным атеросклеротическим процессом. Безусловно, нарушения всех видов обмена, в том числе липидного, жирового и углеводного, в сочетании с таким фактором риска, как табакокурение, будут способствовать развитию патологии сердца и сосудов. Зарегистрированы значительные (35%) изменения со

Таблица 3

Значения показателей гемограммы наблюдаемых рабочих

Показатель	Значение
Количество рабочих, имеющих базофильную зернистость от 1 до 3% (%)	150 (28%)
Количество рабочих, имеющих базофильную зернистость более 1%	43 (8%)
Среднее число эритроцитов у наблюдаемых рабочих ($10 \cdot 12/\mu\text{l}$)	$4,84 \pm 0,02$
Среднее число ретикулоцитов у наблюдаемых рабочих (%)	$1,08 \pm 0,09$
Количество случаев снижения абс. числа эритроцитов (%)	11 / (2%)
Средний уровень гемоглобина у наблюдаемых рабочих, г/л	$143,62 \pm 0,56$
Минимальное / максимальное значение уровня гемоглобина, г/л	88 / 195
Количество работников с пониженным уровнем гемоглобина (%)	< 54 (9%)
Количество случаев анемии (гемоглобин ≤ 110 г/л)	9 (2%)
Значения среднего объема эритроцитов, μm^3	$90,40 \pm 0,29$
Количество случаев уменьшения среднего объема эритроцитов (%)	11 (2%)
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, рг	$29,81 \pm 0,10$

стороны порфиринового обмена, что может быть результатом воздействия тяжелых металлов и их соединений.

С учётом значительного изменения порфиринового обмена были проанализированы показатели гемограммы у наблюдаемых работников (табл. 3).

Из представленных данных гемограмм наибольшие изменения наблюдались для такого показателя, как базофильная зернистость – по распространённости (28%) и по частоте наблюдений её повышенного уровня (2–3%) – до 8%. В норме при микроскопии окрашенных мазков периферической крови эритроциты не содержат включений и являются бесструктурными. Появление эритроцитов с базофильной зернистостью может возникать при токсическом поражении костного мозга в результате интоксикации тяжелыми металлами: свинцом, ртутью, цинком.

Высока частота наблюдений снижения уровня гемоглобина для обследованных рабочих (9%). Снижение уровня гемоглобина рассматривалось в соответствии с Приказом МЗ и СР РФ № 302н от 12.04.2011 г. – для мужчин менее 130 г/л и для женщин – менее 120 г/л. Среди наблюдаемых рабочих зарегистрировано 9 случаев (2%) анемии – снижение уровня гемоглобина ≤ 110 г/л. На фоне высокой частоты базофильной зернистости отмечено уменьшение среднего объема эритроцитов для 2% наблюдений, что также характерно для интоксикации тяжелыми металлами (свинец, медь, ртуть, кадмий). Достаточно часто (до 8%) в данной группе отмечено развитие тахикардии (ЧСС ≥ 90 уд./мин), что, по данным токсикологических экспериментов, может наблюдаться при сочетанном действии свинца и кадмия. Более того, доказан факт того, что ЧСС ≥ 70 уд./мин в покое является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [13, 14].

В табл. 4 приведены сердечно-сосудистые заболевания, зарегистрированные у наблюдаемых работников.

Нужно сказать, что при проведении ПМО в постановке диагноза можно ориентироваться на данные амбулаторных карт. Нарушения ритма сердца отражены те, что зарегистрированы на плёнке ЭКГ. То есть картина по состоянию здоровья рабочих, по данным ПМО, далеко не полная. Наиболее часто из кардиоваскулярной патологии (57%) регистрируется артериальная гипертензия (АГ) различной степени выраженности. Представляет интерес определение производственной обусловленности и этиологиче-

Таблица 4

Основные сердечно-сосудистые заболевания, зарегистрированные у наблюдаемых работников

