

На правах рукописи



ФИНАГИНА Елизавета Андреевна

**АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И ПОКАЗАТЕЛИ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ
У МАШИНИСТОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА**

3.2.4 – медицина труда

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: **Теодорович Олег Валентинович**

доктор медицинских наук, профессор

Горохова Светлана Георгиевна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Вильк Михаил Франкович**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН / ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт гигиены транспорта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» Роспотребнадзора, директор

Лапко Инна Владимировна

доктор медицинских наук / ФБУН "Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана" Роспотребнадзора, заведующая отделением клиники института общей и профессиональной патологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «22» ноября 2021 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.176.01 (Д.001.012.01) при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» по адресу 105275, г. Москва, проспект Буденного, 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ "НИИ МТ" по адресу 105275, г. Москва, проспект Буденного, 31, а также на официальном сайте ФГБНУ "НИИ МТ" – <http://www.irioh.ru>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Нина Борисовна Рубцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Настоящее исследование посвящено изучению мужского здоровья машинистов локомотивов. Мужское здоровье – это кроме сексуальных и репродуктивных вопросов качество жизни во многих ее проявлениях (Nieschlag et al., 2010). Биологически оно определяется главным образом уровнем тестостерона. Хорошо известно, что уровень тестостерона, его продукция зависят от многих эндогенных и экзогенных факторов (Nilsson et al., 1995; Бабанов С.А. и соавт., 2011; Кубасов Р.В., 2014; Grossmann et al., 2017; Salonia et al., 2019). Среди последних существенное место могут занимать и профессиональные.

Исследования в разных группах работников железнодорожного транспорта показывают, что на состояние здоровья и работоспособность значимое влияние оказывают такие факторы, как стресс на работе, шум, продолжительность рабочего дня и режимы труда (Цфасман А.З., 1985, 2014; Атьков О.Ю., 2008; Капцов В.А., 2009; Осипова И.В. и соавт., 2006; Пырикова О.В., 2015; Пфаф В.Ф., 2016; Луцкий И.С. и соавт., 2017; Орлова Н.В. и соавт., 2019). Они приводят к некоторым профессиональным и производственно обусловленным заболеваниям, включая гипертоническую болезнь, метаболический синдром (Цфасман А.З., 2007; Батищева Г.А. и соавт., 2008; Васильева Л.Я., 2009; Шаповалов А.В., 2010; Меркулова Д.М. и соавт., 2012; Меркулов Ю.А. и соавт., 2013; Шум А. С., 2014; Николаевский Е.Н. и соавт., 2016; Орлова Н.В. и соавт., 2020).

Комплекс этих вредных факторов присутствует на рабочих местах машинистов локомотивов. В отличие от других, профессия машиниста локомотива очень психоэмоционально напряженная, с частыми стрессами. Весьма существенным является сменный – с ночными сменами – ее характер. Отсюда утомление, расстройства сна, разного рода невротические проявления, которые могут касаться и сексуальной сферы, проблемы репродуктивного здоровья.

Логично полагать, что работа машиниста с ее основными и добавочными неблагоприятными факторами может отразиться на уровне тестостерона. Однако не удалось найти работ, в которых бы изучался андрогенный профиль машинистов локомотивов. Более того, не изучался (или изучался недостаточно) этот вопрос и по целостным профессиям. Вместе с тем известно влияние на уровни тестостерона

отдельных факторов, встречающихся в тех или иных профессиях (Singerand, Zumoff, 1992; Nilsson et al., 1995; Галимов Ш.Н. и Фархутдинов Р.Ф., 2005; Кубасов Р.В., 2014; Балабанова Л.А. и соавт., 2018; Бабанов С.А., 2020). Всё сказанное указывает на актуальность поставленной темы.

Цель исследования – изучить влияние неблагоприятных производственных факторов на андрогенный профиль машинистов локомотивов и обосновать алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.

Задачи исследования:

1. Изучить производственные факторы в профессии машинистов локомотивов, которые потенциально могут вызывать изменения андрогенного профиля.
2. Обосновать изучение андрогенного дефицита у машинистов локомотивов, оценив соотношение хронологического и биологического возраста и определив долю работников с преждевременным старением.
3. Изучить основные медицинские показатели мужского здоровья и андрогенного профиля: состояние предстательной железы, уровни простатспецифического антигена (ПСА), половых гормонов, включая свободный и общий тестостерон, – у здоровых работающих машинистов локомотивов в сравнении с лицами профессий без вредных производственных факторов и ночных смен.
4. Оценить уровни тестостерона у машинистов локомотивов с метаболическим синдромом в сравнении с адекватной группой больных профессий без вредных производственных факторов и ночных смен.
5. Оценить взаимосвязь показателей тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и мелатонина у работающих машинистов локомотивов.
6. Разработать алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.

Научная новизна. Впервые изучена частота нарушений андрогенного профиля у машинистов железнодорожного транспорта. Определено, что риск развития андрогенного дефицита у машинистов выше, чем в сравниваемой группе работников без вредных производственных факторов и ночных смен, что доказывает необходимость целенаправленного выявления симптомов и признаков андрогенного дефицита при медицинских осмотрах в этой профессиональной группе.

Снижение уровня общего тестостерона выявлено как в группе здоровых

машинистов, так и в группе машинистов с метаболическими нарушениями. Получены новые данные о повозрастных уровнях общего и свободного тестостерона у машинистов и показаны их различия по отношению к другим профессиональным группам мужчин. Выявлен дисбаланс между уровнями общего и свободного тестостерона из-за большего снижения свободного в изучаемой профессиональной группе в возрасте 50–60 лет. Впервые исследована взаимосвязь между мелатонином, уровнем тестостерона, ГСПГ у работающих с ночными сменами. Обнаружено различие взаимосвязи мелатонина и соотношения свободный/общий тестостерон при работе в дневные и ночные часы. Патогенетическая модель формирования андрогенного дефицита у мужчин трудоспособного возраста дополнена за счет ряда профессиональных факторов. Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Показано на примере машинистов локомотивов отрицательное влияние факторов условий труда, включая ночные смены, на андрогенный профиль, в т.ч. уровень тестостерона. Удалось выявить различия в динамике уровней общего и свободного тестостерона и дисбаланс этих показателей в этой группе работников по сравнению с общей популяцией мужчин. Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита для его профилактики и сохранения мужского здоровья.

