

*В. В. Поляков, А. Г. Булычев, А. В. Журавлев, Т. В. Котенко, Г. П. Орлова,
Т. П. Сесь, Е. В. Цюра, Н. Г. Яковлева*

ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АЛЬВЕОЛИТ У РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА НИКЕЛЯ

Отделение промышленной пульмонологии, Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

OCCUPATIONAL ALVEOLITIS IN NICKEL-INDUSTRY WORKERS

*V. V. Poliakov, A. G. Bulychev, A. V. Djuravlev, T. V. Kotenko, G. P. Orlova, T. P. Ses,
E. V. Tzura, N. G. Jakovleva*

Summary

In order to evaluate the lung response to the nickel aerosol exposure 47 potroom workers (43 males, 4 females aged 31 to 56 years) were submitted to a clinical examination. The mean time of the exposure achieved 18.5 ± 2.1 years. The examination consisted of chest roentgenoscopy, bronchoscopy, and cellular immunological and biochemical studies of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and blood. Spirometric parameters and the carbon monoxide diffusing capacity (DLco) were measured. Two classical types of alveolitis were met: the neutrophilic (5 patients) and lymphocytic (11 patients) type. The following features of the pulmonary silent response to the nickel exposure were observed: 1) The number increase of neutrophils or lymphocytes in BALF; 2) The increased elastase and collagenase activity in BALF; 3) The increased phagocytic activity of monocytes in peripheral blood and of alveolar macrophages in BALF; 4) The decrease of DLco (steady-state test). Application of transbronchial biopsy and provocation tests in workers of nickel industry having a high risk of occupational alveolitis can represent a great hint to early specific diagnostics.

Резюме

Для оценки легочного ответа на ингаляцию аэрозоля никеля 47 формовочных рабочих (43 мужчины, 4 женщины в возрасте от 31 до 56 лет) подвергались клиническому исследованию. Среднее время вдыхания никеля 18.5 ± 2.1 года. Исследование состояло из рентгеноскопии грудной клетки, бронхоскопии и клеточного иммунологического и биохимического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) и крови. Измерялись спирометрические параметры и диффузная емкость по моноокиси углерода (DLco).

Встречались два классических типа альвеолита: нейтрофильный (5 пациентов) и лимфоцитарный (11 пациентов) тип. Наблюдались следующие особенности замедленного легочного ответа на вдыхание никеля: 1) увеличение числа нейтрофилов или лимфоцитов в BALF; 2) увеличение эластазной и коллагеназной активности в BALF; 3) увеличение фагоцитарной активности моноцитов в периферической крови и альвеолярных макрофагов в BALF; 4) уменьшение DLco (steady-state).

Применение трансбронхиальной биопсии и провокационных тестов у рабочих никелевой промышленности, имеющих высокий риск профессионального альвеолита, может оказать значительную помощь в ранней специфической диагностике.

В последние годы в некоторых промышленно развитых странах Европы отмечен рост профессионально обусловленных заболеваний легких фибризирующего или гранулематозного характера, развивающихся у работающих в контакте с аэрозолями токсического или аллергического действия, — экзогенных аллергических альвеолитов (ЭАА), металлоаллергозов и др. [12, 14]. В основе их патогенеза лежит ответная реакция легких на воздействие аллергенов, входящих в состав промышленных аэрозолей — карбидов молибдена, вольфрама, ванадия с кобальтом, а также никеля и его солей.

В отличие от ЭАА, возникающих у рабочих

сельскохозяйственных профессий и считающихся с недавних пор профессиональным заболеванием*, альвеолиты, вызываемые металлами и их соединениями, не являясь одновременно ни типичными профаллергозами, ни типичными пневмокониозами, не входят в число профессиональных форм бронхолегочной патологии.

Диагностика этих заболеваний затруднена разнообразием и неспецифичностью клинических про-

* Приказ МЗ СССР № 555 от 29.09.1989 «О совершенствовании медицинских осмотров трудящихся и водителей индивидуальных транспортных средств».