Показатель	Значение
Количество рабочих, имеющих артериальную гипертензию различной степени выраженности (%)	337 (57%)
Среднее значение АД систолического, мм рт.ст.	$137,36 \pm 0,8$
Минимальное / максимальное значение АД систолического, мм рт.ст.	89 / 202
Количество рабочих, имеющих повышенные цифры АД систолического	257 (44%)
Среднее значение АД диастолического, мм рт.ст.	$87,98 \pm 0,45$
Минимальное / максимальное значение АД диастолического (%)	59 / 140
Количество рабочих, имеющих повышенные цифры АД диастолического	295 (50%)
Количество рабочих, имеющих АГ:	
2-й степени и выше, абс. (%)	139 (24%)
1-й степени, абс. (%)	191 (32%)
2-й степени, абс. (%)	97 (16%)
3-й степени, абс. (%)	39 (7%)
Количество случаев:	
ГЛЖ, установленных по данным ПМО, абс. (%)	13 (2%)
ПНМК, установленных по данным ПМО, абс. (%)	21 (4%)
СД 2-го типа, установленных по данным ПМО, абс. (%)	22 (4%)
нарушений сердечного ритма, установленных по данным ПМО, абс. (%)	24 (4%)

ской фракции основных факторов риска и нарушений в состоянии здоровья работников.

Определение производственной обусловленности проводилось в зависимости от стажа работы в соответствии с [14]. Рассчитывались относительный риск, доверительный интервал и этиологическая фракция. Использовалась следующая формула расчёта этиологической фракции: $EF = (RR - 1) / RR \cdot 100\%$, где RR – относительный риск. Рассматривались следующие интервалы стажа работы – до 5 лет и более 20 лет стажа.

Стаж менее 5 лет

1. Относительный риск уменьшения MCV (RR) при стаже менее 5 лет составил 3,827 относительно рабочих, у кого стаж 5 лет и более, при этом 95% ДИ = [1,147; 12,765]. Этиологическая доля EF уменьшения MCV при этом составила 73,8%. При таких значениях EF и RR ($2 < RR < 3,2$ и $67 < EF < 80\%$) взаимосвязь уменьшения MCV и условий труда может расцениваться в соответствии с [15] как высокая, характерная для профессионально обусловленных состояний. Кроме того, получена достоверная корреляционная связь со стажем менее 5 лет ($\kappa = 0,096$, $p = 0,02$).

2. Относительный риск (RR) снижения гемоглобина при стаже менее 5 лет составил 2,124 относительно рабочих, у кого стаж 5 лет и более, при этом 95% ДИ = [1,194; 3,775]. Этиологическая доля EF снижения гемоглобина при этом составила 52,9%. При таких значениях EF и RR ($2 < RR < 3,2$ и $51 < EF < 66\%$) взаимосвязь снижения гемоглобина и условий труда может расцениваться как высокая, характерная для профессионально обусловленных состояний. Получена достоверная корреляционная связь со стажем менее 5 лет ($\kappa = 0,105$, $p = 0,011$).

3. Относительный риск наличия АГ при стаже менее 5 лет составил 0,738 относительно рабочих, у кого стаж 5 лет и более, при этом 95% ДИ = [0,565; 0,963]. При таких значениях RR ($0 < RR < 1$) взаимосвязь развития АГ и условий труда в соответствии с руководством [15] может расцениваться как нулевая, характерная для общих заболеваний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,168$, $p = 0,000$).

Таблица 5

Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития АГ 2-й степени и выше

Предиктор	Коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе	Стандартная ошибка среднего (SE)	Значимость коэффициента В (Sig.)	Относительный риск развития базовильной зернистости при изменении предиктора (фактора) на одну единицу (Exp(B))	Граница ДИ	
					нижняя	верхняя
Пол	1,139	0,384	0,003	3,123	1,471	6,633
Возраст	0,049	0,011	0,000	1,050	1,027	1,074
Наличие экспозиции к свинцу и кадмию	0,642	0,324	0,048	1,900	1,006	3,589
ИМТ	0,112	0,024	0,000	1,118	1,068	1,171
Повышение уровня холестерина	0,940	0,224	0,000	2,559	1,649	3,971
Constant	-8,202	0,972	0,000	0,000	-	-

Нужно сказать, что при стаже у рабочих менее 10 лет также получены относительные риски повышения холестерина, повышения глюкозы, повышения САД, наличия АГ, наличия СД 2-го типа, наличия начальных проявлений нарушения мозгового кровообращения достоверно ниже, чем у рабочих со стажем более 10 лет.

Стаж более 20 лет

1. Относительный риск наличия ожирения при стаже более 20 лет составил 2,525 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет с 95% ДИ = [1,211; 5,266]. Этиологическая доля наличия ожирения была 60,4%. Взаимосвязь ожирения и условий труда при таких значениях ($2 < RR < 3,2$ и $51 < EF < 66\%$) может расцениваться как высокая, характерная для профессионально обусловленных состояний. Получена достоверная корреляционная связь с общим стажем ($\kappa = 0,095$, $p = 0,021$).