Методология и методы исследования. Использованы информационно-аналитический, гигиенический, клинический и статистический методы; описание, измерение, сравнение, логический анализ лабораторных и инструментальных обследований, медицинского наблюдения, анкетирования. Применяли принципы оценки условий труда согласно утвержденному «Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05», руководствовались методологией профессионального риска в медицине труда (Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., 2003).

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (протокол № 5 от 12 мая 2015 года).

Основные положения, выносимые на защиту.

У машинистов железнодорожного транспорта клинико-лабораторные признаки

андрогенного дефицита выявляются чаще как в группе здоровых машинистов, так и в группе машинистов с метаболическими нарушениями в сравнении с сопоставимой группой мужчин, работающих без вредных производственных факторов и ночных смен. В возрасте старше 40 лет в группе машинистов выявляется дисбаланс между уровнями общего и свободного тестостерона из-за большего снижения свободного.

Риск развития андрогенного дефицита выше, чем в сопоставимых группах мужчин, работающих без вредных производственных факторов и ночных смен. В структуре факторов, ассоциированных с андрогенным дефицитом, вредные профессиональные факторы (шум, вибрация, напряженность труда, работа с ночными сменами) занимают ведущее место.

Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита у мужчин трудоспособного возраста с учетом профессиональных факторов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов строится на представительности и достоверности исходных данных, достаточном и репрезентативном объеме выборок. В ходе работы использованы современные методы исследования. Результаты получены на сертифицированном оборудовании. Научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Достоверность также подтверждена актом проверки первичного материала.

Основные положения диссертации были обсуждены на II Конгрессе урологов ОАО «РЖД» (Москва, 2017), Национальном конгрессе терапевтов (2020), на заседаниях кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, совместном заседании кафедры эндоскопической урологии и кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на совместном заседании кафедры эндоскопической урологии и кафедры профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, заседании

Ученого совета ФГБНУ «НИИ МТ».

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, сформулирована проблема, определена степень ее разработанности. Автор лично разработал идею исследования, сформулировал цель и поставил задачи, осуществил выбор методов исследования. Также самостоятельно осуществил набор пациентов, клиническое и инструментальное обследование, работу с первичной медицинской документацией, составление картотеки и базы данных пациентов (были разработаны и заполнены специально разработанные для данного исследования учетные формы и клинические карты). Автором самостоятельно проведен статистический анализ полученных результатов, обоснованы научные рекомендации, сформулированы выводы. Автор непосредственно участвовал в подготовке публикаций по теме диссертации. Написание диссертации и автореферата выполнены лично автором.

Внедрение результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы урологического отделения ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и используются при обследовании машинистов локомотивов на андрогенный профиль и выявление состояний, способных привести к снижению уровня тестостерона, что позволило улучшить раннюю диагностику нарушений андрогенного профиля и предрасполагающих к нему состояний и своевременно проводить комплекс профилактических и лечебных мероприятий. Также результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры эндоскопической урологии и кафедры профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 в центральных периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений. Работа содержит 33 таблицы, иллюстрирована 14 рисунками. Список литературы включает 233 источника, из которых 154 – иностранные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В **главе первой** «Обзор литературы» представлен обзор отечественных и зарубежных работ, посвященных теме диссертации. Проанализированы сведения о распространенности андрогенного дефицита в мужской популяции, дана современная оценка пониманию проблемы, изложены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению. Дана характеристика работе машиниста локомотива, описаны неблагоприятные факторы рабочей среды и трудового процесса, которые потенциально могут вызывать изменения андрогенного профиля. Сделан вывод о неизученности профессиональных аспектов проблемы, в том числе у работников железнодорожного транспорта.

Во **второй главе** представлена программа исследования, объем, дана характеристика предмета, объектов и методов исследования, критерии включения и исключения в группы и подгруппы обследованных пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1, структура клинико-инструментальной части – в таблице 1.

Работа выполнена на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД- Медицина». В исследование вошли 221 человек. Все мужчины в возрасте от 20 до 62 лет. Исходя из задач исследования, были сформированы по профессиональному признаку основная и контрольные группы обследованных пациентов. Главный критерий включения в основную группу – профессия машиниста. В группы контроля – работники без вредных производственных факторов и ночных смен, не машинисты. Внутри групп были сформированы подгруппы, для которых были применены дополнительные критерии включения и исключения.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Оценка условий труда, вредных факторов рабочей среды и производственного процесса проводилась по данным материалов и разработанных опросников, использованных в рамках НИР «Разработка и обоснование новых технологий, обеспечивающих снижение заболеваемости у работников локомотивных бригад ОАО «РЖД»». При анализе профессионального маршрута и гигиенических условий труда фиксировали стаж работы по профессии «машинист поезда (машинист локомотива)», воздействие вибрации, шума и другие вредные производственные факторы, а также характер режима работы (сменный график, в т.ч. ночные смены). Исходно принимали, что все машинисты работают с высоким уровнем профессионального стресса, напряженности, высокой физической нагрузкой.