явлений, так как они обычно протекают под маской хронического бронхита (ХБ), ОРВИ или гриппа. К сожалению, диагноз устанавливается слишком поздно, когда у больных имеются выраженные одышка и дыхательная недостаточность, а данные рентгенологического, функционального и патоморфологического исследования лишь констатируют конечные этапы патологического процесса.

С целью разработки комплекса методов диагностики начальных этапов профессионально обусловленного альвеолита были обследованы 47 рабочих производства никеля, отобранных на основании рекомендаций Кольского филиала НПО «Гигиена и профпатология» (Г. П. Артюнина). Все они были стажированными рабочими, подвергавшимися в течение рабочей смены воздействию аэрозоля никеля в концентрациях, которые превышали предельно допустимые нормативы в несколько раз**.

Среди обследованных было 43 мужчины и 4 женщины в возрасте 31—58 лет. Большинство рабочих (31 чел.) были курильщиками табака.

Методика исследования включала тщательный сбор анамнеза, осмотр и рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях. Бронхофиброскопию и диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводили по стандартной методике, используя бронхоскоп BFTR-10 фирмы «Олимпус». Из осадка полученной бронхоальвеолярной жидкости (ЖБАЛ) готовили мазки, которые фиксировали и окрашивали гемалаун-эозином для последующего подсчета не менее 400 клеточных элементов. Верхний лимит нормы для нейтрофилов был $>4\%$, для лимфоцитов $>14\%$, для альвеолярных макрофагов (АМ) $>80\%$.

С целью изучения состояния иммунитета в крови больных определяли: 1) абсолютное и относительное количество лимфоцитов; 2) абсолютное и относительное число Т-лимфоцитов по тесту спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана [14]; 3) субпопуляции Т-лимфоцитов методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител ОКТ4⁺ и ОКТ8⁺ [17]; 4) фагоцитарную активность моноцитов, нейтрофилов и АМ [6] в модификации ВНИИ пульмонологии [5]; 5) уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [13].

В ЖБАЛ определяли активность эластазы [18] и коллагеназы [9]. За норму активности эластазы была принята величина $0,71 \pm 0,03$ ммоль п-нитрофенола на 1 мг белка в 1 мин., а коллагеназы — $3,00 \pm 0,15$ имп на 1 мг белка в 1 мин.

Для изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) производили спектрофотометрическое исследование диеновых конъюгатов (ДК) на спек-

трофотометре СФ-26 при длине волны 233 нм [2]. В крови определяли антиоксидантную активность (АОА) [11].

Комплексное исследование функционального состояния легких было выполнено на установке фирмы «Эрих Егер». Исследовали диффузионную способность легких при задержке дыхания (ДЛзд) и в устойчивом состоянии (ДЛус). Показатели оценивали в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Руководстве по клинической физиологии дыхания» (1980).

В зависимости от результатов клинического исследования были сформированы четыре группы:

1-я группа — 6 условно здоровых лиц (13 %);

2-я группа — 16 больных с признаками экзогенного альвеолита (34 %);

3-я группа — 20 больных хроническим бронхитом (42 %);

4-я группа — 5 больных бронхиальной астмой (11 %).

Анализ социально-гигиенической характеристики обследованных показал, что статистически достоверных различий в возрасте между условно здоровыми и больными не было ($p > 0,05$). Длительность экспозиции гидроаэрозоля никеля у условно здоровых и больных ХБ была почти одинаковой и составила соответственно $20,5 \pm 2,0$ и $20,4 \pm 1,4$ года ($p > 0,05$). Минимальный ее показатель ($16,3 \pm 1,8$ года) был отмечен среди больных 3-й группы и почти такой же ($17,3 \pm 2,5$ года) — у больных бронхиальной астмой (БА).

Среди условно здоровых было 6 курящих, а среди больных с признаками экзогенного альвеолита (ЭА) — 10 курящих. Максимальное число курильщиков (17 чел.) было зарегистрировано среди больных ХБ; среди больных БА курящих не было.