2. Относительный риск (RR) наличия синдрома синусовой тахикардии при стаже более 20 лет составил 2,759 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, при этом 95% ДИ = [1,606; 4,737]. Этиологическая доля EF наличия синусовой тахикардии при этом составила 63,7%. При таких значениях EF и RR ($2 < RR < 3,2$ и $51 < EF < 66\%$) взаимосвязь наличия синусовой тахикардии и условий труда может расцениваться как высокая, характерная для профессионально обусловленных состояний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,156$, $p = 0,000$).

3. Относительный риск (RR) повышения холестерина при стаже более 20 лет составил 1,331 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, при этом 95% ДИ = [1,118; 1,594]. Этиологическая доля EF повышения холестерина при этом составила 24,9%. При таких значениях EF и RR ($1 < RR < 1,5$ и $EF < 33\%$) взаимосвязь повышения холестерина и условий труда может расцениваться как малая, характерная для общих заболеваний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,124$, $p = 0,003$).

4. Относительный риск повышения глюкозы при стаже более 20 лет составил 1,483 \approx 1,5 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, с 95% ДИ = [1,111; 1,980]. Этиологическая доля повышения глюкозы была 33,3%. Взаимосвязь повышения глюкозы и условий труда при таких значениях ($1,5 < RR < 2$ и $33 < EF < 50\%$) может расцениваться как средняя, характерная для профессионально обусловленных заболеваний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,108$, $p = 0,009$).

5. Относительный риск наличия АГ при стаже более 20 лет составил 1,372 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, с 95% ДИ = [1,198; 1,572]. Этиологическая доля наличия АГ была 27,1%. Взаимосвязь АГ и условий труда при таких значениях ($1 < RR < 1,5$ и $EF < 33\%$) может расцениваться как малая, характерная для общих заболеваний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,108$, $p = 0,009$).

6. Относительный риск (RR) наличия АГ 2-й степени и выше при стаже более 20 лет был 1,483 \approx 1,5 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, с 95% ДИ = [1,093; 2,011]. Этиологическая доля наличия АГ 2-й степени и выше была 33,3%. Взаимосвязь наличия АГ 2-й степени и выше и условий труда при таких значениях ($1,5 < RR < 2$ и $33 < EF < 50\%$) может расцениваться

как средняя, характерная для профессионально обусловленных заболеваний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,102$, $p = 0,013$).

7. Относительный риск (RR) наличия АГ 3-й степени при стаже более 20 лет составил 2,180 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, с 95% ДИ = [1,185; 4,019]. Этиологическая доля наличия АГ 3-й степени была 54,2%. Взаимосвязь наличия АГ 3-й степени и условий труда при таких значениях ($2 < RR < 3,2$ и $51 < EF < 66\%$) может расцениваться как высокая, характерная для профессионально обусловленных заболеваний. Получена достоверная корреляция со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,102$, $p = 0,013$).

8. Относительный риск наличия ГЛЖ при стаже более 20 лет составил 7,051 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет с 95% ДИ = [2,205; 22,550]. Этиологическая доля EF наличия ГЛЖ при этом составила 85,8%. При таких значениях EF и RR ($RR > 5$ и $81 < EF < 100\%$) взаимосвязь ГЛЖ и условий труда может расцениваться как почти полная, характерная для профессиональных заболеваний, что подтверждается достоверной корреляционной зависимостью наличия ГЛЖ и стажем более 20 лет ($\kappa = 0,158$, $p = 0,000$).

9. Относительный риск (RR) наличия НПНМК при стаже более 20 лет составил 3,141 относительно рабочих, у кого стаж менее 20 лет, при этом 95% ДИ = [1,534; 6,429]. Этиологическая доля EF наличия НПНМК при этом составила 68,2%. При таких значениях EF и RR ($3,2 < RR < 5$ и $67 < EF < 80\%$) взаимосвязь наличия НПНМК и условий труда может расцениваться как очень высокая, характерная для профессионально обусловленных заболеваний. Кроме того, получена прямая, достоверная корреляционная зависимость НПНМК и стажа более 20 лет ($\kappa = 0,135$, $p = 0,000$).