Таблица 1 – Структура клинико-инструментальной части диссертационного исследования

Раздел исследования	Объект и объем выборки	Метод
Оценка соотношения хронологического (паспортного) и биологического возраста у работающих машинистов	Машинисты, подгруппа 1, n= 97	Анкетирование Оценка внешнего вида Проба Бондаревского
Оценка показателей мужского здоровья	Машинисты, подгруппа 2, n=44 Контрольная подгруппа 1 – не машинисты, n=35	Анкетирование Клиническое обследование Лабораторные исследования: определение уровня половых гормонов и ПСА УЗИ предстательной железы Урофлоуметрия Определение объема остаточной мочи
Оценка андрогенного статуса при наличии метаболических расстройств	Машинисты, подгруппа 3, n=40 Контрольная группа 2– не машинисты, n=49	Клиническое обследование Определение уровня тестостерона в крови
Оценка связи уровня тестостерона, ГСПГ крови с продукцией мелатонина	Выборка из группы машинистов, подгруппа 2, n=13	Определение уровня тестостерона в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче

При оценке состояния мужского здоровья машинистов использовали стандартизированные отечественные и международные опросники: по симптомам старения у мужчин (Aging Male's Symptom (AMS)), анкеты качества мочеиспускания, эректильной функции (МИЭФ), другим симптомам андрогенного дефицита и биологического возраста. Для оценки состояния биологического возраста была использована проба Бондаревского, заключающаяся в определении времени статической балансировки на одной ноге.

Разработанная программа оценки мужского здоровья и андрогенного дефицита машинистов включала изучение состояния предстательной железы и нижних мочевых путей (включая некоторые уродинамические показатели), ПСА, уровни половых гормонов, в том числе свободный и общий тестостерон. Данные показатели определяли с помощью комплекса методик: анкетирование, УЗИ предстательной железы, мошонки, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, урофлоуметрия, лабораторное определение андрогенного профиля.

Клиническое обследование пациентов включало: традиционный общеклинический

осмотр (в т.ч. оценку вторичных половых признаков, определение размеров яичек, пальцевое ректальное исследование); измерение антропометрических данных – масса тела, рост, окружность талии; определение систолического и диастолического АД. Вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле: отношение массы тела (в кг) к росту в квадрате (м).

При лабораторном обследовании определяли в крови уровень общего тестостерона (ОТ), свободного тестостерона (СТ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего простатспецифического антигена (ПСА), глобулина, связывающий половые гормоны (ГСПГ); в моче – 6-сульфатоксимелатонина.

Половые гормоны измеряли в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа в лаборатории ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». Забор крови из локтевой вены проводили утром натощак в период с 8 до 10 часов (время пика секреции половых гормонов). Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче определялся методом иммуноферментного анализа. За норму принимали референсные значения, установленные лабораторией: ПСА общий < 4,0 нг/мл; ОТ 12–34 нмоль/л; СТ 4,5–42,0 пг/мл; ЛГ 0,7–7,4 МЕ/л; ФСГ 1,0–14,0 МЕ/л; пролактин 1,8–17,0 нг/мл; ГСПГ 15–100 нмоль/л.

УЗИ мошонки, трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы и мочевого пузыря с определением остаточной мочи было выполнено по стандартным методикам (ультразвуковой аппарат GE Logiq P5). Также проводилось неинвазивное уродинамическое исследование – урофлоуметрия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA V StatSoft, США. Величины исследованных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$), частоты встречаемости признаков представлены в % со стандартной ошибкой доли (Sp). Для сравнительного анализа количественных значений признаков использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении частотных характеристик применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента Пирсона. Межгрупповые различия считали достоверными при $p < 0,05$. Использовали метод главных компонент для определения структуры факторов. Количественную оценку связи андрогенного дефицита с работой по профессии давали на основании расчета показателей: отношение шансов (OR), относительный риск (RR), этиологическая доля (EF).

В третьей главе представлены результаты выполненных собственных исследований. В ней дана характеристика условий труда работников локомотивных бригад (машинистов и помощников машинистов), из которой следует, что на них на рабочем месте оказывают воздействие комплекс вредных производственных факторов и условий труда. Основные из них: шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, измененная освещенность, сменный график работы, высокий производственный стресс, нервно-эмоциональное напряжение.

Воздействие шума оценивали на основании полученных данных о стаже работы по профессии, типе локомотива, по которым проводился расчет стажевой биологически эффективной дозы шумового воздействия работников согласно методике, утвержденной ОАО «РЖД». Отмечался преимущественно низко- и среднечастотный шум. Превышения допустимых уровней шума на разных локомотивах по всему частотному спектру составило до 4 - 16 дБ, а на ряде локомотивов до 35 дБ.

Вибрация большей частью носила низкочастотный характер с высокими уровнями в октавах 1-8 Гц и превышала ПДУ на тепловозах и электровозах старых серий преимущественно в средней и нижней части спектра среднегеометрических частот от 1,5 и до 14 раз по вертикальным составляющим и от 1,1 до 10 раз по горизонтальным составляющим. На локомотивах последних 10 лет постройки параметры были значительно снижены и в среднем превышали предельно допустимые уровни (ПДУ) в 2-2,5 раза.

Производственная деятельность машиниста характеризовалась высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, с выраженным сенсомоторным компонентом и резким ограничением, в силу производственной необходимости, двигательного компонента. Контрольная группа характеризовалась низким уровнем стресса.

Организация трудового процесса у машинистов локомотивов в отличие от контрольной группы характеризовалась продолжительностью рабочих смен свыше 8 часов, наличием ночного труда, переработками, работой в сложных климатических условиях, вахтовым методом работы, высокой информационной нагрузкой.

Сопоставление условий труда машинистов и работников контрольной группы показывает различие по указанным факторам (табл. 2). Общее число вредных факторов в основной группе значительно превосходит число таковых в группе контроля.

Различия между основной и контрольной группами по классам условий труда отмечалось в таких показателях, как: интеллектуальные, сенсорные, эмоциональные

нагрузки, режим работы. Так класс условий труда машинистов локомотивов соответствовал 3.1 – 3.2 (вредные), группы контроля – 1 – 2 (оптимальные и допустимые).