Лица, вошедшие в 1-ю группу, никаких жалоб не предъявляли, чувствовали себя хорошо и считали себя здоровыми. Поводом для их госпитализации было наличие «усиленного» легочного рисунка на флюорограммах грудной клетки, выявленного при профосмотре и расцененного как проявление неизвестного патологического процесса.

Среди 16 пациентов с ЭА заболевание протекало в виде двух форм. Выраженная форма, отмеченная у 3 больных, проявлялась сухим кашлем и одышкой, возникавшими во время или спустя 3—4 часа после экспозиции гидроаэрозоля никеля. Эти больные отмечали также чувство дискомфорта, проявлявшееся головной болью, раздражительностью, снижением аппетита, которое усиливалось к концу рабочей смены. Эти ощущения исчезали за пределами предприятия и никогда не отмечались в загородной зоне. У большей части — 13 больных ЭА — заболевание протекало в скрытой форме и проявлялось лишь дыхательным дискомфортом или ощущением нехватки воздуха, которые усиливались при залповых выбросах гидроаэрозоля никеля в воздух производственных помещений. Ни у одного из больных ЭА ни разу

** Данные о санитарно-гигиенической характеристике рабочих мест предоставлены Кольским филиалом НПО «Гигиена и профпатология».



Цитологический состав бронхоальвеолярной жидкости в группах 1—4.

не было отмечено озноба или повышения температуры. Данные аускультации патологии не выявили.

Клиническая характеристика больных ХБ и БА была типичной для этих заболеваний. Следует, однако, отметить, что возникновение приступов удушья у 4 больных БА произошло вскоре после их первого контакта с гидроаэрозолем никеля. Из анамнеза удалось выяснить, что обострение заболевания происходило после воздействия залповых выбросов этого поллютанта, что дает основание расценить БА как профессионально обусловленную.

Рентгенологическое исследование здоровых, как этого и следовало ожидать, никакой патологии не выявило. Среди 16 пациентов 2-й группы лишь у 2 было отмечено усиление легочного рисунка по интерстициальному типу. Бронхологическое исследование также не выявило признаков активного воспаления ни у одного из больных ЭА. Такая же картина была отмечена у 16 из 20 больных ХБ; у остальных 4 больных был выявлен катаральный эндобронхит с тенденцией к субатрофии слизистой бронхов. Катаральные изменения бронхов были обнаружены и у 1 больного БА.

Более информативным оказалось цитологическое исследование ЖБАЛ (рисунок). Среди условно здоровых в ЖБАЛ было отмечено преобладание АМ ($91,3 \pm 2,25\%$), а также наличие лимфоцитов ($8,3 \pm 2,18\%$). Среди больных ЭА в целом также было отмечено преобладание АМ. При этом нередко обнаруживались макрофаги, слабо воспринимавшие окраску и содержавшие вакуоли, что, по-видимому, свидетельствовало об их функциональной недостаточности. Среди больных ЭА были выявлены две классические разновидности альвеолита: нейтрофильный (5 больных — 2a группа) и лимфоцитарный (11 больных — 2b группа). Можно предположить, что у больных с высоким содержанием нейтрофилов в ЖБАЛ цитологическая картина свидетельствовала о латентно протекающем воспалительном процессе в бронхиальных ветвях малого калибра, не доступном для эндоскопической оценки. Практически для всех больных ХБ была типична выраженная лимфоцитарная реакция ($14,9 \pm 2,02\%$). В ЖБАЛ боль-

ных БА также был отмечен умеренный лимфоцитоз и встречались единичные эозинофилы.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов позволило установить лишь снижение уровня IgG у больных с нейтрофильным ЭА до $11,7 \pm 1,7$ г/л против $15,24 \pm 1,44$ г/л у условно здоровых. Среди этих же больных, как и среди больных с лимфоцитарным ЭА, были повышены уровни ЦИК, составившие соответственно $150,32 \pm 24,45\%$ и $129,52 \pm 21,6\%$ против $66,25 \pm 18,9\%$ у условно здоровых ($p < 0,05$).