Так как именно АГ 2-й степени и выше, как правило, является противопоказанием для продолжения работы во вредных условиях производства и среди наблюдаемых рабочих достаточно широко распространена (до 24%), была построена прогностическая модель по оценке вероятности развития АГ 2-й степени и выше с использованием логистической регрессии.

Построение модели по оценке вероятности развития АГ 2-й степени и выше

Для оценки вероятности развития АГ 2-й степени и выше у работников, экспонированных к тяжелым металлам, была построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии [15]. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели, применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR. Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение логистической регрессии, и в модель были включены 5 показателей: пол работника, возраст работника, наличие экспозиции к свинцу и кадмию, ИМТ, повышение холестерина. Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой прогностической значимости, а также возможной их мультиколлинеарности. Были получены следующие коэффициенты уравнения логистической регрессии (табл. 5).

Приведём формулу для уравнивания логистической регрессии и дальнейшего расчёта вероятности развития АГ 2-й степени и выше у наблюдаемых рабочих:

$$y = -8,202 + 1,139 \cdot (1 - \text{если рабочий мужчина или } 0 - \text{если женщина}) + 0,049 \cdot \text{возраст} + 0,642 \cdot (1 - \text{при наличии экспозиции к свинцу и кадмию или } 0 - \text{при отсутствии экспозиции}) + 0,112 \cdot \text{ИМТ} + 0,940 \cdot (1 - \text{при повышении у рабочего холестерина } > 5,2 \text{ ммоль/л и } 0 - \text{при отсутствии у рабочего повышения холестерина}).$$

При этом вероятность развития АГ 2-й степени и выше составит:

$$P(\text{развития АГ 2-й степени и выше}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)).$$

Как видим, в формулу для оценки вероятности развития АГ 2-й степени и выше входят факторы, которые являются факторами риска развития АГ: возраст, мужской пол, ИМТ, повышенный уровень общего холестерина крови и производственный фактор – экспозиция к свинцу и кадмию, который, по литературным и экспериментальным данным, также может способствовать развитию повышенного артериального давления. Построенная модель в соответствии с классификационной таблицей имеет высокую общую предсказательную способность (78,7%). При этом в случае предсказания искомого исхода модель имеет высокую специфичность (96,2%) и невысокую чувствительность (21,5%).

Обсуждение

При анализе данных гемограмм наблюдаемых работников зарегистрированы изменения, характерные для воздействия на красную кровь свинца и кадмия в виде базофильной зернистости эритроцитов у 28% работников наблюдаемой когорты, снижение уровня гемоглобина у 9% (в соответствии с приказом № 302н). Наблюдались и другие биомаркеры эффекта – АЛК (повышена для 12%) и копропорфирин мочи, уровень последнего превышал референтные величины для 35% рабочих данной группы. Среднее значение уровня свинца крови как маркера экспозиции также превышало нормативные величины – 110,3 мкг/дл, (от 44 до 315 мкг/дл) и было значимо выше [16]. При проведении корреляционного анализа получена достоверная связь свинца крови и базофильной зернистости эритроцитов более 1% ($\kappa = 0,423$; $p = 0,022$), достоверная зависимость между наличием свинца и кадмия в воздухе рабочей зоны и свинца крови ($\kappa = 0,403$; $p = 0,027$), базофильной зернистостью эритроцитов ($\kappa = 0,122$; $p = 0,004$), а также наличием свинца и кадмия в воздухе рабочей зоны и количеством ретикулоцитов ($\kappa = 0,718$; $p = 0,045$), повышением ретикулоцитов ($\kappa = 0,775$; $p = 0,024$), величиной MCV ($\kappa = -0,0083$; $p = 0,045$). По результатам оценки производственной обусловленности, относительный риск (RR) таких показателей, как уменьшение MCV и снижение гемоглобина, характерных для воздействия свинца, у наблюдаемых рабочих был достоверно выше в первые 5 лет вредного стажа, чем в других стажевых группах. Можно предположить, что при стаже более 5 лет в данных условиях труда изменения этих показателей будут уменьшаться.