Таким образом, для работников локомотивных бригад характерно воздействие комплекса вредных факторов (шум, вибрация, стресс, режимы труда с ночными сменами), которые могут быть потенциальной причиной преждевременного старения и андрогенного дефицита.

Таблица 2 – Профессиональные факторы в основной и контрольной группах

Влияющий фактор	Машинисты n=84	Контрольная группа n=84
Средний стаж работы в профессии, лет	15,5	17,2
Воздействие шума	да	нет
Воздействие вибрации	да	нет
Работа с ночными сменами	да	нет
Напряженность труда, %	100%	18%*
Физический труд, %:		
Тяжелый	-	-
Средней тяжести	100%	18%*
Легкий	-	82%
Стресс на рабочем месте	да, высокий	да, низкий уровень
Гиподинамия, %	100%	73%

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица 3 – Клиническая характеристика изучаемых групп

Показатель	1 группа, машинисты (n = 84)	2 группа, контрольная (n = 84)
Средний возраст, годы	40,08±9,95	43,53± 9,79
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, n (%)	6 (7%)	5 (6%)
Симптомы нижних мочевых путей, n (%)	28 (33%)	17 (20%)
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (42%)	32 (38%)
ХОБЛ, n (%)	1 (1%)	0 (0%)
Сахарный диабет, n (%)	16 (19%)	25 (30%)
Ожирение, n (%)	39 (46%)	44 (52%)
Синдром апноэ сна, n (%)	3 (4%)	5 (6%)
Хронические болезни желудочно-кишечного тракта, n (%)	31 (37%)	21 (25%)
Заболевания опорно-двигательного аппарата, n (%)	5 (6%)	2 (2%)

По возрасту и клиническим признакам группы, основная и контрольная, были сопоставимы (табл. 3).

С целью определить, не стареет ли машинист в связи с неблагоприятными факторами своей работы преждевременно, у машинистов в хронологическом возрасте от 23 до 59 лет (подгруппа 1) было произведено **сопоставление паспортного возраста с биологическим**. По результатам оценки внешнего вида (общий, наличие и степень морщин, роста волос в ушах и носу) обследованных, биологический возраст в основном совпадал с хронологическим возрастом (± 2 года). Старше своих лет выглядели лишь 15,1%, моложе – 18,9%. Тем самым, оценка по внешнему виду не дает оснований для заключения о преждевременном старении машинистов. Общие данные пробы Бондаревского показали, что у 39,6% при балансировке на одной ноге с закрытыми глазами отмечались временные показатели ниже нормы, при этом максимальная частота отклонений от нормы встречалась в возрастном интервале 40-49 лет и составляла 60%, в возрасте моложе 40 лет – 30,3%, 50-59 лет – 40%. Время стояния на одной ноге с открытыми глазами ниже нормативных показателей было отмечено лишь у 3,8%.

При оценке биологического возраста по результатам анкетирования, машинисты чаще всего отмечали такие симптомы, как ухудшение зрения, слуха, замедление походки и трудности работы в ночное время. Данные симптомы, по отдельности или в совокупности, отмечались у 31,8%, преимущественно в старших возрастных группах.

Таким образом, сравнительная оценка биологического и хронологического возрастов машинистов дает основание считать, что у них имеется тенденция к преждевременному старению, которое может быть ассоциировано с показателями мужского здоровья, включая уровни половых гормонов, в т.ч. тестостерона.

Результаты исследования по разработанной программе оценки мужского здоровья и андрогенного дефицита машинистов выявили следующее. По данным опросника AMS, у 13,6% человек отмечались слабо выраженные симптомы андрогенного дефицита, у остальных 86,4% – выраженных симптомов, связанных с низким уровнем тестостерона, выявлено не было. По результатам другой анкеты по симптомам андрогенного дефицита, их небольшая и умеренная выраженность отмечалась у 27,3% работников. Симптомы эректильной дисфункции, по данным опросника МИЭФ, были отмечены у 18,2% обследованных.

Наличие симптомов нижних мочевых путей от 1 до 4 было выявлено у 25%, при

этом совпадение субъективных ощущений с объективной оценкой качества мочеиспускания (уродинамическими показателями при урофлоуметрии и измерении объема остаточной мочи) совпали лишь в 1 случае.

Полученные по данным опросников и анкетирования результаты для скрининга и диагностики андрогенного дефицита следует учитывать в комплексе с клиническими признаками низкого уровня тестостерона в сочетании с биохимическими показателями.

С целью оценить состояние нижних мочевых путей у работающих здоровых машинистов, включенных в подгруппу 2, было выполнено трансабдоминальное УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря с определением остаточной мочи, урофлоуметрия. Согласно полученным данным, средние показатели объема простаты, максимальной потоковой скорости и объема остаточной мочи у машинистов соответствовали возрастной норме. Однако признаки гиперплазии предстательной железы были выявлены у 15,9%, объем остаточной мочи более 40 мл – у 6,8%. Снижение максимальной потоковой скорости мочи менее 15 мл/сек наблюдалось у 13,6% пациентов. По данным УЗИ мошонки, отклонений выявлено не было.

Данные корреляционного анализа показателей скорости потока при урофлоуметрии и объема простаты подтвердили, что при увеличении возраста увеличивается объем простаты. Корреляционная связь прямая, высокая, достоверная ($r = 0,674$, $p = 0,000$). Максимальная потоковая скорость обратно связана с возрастом, но с меньшей силой ($r = -0,324$, $p = 0,032$). Максимальная потоковая скорость достоверно умеренно обратно коррелирует с объемом предстательной железы ($r = -0,502$, $p = 0,001$). Таким образом, несмотря на то, что средние показатели объема простаты, максимальной потоковой скорости и объема остаточной мочи были в границах нормы, при индивидуальной оценке у 22,7% были отмечены отклонения от нормы.