В периферической крови общая популяция Т-лимфоцитов была снижена лишь у больных БА ($855,6 \pm 22,6$ кл/мкл против $1166,7 \pm 105,7$ кл/мкл у условно здоровых; $p < 0,05$). Тенденция к повышению процентного количества Т-активных лимфоцитов была отмечена во всех группах больных, однако статистически достоверное повышение их абсолютного числа было зарегистрировано только у больных БА ($36,8 \pm 6,6\%$ против $21,3 \pm 9,1\%$ у условно здоровых; $p < 0,05$). Повышение субпопуляции Т4-лимфоцитов (хелперов) до $63,1 \pm 9,4\%$ — $58,4 \pm 4,21\%$ сопровождалось снижением Т8-лимфоцитов (супрессоров) до $13,02 \pm 3,1$ — $11,32 \pm 5,4\%$. Поглотительная способность моноцитов крови была также повышена у всех обследованных больных. Наибольшая величина Фч моноцитов была среди больных с нейтрофильным ЭА ($55,5 \pm 4,66\%$ против $35,0 \pm 3,16\%$ у условно здоровых; $p < 0,01$). Поглотительная способность нейтрофилов была в норме, за исключением группы больных ХБ, у которых она была снижена.

В ЖБАЛ фагоцитарная активность АМ была повышена как среди больных, так и среди условно здоровых; максимальная величина Фч АМ была среди больных нейтрофильным ЭА ($73,4 \pm 4,13\%$). Число Т4-лимфоцитов в ЖБАЛ было в пределах нормы, а число Т8-лимфоцитов было повышено до $18,4$ — $16,3\%$.

Наиболее низкий фон антиоксидантов ($697,3 \pm 133,5$ мкмоль/л) был отмечен у больных с нейтрофильным ЭА (таблица). Среди них был зарегистрирован максимальный уровень ДК — начальных продуктов ПОЛ. Превышение нормального уровня ДК было отмечено не только среди больных ЭА, но и условно здоровых и больных ХБ и БА.

В ЖБАЛ больных ЭА, в отличие от других групп, было выявлено значительное повышение активности эластазы (до $3,85$ — $3,91$ ммоль·мг/мин) и коллагеназы (до $5,53$ — $6,35$ имп·мг/мин), что свидетельствовало о деструктивных процессах в легочной ткани даже на этапе скудных клинических проявлений заболевания.

Все 6 лиц, выделенных в 1-ю группу, при исследовании функции легких были признаны здоровыми, исследование механики дыхания и ДЛ у пациентов с ХБ и БА выявило ряд нарушений, типичных для этой категории больных, проявлявшихся наличием различной степени выраженности

Результаты биохимического исследования в группах ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных				
	1	2а	2б	3	4
Диеновые конъюгаты (условная норма 3,5—4,5 ммоль/л)	10,29±0,61*	13,66±1,45*	11,84±0,55*	10,19±3,84*	10,37±4,32*
Антиоксидантная активность (условная норма 1070±90 мкмоль/л)	955,8±214,7	697,3±133,5*	967,8±82,0	940,9±76,1	927,7±107,4

Примечание. Звездочка — статистически достоверное различие по сравнению с нормой при $p < 0,05$.

признаков эмфиземы легких. В группе больных ЭА у 1 пациента было зарегистрировано умеренное снижение ЖЕЛ. Показатели ДЛЗд были нормальными у всех больных ЭА и составили в среднем $89,46 \pm 4,45$ % должной величины. Что касается ДЛус, то здесь они были нормальными только у 7 пациентов, а у 8 они были снижены до 80 %, что и определило среднюю величину показателя в группе больных ЭА — $77,38 \pm 4,95$ % должной величины.

Известно, что одной из ведущих причин изменения структуры и функции биомембран при воздействии ряда токсических веществ и аэрозолей металлов является нарушение свободнорадикальных реакций ПОЛ [1]. Аэрозоли металлов способны влиять на стадию инициирования перекисных реакций и вызывать накопление перекисей в тканях, что является причиной возникновения расстройств иммунологических реакций. В нашем наблюдении уровни ДК были увеличены не только у больных с ЭА, ХБ и БА, но и у так называемых условно здоровых лиц, что может быть обусловлено реакцией организма на экзогенное токсическое влияние никеля.