При определении распространенности основных факторов риска кардиоваскулярной патологии у наблюдаемых работников получена значительная распространенность ожирения (28%), повышенного уровня общего холестерина (47%), повышенного уровня глюкозы (25%), приверженности к табакокурению (80%). По данным литературы [17, 18, 19], распространенность ожирения в популяции составляет 24,1%. Имеются данные, по которым частота встречаемости данного фактора риска превышает приведенные цифры и может составлять от 26% [20] до 30% [6]. Распространенность ожирения среди российских мужчин увеличилась за последние 15 лет с 12 до 27%, отмечено существенное увеличение частоты абдоминального ожирения, что, вероятно, реализуется в будущем в эпидемию метаболических нарушений [20, 21]. То есть полученные данные по распространенности ожирения не противоречат литературным и могут говорить зачастую о более широком распространении ожирения у работников медеплавильного производства. При определении связи с работой получены достоверные данные о производственной обусловленности данного патологического состояния у наблюдаемых работников при стаже более 20 лет. Проведение корреляционного анализа подтвердило полученные закономерности – установлена прямая достоверная связь ожирения со стажем работы ($\kappa = 0,095$, $p = 0,021$).

В доступной литературе данные по распространенности гиперхолестеринемии (ГХС) весьма разнородны. Имеются результаты исследований, где приводятся значительно меньшие частоты встречаемости значений общего холестерина для аналогичных возрастных категорий – до 36% [22]. По данным [23], среди мужчин российской популяции распространенность ГХС составляет 56,9%, а для женщин – 55%. Более того, авторами [24] приводятся значения распространенности ГХС для мужчин 78,9% и 81,3% для женщин. То есть частота развития ГХС, наблюдаемая у рабочих медеплавильного производства, хотя и была высокой, но не превышала зарегистрированной в популяции. Возможно, в связи с этим при анализе производственной обусловленности для повышенного уровня холестерина не получено стажевых периодов, когда связь с работой могла рассматриваться как профессионально обусловленное состояние и соответствовала общей патологии.

Несмотря на увеличение распространенности метаболических нарушений, частота повышенного уровня глюкозы (≥ 7 ммоль/л натощак) у населения трудоспособного возраста не превышает 5% [21]. Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа, определяемая по уровню гликированного гемоглобина, также составляет 5%. Не следует подчеркнуть, что предиабет зарегистрирован у 20% населения РФ [25, 26]. В проведенном исследовании распространенность повышенного уровня глюкозы крови составила 25%, получена средняя связь с условиями труда, а также прямая значимая корреляционная зависимость со стажем более 20 лет ($\kappa = 0,108$, $p = 0,009$).

Учитывая особенности условий труда работников медеплавильного производства, наличие маркеров экспозиции, маркеров эффекта тяжелых металлов, изменения со стороны клеток красной крови и порфиринового обмена, а также производственную обусловленность как факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, так и самих заболеваний, а также достоверную корреляционную зависимость сердечно-сосудистых заболеваний наблюдаемых работников и стажа более 20 лет, представляется возможным рассматривать зарегистрированную кардиоваскулярную патологию (АГ 2-й степени и выше, ГЛЖ, НПНМК) как ассоциированную с токсическим воздействием тяжелых металлов.

Распространенность АГ у наблюдаемых работников составила 57%, что превышает распространенность АГ в популяции по данным [20, 23], где подчеркивается, что в последние годы распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в России выросла и составляет в настоящее время 43%, причём это произошло за счёт роста распространенности гипертонии среди мужской части населения (47,8%), ассоциированной в свою очередь с большей частотой ожирения. Но даже эти значения значительно меньше, чем для работников медеплавильного производства. При определении производственной обусловленности АГ получена достоверная средняя связь АГ 2-й степени и выше с работой, характерная для профессионально обусловленных заболеваний, а также достоверная высокая связь с работой для АГ 3-й степени для рабочих со стажем более 20 лет. При проведении корреляционного анализа получены прямые достоверные корреляции для АГ 2-й степени и выше и АГ 3-й степени со стажем более 20 лет. Нужно сказать, что развитие изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при воздействии тяжелых металлов отмечалось как в экспериментальных [27, 28], так и в клинических работах [29]. Построение математической прогностической модели для АГ 2-й степени и выше позволило определить комплекс факторов, ассоциированных с развитием АГ высоких степеней, в который вошёл и такой производственный фактор, как содержание в воздухе рабочей зоны свинца и кадмия.

Заключение

1. По результатам обследования работников медеплавильного производства получены данные, отражающие наличие маркеров экспозиции, а также маркеров эффекта, характерные для воздействия свинца, кадмия и их сочетания. Установлена достоверная корреляционная связь между содержанием тяжелых металлов в воздухе рабочей зоны и наличием свинца крови ($\kappa = 0,403$, $p = 0,027$).