Исследование андрогенного профиля у работающих здоровых машинистов, включенных в подгруппу 2 выявило высокую частоту нарушений. Уровень общего тестостерона ниже референсного значения нормы выявлялся у 16% здоровых машинистов, в то время как в контроле ни у одного. В возрасте старше 40 лет уровень свободного тестостерона был достоверно ниже в сравнении с контролем (рис. 2). Средние значения ОТ и СТ снижались по мере увеличения возраста, что отражает общебиологическую закономерность. При этом уровень свободного тестостерона у

машинистов был достоверно ниже, чем в контрольной группе (11,2 и 14,2 пг/мл, соответственно). По ЛГ, ФСГ, пролактину и ГСПГ различий в сравниваемых возрастных подгруппах у машинистов по отношению к контролю не выявлено.

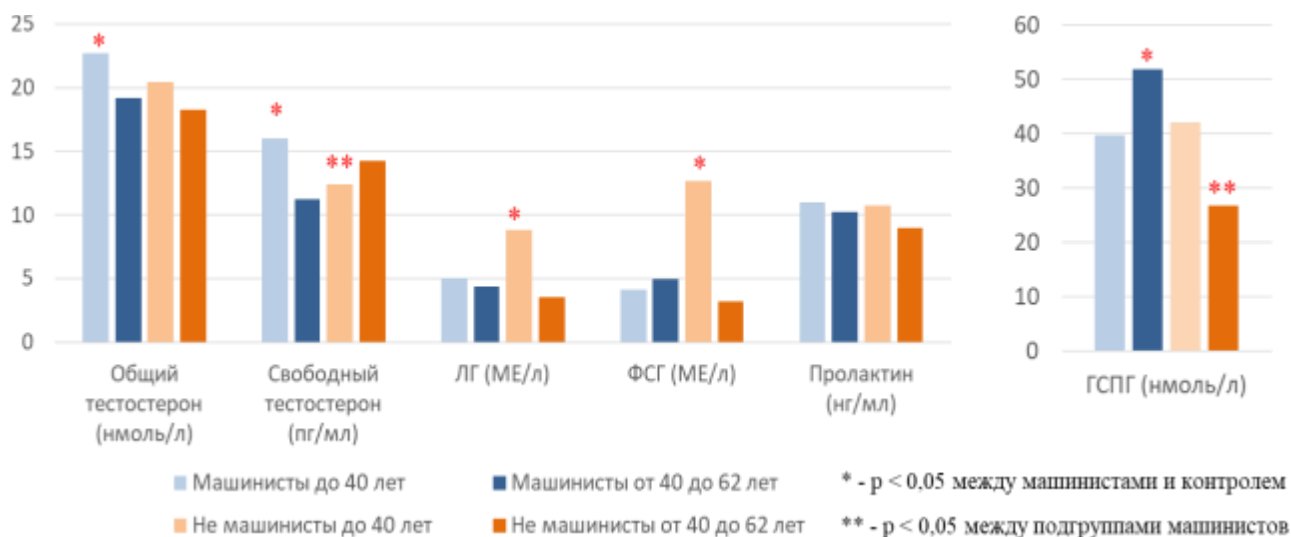


Рисунок 2. Средние значения уровней половых гормонов и ГСПГ у машинистов локомотивов в сравнении с контрольной группой

Сопоставление уровней общего и свободного тестостерона в повозрастных группах здоровых машинистов обнаружило, что в возрасте 50 лет и старше происходит изменение отношения тестостеронов СТ/ОТ за счёт большего снижения свободного тестостерона. Так, в возрасте 30 лет и младше медиана СТ/ОТ была равна 0,66, в 31–40 лет – 0,70, старше 40 лет – 0,52. Это свидетельствует о дисбалансе общего и свободного тестостеронов. В то же время в этих повозрастных группах в таком же направлении изменялся индекс ОТ/ГСПГ: 0,67, 0,70 и 0,44, соответственно.

При сопоставлении средних значений уровня ОТ и СТ в повозрастных группах машинистов с данными, полученными во Фремингемском исследовании и обобщенными результатами метаанализа 4 зарубежных исследований, выявлено следующее различие в условной динамике этих показателей. У машинистов локомотивов отмечается большая выраженность снижения тестостерона – как общего, так и свободного (рис.3). Очевидно, что ускорение темпов снижения уровней тестостерона у машинистов локомотивов связано с особенностями их работы, отмеченными выше. Особо надо заметить – ускоренное снижение тестостерона наблюдается до пятидесятилетнего возраста, а далее наступает

стабилизация. Одной из причин этого может являться фактор адаптации к работе.