Отмеченное среди больных ЭА повышение поглотительной способности моноцитов крови и АМ можно объяснить, с одной стороны, непосредственным токсическим влиянием никеля [10], а с другой — образованием в легочной ткани антигенов, что подтверждается высокими значениями ЦИК.

Таким образом, патогенез ЭА у рабочих производства никеля, по всей вероятности, представляет собой сложный иммунологический процесс, протекающий по III типу реакций, характеризующихся образованием иммунных комплексов [3]. Активация АМ, вызываемая поглощением иммунных комплексов, стимулирует выделение ими хемотаксических факторов для нейтрофилов [7]. В свою очередь нейтрофилы и АМ повышают синтез протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы, субстратом действия которых являются белки соединительной ткани каркаса легких [8, 10]. Изложенный патогенез иммунного ответа объясняет повышение поглотительной способности АМ, а также моноцитов и уровней ЦИК в периферической крови и в ЖБАЛ больных ЭА. Процессы деструкции легочной ткани у этих больных подтверждаются повышенным содержанием

эластазы и коллагеназы в ЖБАЛ, а также снижением ДЛус.

Таким образом, рабочие производства никеля подвергаются значительному риску возникновения профессионально обусловленного экзогенного альвеолита. Об этом свидетельствуют его обязательные и дополнительные диагностические критерии:

— наличие воздействия антигена (никеля и его солей);

— характерные респираторные и общие симптомы, проявляющиеся через 3—4 часа после экспозиции антигена;

— цитологические признаки альвеолита и типичные иммунологические и биохимические нарушения;

— снижение ДЛус.

Существенным диагностическим подспорьем могут служить ингаляционные провокационные тесты и данные чрезбронхиальной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова О. Г., Семенова Л. С., Губина Н. Б. и др. Исследование некоторых биохимических изменений, вызываемых токсическими веществами // Методы исследования в профпатологии / Под ред. О. Г. Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — С. 127—158.
2. Лапкин В. Э., Поляков В. М., Архангельская А. В., Гурвич С. М. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / Под ред. С. Е. Северина. — М.: Наука, 1981. — С. 75—95.
3. Походзей И. В. Значение нарушений иммунного гомеостаза в развитии бронхолегочных заболеваний // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — Т. 1. — С. 144—156.
4. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л. Л. Шика, Н. Н. Канаева. — М.: Медицина, 1980.
5. Суховская О. А., Телятникова Г. В., Маховенко Л. В. и др. Иммунореактивность при остром бронхите // Тер. арх. — 1988. — № 11. — С. 104—106.
6. Шмелев Е. И., Бумагина Т. К., Митерев Ю. Г. Феномен антигеноспецифической супрессии функциональной активности фагоцитов периферической крови больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология. — 1981. — № 3. — С. 61—64.
7. Campbell R. M., Poulter L. W., Tanassy G., Dubois R. M. Immunohistological analysis of lung tissue from patients with cryptogenic fibrosing alveolitis suggesting local expression of immune hypersensitivity // Thorax. — 1985. — Vol. 40, N 6. — P. 405—411.
8. Campbell R. M., Welgus H. G. Extracellular matrix injury during inflammation // Chest. — 1987. — Vol. 92, N 1. — P. 161—168.
9. Cawston T., Merhy G. Mammary collagenase // Meth.