2. По результатам оценки производственной обусловленности относительный риск таких показателей, как уменьшение объёма эритроцитов и снижение гемоглобина, у наблюдаемых рабочих был достоверно выше в первые 5 лет вредного стажа, чем в других стажевых группах. Можно предположить, что при стаже

более 5 лет в данных условиях труда изменения этих показателей будут уменьшаться.

3. Учитывая особенности условий труда работников металлургического производства, наличие маркеров экспозиции, маркеров эффекта тяжёлых металлов, изменения со стороны клеток красной крови и порфиринового обмена, а также производственную обусловленность как факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, так и самих заболеваний, а также достоверную корреляционную зависимость сердечно-сосудистых заболеваний наблюдаемых работников и стажа более

20 лет, представляется возможным рассматривать зарегистрированную сердечно-сосудистую патологию (АГ 2-й степени и выше, ГЛЖ, НПНМК) как ассоциированную с токсическим воздействием тяжёлых металлов.

4. Построение математической прогностической модели для АГ 2-й степени и выше позволило определить комплекс факторов, ассоциированных с развитием АГ 2-й степени и выше, содержащий и производственный фактор, который может рассматриваться как фактор риска развития АГ высоких степеней у рабочих неблагоприятных производств.

Литература (пп. 1, 15, 17, 28 см. References)

- Время выполнять обещания: Доклад независимой комиссии высокого уровня ВОЗ по неинфекционным заболеваниям. Женева: ВОЗ; 2018.
- Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Моисеев В.С. *Основы внутренней медицины*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.; 2018.
- Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Неминуший Н.М. *Внезапная сердечная смерть*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Женева: ВОЗ; 2015.
- Здоровье работающих: глобальный план действия. 60-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева: ВОЗ; 2007.
- Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг*. Под ред. акад. РАМН Н.Ф. Измерова. М.: НИИ медицины труда РАМН; 2000.
- Хамидулина Х.Х., Давыдова Ю.О. Международное регулирование свинца и его соединений. *Гигиена и санитария*. 2013; 6: 57–60.
- Кривошеев А.Б., Потеряева Е.Л., Кривошеев Б.Н., Куприянова Л.Я., Смирнова Е.Л. Токсическое действие кадмия на организм человека (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 6: 35–42.
- Махонько М.Н., Лаврентьев М.В. К вопросу о влиянии кадмия на сердечно-сосудистую систему в условиях производства. *Российская академия естествознания. Современные наукоёмкие технологии*. 2008; 5: 42–3.
- Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Хотулева А.Г., Безрукавникова Л.М., Артемова Л.В. Проблема «свинец и здоровье работающих» в условиях современного производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 4: 14–9.
- Лопатин Ю.М. Ингибитор I_f-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4: 6–11.
- Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: Р 2.2.1766-03 2.2. М.; 2004.
- Смайл Н.Н., Окшина А.Н. Оценка состояния здоровья рабочих свинцовых заводов по результатам углублённых клинико-диагностических исследований. В кн.: *Медицина: вызовы сегодняшнего дня. Материалы II Международной научной конференции*. М.; 2013: 45–8.
- Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб.; 2017.
- Старовойтова Е.А., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Бойков В.А., Сомов С.Н. и соавт. Распространённость основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди посетителей центров здоровья Томской области. *Профилактическая медицина*. 2013; 16 (4): 40–4.
- Национальные клинические рекомендации по кардиопротекции. М.; 2017.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. Распространённость факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Журавлева М.В., Алеева Г.Н., Бурьякин И.М. Медико-демографическая оценка распространения гиперхолестеринемии населения города Перми. *РМЖ*. 2005; 10: 683.
- Национальные клинические рекомендации по кардиопротекции. М.; 2011.
- Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и соавт. Анализ распространённости гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО). Ч. 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (3): 253–60.
- Делов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–12.
- Делов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчёт по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
- Шубина О.С., Бардин В.С., Мельникова Н.А., Киреева Ю.В. Изменение морфологического состояния крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца. *Фундаментальные исследования*. 2011; 7: 230–2.
- Плотникова И.А. Клинические маркеры отклонений в состоянии здоровья детей, обусловленные воздействием свинца. *Уральский медицинский журнал*. 2009; 7 (61): 67–71.