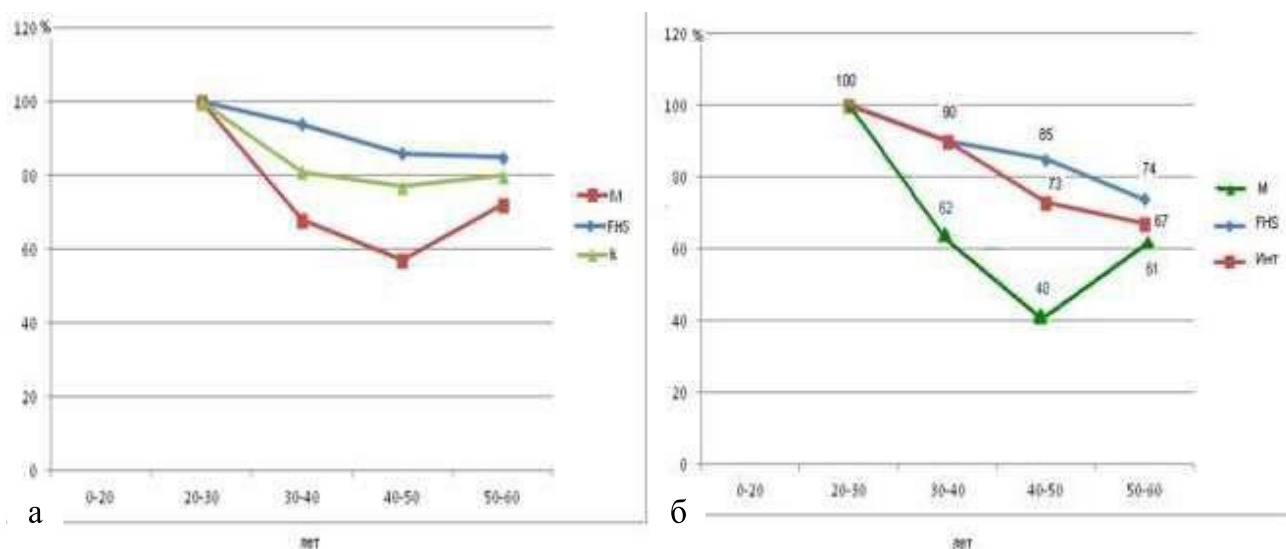


Рисунок 3. Средние значения уровня общего (а) и свободного тестостерона (б) в группе машинистов в сравнении с контрольной группой в возрастном аспекте. Обозначения: М-машинист; К - контроль; FHS - норма по Фремингемскому исследованию; Инт - норма по данным метаанализа четырех зарубежных исследований.

Наиболее часто у здоровых машинистов локомотивов выявляется снижение уровня общего тестостерона и изменения уровня ГСПГ. Отклонения от нормы других показателей андрогенного профиля встречаются в единичных случаях.

В следующей части исследования было проведено **сопоставление уровня тестостерона у лиц с экзогенно-конституциональным ожирением и сахарным диабетом 2 типа у машинистов локомотивов (подгруппа 3) и в контроле (подгруппа 2к)**. Выявлено, что у машинистов с сахарным диабетом II типа и ожирением (раздельных или сочетанных) уровень общего и свободного тестостерон достоверно значимо снижен по сравнению со здоровыми машинистами в 2,3 раза и с контрольной группой – в 1,5 раза. Таким образом, снижение уровня общего тестостерона у машинистов усугубляется при возникновении метаболических заболеваний.

Обобщение данных о состоянии андрогенного профиля в группах машинистов и не машинистов демонстрирует, что частота встречаемости андрогенного дефицита у первых выше: 50 и 31%, соответственно (хи-квадрат = 6,325, $p = 0,012$).

Результаты расчёта статистических показателей указывают на **наличие связи между профессией машиниста и андрогенным дефицитом**. Так, значение относительного риска, равного 1,56 (95% CI=1,05–2,28), говорит, что вероятность развития андрогенного дефицита у машинистов в 1,6 раза выше, чем в сравниваемой группе работников с низким уровнем стресса и отсутствием ночных смен (табл. 4). Эту

взаимосвязь подтверждают значения показателей отношения шансов, равного 2,11 (95% CI=1,123–3,983), а также хи-квадрата, равного 5,454. При этом сила связи характеризуется как слабая-средняя, но статистически достоверная. Этиологическая доля, показывающая на сколько уменьшится заболеваемость в группе, подверженной влиянию фактора риска, если устранить его влияние, составила 38%.

Таблица 4 – Статистическая оценка связи андрогенного дефицита с работой машинистом

Показатель	Оценка	Доверительный интервал 95% CI		Величина χ^2
Отношение шансов	OR = 2,11	1,123	3,983	5,454, p<0,05
Относительный риск	RR = 1,6	1,053	2,283	
Этиологическая доля	EF = 38%			

Анализ главных компонент позволил оценить значение факторов, которые можно рассматривать в качестве причины андрогенного дефицита. В группе машинистов в первую компоненту вошли: шум, вибрация, напряженность труда, – дисперсия которых составила 26,2%. Вторую компоненту составили стаж работы и возраст (21,6%), третью – общий тестостерон, ИМТ (13,2%), четвертую – работа с ночными сменами (10,9%). Таким образом, профессиональные вредные факторы вышли на первый план и в совокупности их доля составила 37,2%. Клинические факторы имели существенно меньшее значение (рис.4).



Рисунок 4. Факторный анализ структуры переменных, ассоциированных с андрогенным дефицитом в группе машинистов

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии совокупности факторов рабочей среды у машинистов на андрогенный профиль, что

выражается в преждевременном возникновении андрогенного дефицита.

Одним из существенных факторов, влияющих на продукцию тестостерона, следует рассматривать работу с ночными сменами. Для уточнения этого вопроса у машинистов, работающих с ночными сменами, был изучен уровень суточного мелатонина в разные дни: при работе в дневную и ночную смены. В этой части было обследовано 13 машинистов в возрасте 25–39 лет. Величина продукции мелатонина определялась по количеству выделяемого с мочой за сутки 6-сульфатоксимелатонина (S6M).

Среднесуточные уровни 6-сульфатоксимелатонина в моче при работе днем и ночью достоверно различались: ниже – в сутки с ночной сменой (рис. 5). Полученные данные обнаружили достоверную умеренную взаимосвязь уровня S6M с индексом ОТ/ГСПГ. Значение коэффициента корреляции значений этих показателей составило -0,237 в сутки работы в дневную смену и -0,343 – в ночную смену. Умеренная корреляция уровня S6M с индексом СТ/ОТ выявлялась только в сутки работы в ночную смену ($r = 0,361$). При этом четкой взаимосвязи уровня тестостерона от продукции S6M выявлено не было. Однако наиболее высокие уровни тестостерона, выходящие за верхнюю границу нормы, имели место при крайне низком S6M. Это позволяет предположить сложное и, более вероятно, не прямое, а опосредованное участие мелатонина в нарушениях андрогенного профиля. Выявленные корреляционные различия в разные сутки рабочих смен подчеркивают значение ночных смен.