- Enzymol.— 1981.— Vol. 80.— P. 711—722.
10. Crystal R. G., Bitterman P. B., Reunard S. T. Interstitial lung diseases of unknown cause. Diseases characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract // N. Engl. J. Med.— 1984.— N 10.— P. 154—156.
 11. Glavindi J. Antioxidant in clinical tissue // Acta Chem. Scand.— 1963.— Vol. 17.— P. 1635—1640.
 12. Hartung M. Atiologie, Pathogeness und Klinik der Hart metallfibrose der Lunge // Pneumonologie.— 1990.— Bd 44.— S. 49—54.
 13. Haskova V., Kaslik J., Matl J., Metejckowa M. Novy zpusob stanovleni circulycich imunokomplexu i lydsckych serceh // Cas. Lek. Ces.— 1977.— Vol. 116.— P. 436—437.
 14. Jondal M., Holm J., Wiszell K. Surface markers of human T- and B-lymphocytes. I: A large population of lymphocytes forming non immune rosetts with sheer red blood cells // J. Exp. Med.— 1972.— Vol. 136.— P. 207—226.
 15. Knape H. Pulmonaleallergische Berufserkrankungen // Atemwegs — Lungenk — 1988.— Bd 14, N 9.— S. 427—437.
 16. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunidiffusion // Immunochemistry.— 1965 — Vol. 2.— P. 235—254.
 17. Reinherz S. F. Separation of functional subsets of human T-cells by a monoclonal antibodies // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1979.— Vol. 176, N 8.— P. 4061—4065.
 18. Visser L., Blout E. K. The Use of P—Nitrophenyl—Alanitat as a Substrate for Elastase.— New York: Acad. Press, 1972.— P. 919—923.

Поступила 09.04.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-031.14-057

Г. П. Орлова, В. В. Поляков, Т. П. Сесь, А. В. Журавлев, Т. В. Котенко,
А. А. Бажанов, Е. В. Цюра

РИСК РАЗВИТИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE RISK OF THE DIFFUSE LUNG DISEASES DEVELOPMENT AMONG WORKERS OF INDUSTRIAL ENTERPRISES

G. P. Orlova, V. V. Poljakov, T. P. Ses, A. V. Djuravlev, T. V. Cotenko, A. A. Bajanov, E. V. Tsura

Summary

There were discovered 7 cases of diffuse lung diseases (DLD) (5 — pneumoconiosis, 2 — fibrosing alveolitis) among 60 workers (welding and metal-polishing workers) with chronic non-specific lung diseases (CNLD). Five cases of pneumoconiosis were also found among 16 welding workers who worked indoors. Other 11 welding workers and 9 of 15 patients with chronic bronchitis without roentgenographic signs of DLD had similar changes in bronchoalveolar lavage fluid in comparison with patients having DLD changes. It was recommended to consider the large number of lymphocytes in lavage fluid as an evidence of the risk of the DLD development. The large number of neutrophils, eosinophils, T-4⁺ cells, the fagocytic activity of alveolar macrophages, and the activity of natural killers in lavage fluid could testify about the onset of DLD.

Резюме

Было обнаружено 7 случаев диффузных легочных заболеваний (ДЛЗ) (5 — пневмокониоз, 2 — фиброзирующий альвеолит) среди 60 рабочих (сварщики и шлифовщики металла) с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). Пять случаев пневмокониоза были также найдены среди 16 рабочих-сварщиков, работающих в помещении. Другие 11 рабочих-сварщиков и 9 из 15 пациентов с хроническим бронхитом без рентгенографических признаков ДЛЗ имели подобные изменения в бронхоальвеолярной лаважной жидкости по сравнению с пациентами, имеющими ДЛЗ изменения. Было рекомендовано к рассмотрению большое количество лимфоцитов в лаважной жидкости как доказательство риска развития ДЛЗ. Большое количество нейтрофилов, эозинофилов, Т-4 клеток, фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и активности естественных подавителей в лаважной жидкости могли свидетельствовать относительно начала ДЛЗ.

Интенсификация производства, увеличение числа вредных производственных факторов и ненадежность методов защиты на рабочих местах приводят к росту профессионально обусловленной легочной патологии [1, 9]. В настоящее время профпатологи начинают наблюдать больных лишь на поздних стадиях патологического процесса,

когда имеются выраженные изменения на рентгенограммах и необратимые — в легочной ткани, что ухудшает прогноз заболевания. В связи с этим в профессиональной пульмонологии приобретает особое значение своевременная диагностика и обнаружение риска развития неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) и, в частности,