References

- Hughes B.B., Kuhn R., Peterson C.M., Rothman D.S., Solórzano J.R., Mathers C.D. et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. *Bulletin of the WHO*. 2011; 89: 478–86. DOI: 10.2471/BLT.10.083766.
- Time to Deliver. Report of the WHO Independent High-Level Commission on Noncommunicable disease. Geneva: WHO; 2018.
- Kobalava Zh.D., Moiseev S.V., Moiseev V.S. *Internal Medicine [Osnovy vnutrenney meditsiny]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
- National guidelines on risk assessment and prevention of sudden cardiac death. Russian Society of Cardiologists. Moscow; 2018. (in Russian)
- Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Neminushchiy N.M. *Sudden cardiac death [Vnezapnaya serdechnaya smert']*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2015.
- Workers' health: draft global plan of action. 60th World Health Assembly. Geneva: WHO; 2007.
- Health effects of lead exposure. Hygienic and clinical monitoring*. Edit by N.F. Izmerov [Svinets i zdorov'ye. Gigiyenicheskiy i mediko-biologicheskiy monitoring. Pod red. akad. RAMN N.F. Izmerova]. Moscow: Research Institute of Occupational Health; 2000. (in Russian)
- Khamidulina Kh.Kh., Davydova Yu.O. International regulation of the lead and its compounds. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2013; 6: 57–60. (in Russian)
- Krivosheev A.B., Poteryaeva E.L., Krivosheev B.N., Kupriyanova L.Ya., Smirnova E.L. Toxic effects of cadmium in humans (a literature review). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2012; 6: 35–42. (in Russian)
- Makhon'ko M.N., Lavrent'ev M.V. Occupational exposure to cadmium: cardiovascular toxicity. *Rossiyskaya akademiya yestestvoznaniya. Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii*. 2008; 5: 42–3. (in Russian)
- Kuzmina L.P., Sorkina N.S., Khotuleva A.G., Bezrukavnikova L.M., Artemova L.V. The problem «lead and health of workers» in the conditions of modern industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2018; (4): 14–9. (In Russian)
- Lopatin Yu.M. If channel inhibitor ivabradine and chronic heart failure management: from discussion to action. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; 4: 6–11. (In Russian)
- Guidelines on occupational risk assessment for workers' health. Organizational and methodological aspects, principles and criteria. Rukovodstvo P 2.2.1766-03. Moscow; 2004. (In Russian)

15. Buul A., Tsefel P. *SPSS: The Art of Data Processing: Statistics Interpretation and Discovering the Hidden Patterns*. St. Petersburg: DiaSoftYuP; 2002. (in Russian)
16. Smail N.N., Okshina A.N. Health assessment in workers of lead production plants. In: *Medicine: modern challenges. Proceedings of the II International Conference [Meditsina: vyzovy segodnyashnego dnya. Materialy II Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii]*. Moscow; 2013: 45–8. (in Russian)
17. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–81.
18. Prevention, diagnostics, and treatment of obesity and the related diseases. National guidelines. St. Petersburg; 2017. (in Russian)
19. Starovoytova E.A., Kobayakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Boykov V.A., Somov S.N. et al. Risk factors for chronic non-communicable diseases in individuals seeking care at health centers of the Tomsk region. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013; 16 (4): 40–4. (in Russian)
20. National guidelines on cardiac prophylaxis. Moscow; 2017. (in Russian)
21. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2014; 13 (6): 4–11. (in Russian)
22. Zhuravleva M.V., Aleeva G.N., Burykin I.M. A study into clinical and demographic aspects of hypercholesterolemia in Perm population. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2005; 10: 683. (in Russian)
23. National guidelines on cardiac prophylaxis. Moscow; 2011. (in Russian)
24. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2015; 11 (3): 253–60. (in Russian)
25. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2016; 19 (2): 104–12. (in Russian)
26. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664. (in Russian)
27. Shubina O.S., Bardin V.S., Mel'nikova N.A., Kireeva Yu.V. Morphological changes in rat cardiac tissue caused by chronic lead intoxication. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2011; 7: 230–2. (in Russian)
28. Protchenko Y.L., Katsnelson B.A., Klinova S.V. et al. Effects of subchronic lead intoxication of rats on the myocardium contractility. *Food Chem Toxicol*. 2018; 120: 378–89.
29. Plotnikova I.A. Clinical effects of lead exposure in children. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 7 (61): 67–71. (in Russian)