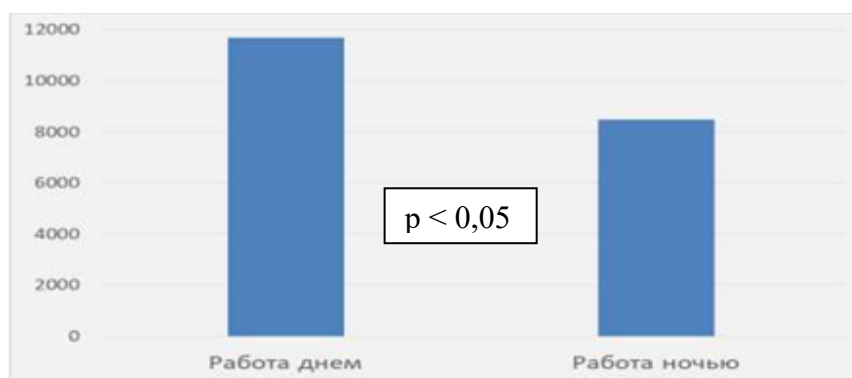


Рисунок 5. Среднесуточный уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче при работе днем и ночью, тыс. нг

В главе четвертой представлен анализ и обсуждение результатов проведенного исследования. Полученные данные позволяют уточнить патогенез функционального андрогенного дефицита (гипогонадизма), рассматривая блок производственных факторов, приводящих к снижению или дисбалансу общего и свободного тестостерона

(рис. 6). То есть наряду с традиционно рассматриваемыми факторами как возраст, соматические заболевания (прежде всего метаболические расстройства – ожирение, сахарный диабет) и прием лекарственных препаратов, следует учитывать условия труда, в первую очередь, такие как стресс и график работы с ночными сменами.



Рисунок 6. Патогенез функционального андрогенного дефицита с учетом воздействия условий труда

Учитывая регламенты проведения профилактических, а также периодических медицинских осмотров и современные подходы к выявлению гипогонадизма, нами был разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита (рис. 7). Он направлен на раннее выявление гипогонадизма, которое возможно не только на этапе обращения работника к врачу-специалисту (урологу, андрологу, эндокринологу) в случае появления жалоб, но и на этапе предварительных и, преимущественно, периодических медицинских осмотров. Знание врачами признаков гипогонадизма и применение опросников позволяют заподозрить наличие этой проблемы у работника, чтобы провести лабораторный скрининг с оценкой уровня тестостеронов. Полученные результаты будут являться основанием для лечебно-профилактических мероприятий.

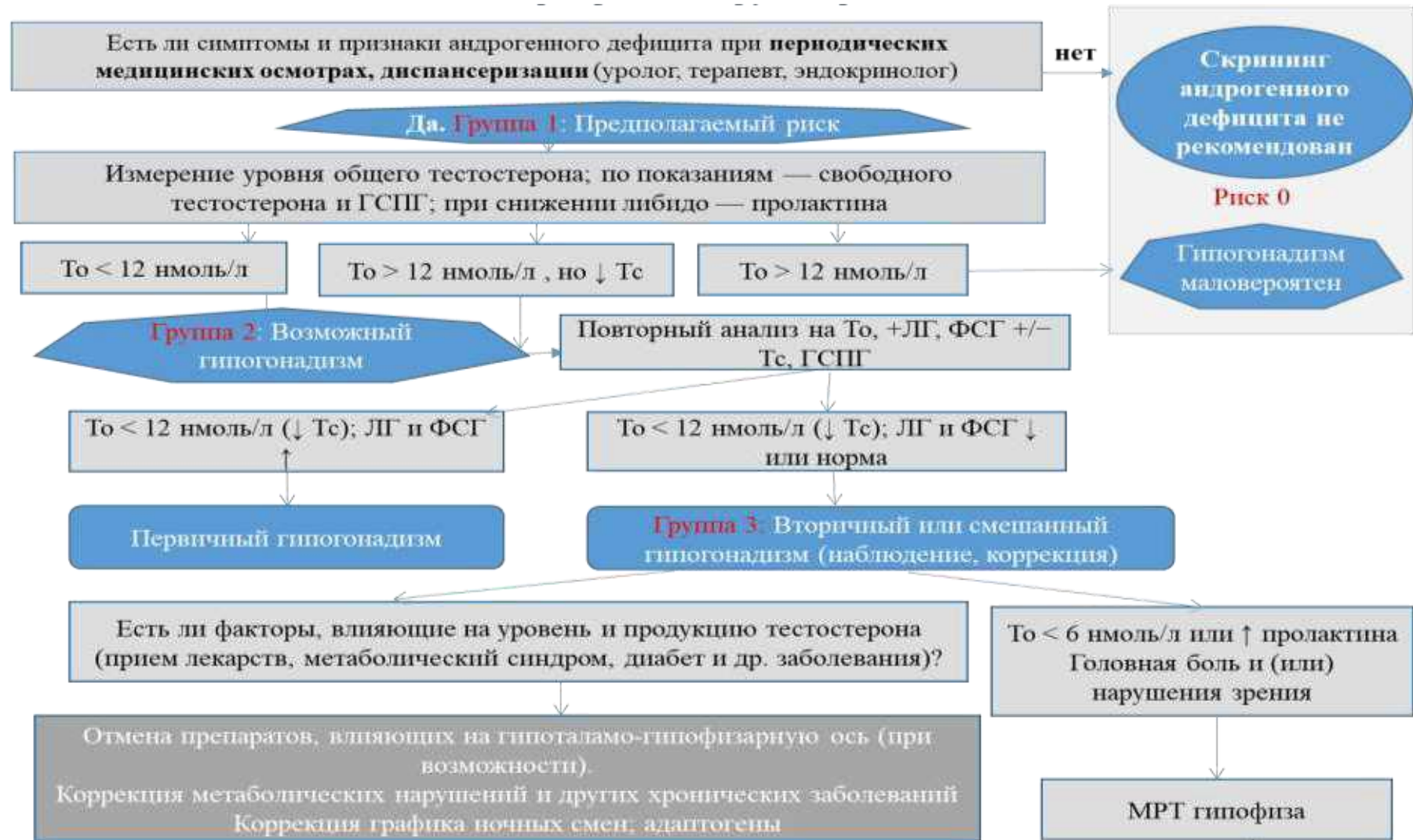


Рисунок 7. Алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе на примере машинистов локомотивов показано отрицательное влияние факторов условий труда, включая шум, вибрацию, высокие нервно-эмоциональные нагрузки и производственный стресс, неоптимальные режимы труда с ночными сменами и развитием десинхроноза, на андрогенный профиль, в т.ч. уровень тестостерона. Выявлено, что у машинистов железнодорожного транспорта клинико-лабораторные признаки андрогенного дефицита выявляются чаще, и риск развития андрогенного дефицита выше, чем в сопоставимых группах мужчин, работающих по профессиям без вредных производственных факторов. При наличии метаболических заболеваний — ожирении и сахарном диабете 2 типа — нарушения в андрогенном статусе (снижение уровня тестостерона) усугубляются. То есть снижение тестостерона более отчетливо проявляется при возникновении заболеваний с гипотестостероновым сопровождением, который суммируются с факторами работы. Также выявлено изменение общего тестостерона / ГСПГ и отношения свободного тестостерона / общего тестостерона за счёт большего снижения свободного тестостерона у машинистов в возрасте старше 40 лет, что свидетельствует о дисбалансе общего и свободного тестостерона. Впервые исследована взаимосвязь между мелатонином, уровнем тестостерона, ГСПГ у работающих с ночными сменами. Это демонстрирует сложное и, более вероятно, не прямое, а опосредованное участие мелатонина в нарушениях андрогенного профиля. Выявленные корреляционные различия в разные сутки рабочих смен подчеркивают значение ночных смен. Патогенетическая модель формирования андрогенного дефицита у мужчин трудоспособного возраста дополнена нами за счет ряда профессиональных факторов. Разработан алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита, который определяет категории, подлежащие скринингу.

ВЫВОДЫ

1. Для работников локомотивных бригад характерно воздействие комплекса вредных факторов (шум, вибрация, высокие нервно-эмоциональные нагрузки и производственный стресс, неоптимальные режимы труда с ночными сменами и развитием десинхроноза), которые являются вероятными факторами риска преждевременного старения и нарушений андрогенного профиля.

2. В группе обследованных машинистов определена высокая частота нарушений в андрогенном профиле, которые выражаются в снижении уровня тестостерона: уровень которого ниже принятого референсного значения выявлен у 50%, в том числе в подгруппе здоровых машинистов - у 16%. Также выявлено изменение индекса тестостерона ОТ/ГСПГ и отношения СТ/ОТ за счёт большего снижения свободного тестостерона (СТ) у машинистов в возрасте старше 40 лет, что свидетельствует о дисбалансе общего и свободного тестостерона.

3. Снижение уровня тестостерона у машинистов усугубляется при возникновении метаболических заболеваний. При наличии гормонально-конституционального ожирения и сахарного диабета 2 типа средний уровень общего тестостерона у машинистов ниже, чем в группе здоровых в 2,3 раза и в 1,5 раза, чем в сопоставимой контрольной группе лиц профессий без вредных производственных факторов с той же патологией.

4. Вероятность развития андрогенного дефицита у машинистов в 1,6 раза выше, чем в сравниваемой группе работников с низким уровнем стресса и отсутствием ночных смен ($OR=1,56$, 95% $CI=1,05-2,28$). В структуре факторов дисперсия профессиональных вредных факторов (шума, вибрация, напряженность труда, работа с ночными сменами) составляет 37,2%.

5. При оценке патогенетической взаимосвязи между выявленными нарушениями андрогенного профиля и продукцией мелатонина у машинистов показана достоверная корреляция среднесуточного уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче и индекса тестостерона ОТ/ГСПГ и отношения СТ/ОТ при работе с ночными сменами.

6. Разработан алгоритм формирования групп риска работников железнодорожного транспорта для проведения лечебно-профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При рассмотрении причин возникновения андрогенного дефицита у машинистов железнодорожного транспорта необходимо учитывать профессиональные факторы, присутствующие на рабочем месте (стрессорные нагрузки, неоптимальные режимы труда с ночными сменами).

2. В связи с распространенностью нарушений андрогенного профиля у здоровых машинистов локомотивов целесообразно проводить целенаправленное выявление симптомов и признаков андрогенного дефицита при медицинских осмотрах, обеспечивая последовательность и преемственность диагностических мероприятий и обучение врачей, участвующих в медосмотрах, современным знаниям по данной проблеме.
3. Использовать предложенный алгоритм формирования групп риска работников по развитию андрогенного дефицита.
4. В сформированных группах риска по андрогенному дефициту проводить профилактическое консультирование (при соблюдении строгой конфиденциальности), а также комплекс профилактических мер. При этом обращать особое внимание на условия труда и графики работы, и в случаях, когда есть работа с ночными сменами, по возможности соблюдать правильное их чередование, проводить профилактику десинхроноза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Возрастной андрогенный дефицит. Современное состояние проблемы** / Е.А. Финагина, О.В. Теодорович, М.Н. Шатохин [и др.] // Урология. – 2017. – № 5. – С. 111-114.
2. **Зависимость уровня тестостерона от профессиональных факторов (на примере машинистов локомотива)** / Е.А. Финагина, О.В. Теодорович, А.З. Цфасман [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24. № 3. – С. 151-155.
3. **К вопросу старения андрогенной системы у машинистов локомотивов** / Е.А. Финагина, А.З. Цфасман, О.В. Теодорович [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 7. – С. 30-31.
4. Финагина Е.А. К вопросу мужского здоровья машинистов локомотивов / Е.А. Финагина // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2017. – №28. – С. 9-15.