

Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий

И.А.Макаров, И.А.Потапова, Н.В.Мокеева

Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Информация об авторах

Макаров Игорь Аркадьевич — к. м. н., старший научный сотрудник терапевтического отделения клиники Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (961) 632-11-15; e-mail: recept@nniigr.ru

Потапова Ирина Александровна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории санитарной химии отдела гигиены Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 436-35-93; e-mail: yes-ia@mail.ru

Мокеева Наталия Александровна — к. м. н., заведующая лабораторным отделением Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 436-72-35; e-mail: recept@nniigr.ru

Резюме

Одной из основных причин преждевременной смерти пациентов с заболеваниями легких является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). **Цель.** Изучение последовательности и сроков возникновения воспалительного легочного процесса у рабочих пылевых профессий. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в динамике среди пациентов ($n = 485$) с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ) с диагнозами профессиональный хронический бронхит (ПХБ) и ХОБЛ. Собирался анамнез, изучались функция внешнего дыхания, комплекс биохимических показателей, микробиоценоз мокроты ($n = 375$). Также проанализированы истории болезни скончавшихся лиц с ПЗЛ ($n = 180$). **Результаты.** Показано, что первые признаки хронического легочного процесса у женщин возникали через $17,1 \pm 1,1$ года, у курящих мужчин — через $20,1 \pm 1,2$ года работы в неблагоприятных производственных условиях. Профессиональный характер заболевания устанавливался через 5–6 лет. У лиц с профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ_{проф.}) данный процесс протекал быстрее, что может быть объяснено генетической предрасположенностью. Формирование ХОБЛ_{проф.} происходило на практически неизменном бактериальном фоне, который ухудшался лишь при присоединении сахарного диабета. **Заключение.** Развитие ХОБЛ имеет ступенчатый характер — первые признаки хронического бронхита сначала перерождаются в ПХБ, а затем в случае генетической предрасположенности организма приобретают обструктивный характер. У женщин формирование заболевания фиксируется несколько раньше, чем у мужчин, что может быть связано с большей восприимчивостью женского организма к действию ингаляционных поллютантов. В $> 50\%$ случаев смерть пациентов с ПЗЛ наступает вследствие злокачественного новообразования в легком, при этом фиксируется более позднее его возникновение по сравнению с опухолями внелегочной локализации.

Ключевые слова: профессиональная легочная патология, динамика развития, продолжительность жизни больных.

Для цитирования: Макаров И.А., Потапова И.А., Мокеева Н.В. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 37–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40

Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust

Igor' A. Makarov, Irina A. Potapova, Nataliya A. Mokeeva

Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance: ul. Semashko 20, Nizhniy Novgorod, 60395, Russia

Author information

Igor' A. Makarov, Candidate in Medicine, Senior Researcher, Therapeutic Department, Clinical Division, Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (961) 632-11-15; e-mail: recept@nniigr.ru

Irina A. Potapova, Candidate in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Sanitary Chemistry, Hygiene Division, Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 436-35-93; e-mail: yes-ia@mail.ru

Nataliya A. Mokeeva, Candidate in Medicine, Head of Laboratory Division, Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 436-72-35; e-mail: recept@nniigr.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate staging and time of onset of pulmonary inflammation in workers exposed to dust. **Methods.** This prospective study involved patients ($n = 483$) with occupational chronic bronchitis (OCB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We analyzed medical history, lung function, blood biochemistry, and sputum culturing. Additionally, medical records of died patients ($n = 180$) with occupational lung disease were also analyzed. **Results.** First symptoms of chronic lung disease occurred after 17.1 ± 1.1 years of occupational hazard exposure in women and after 20.1 ± 1.2 years in smoking men. Occupational etiology of the disease was recognized 5–6 years later. Occupational COPD occurred earlier than OCB; this could be explained by genetic predisposition to this disease. Occupational COPD developed independently of respiratory infection excepting patients with concurrent diabetes mellitus. **Conclusion.** The clinical course of COPD is gradual with initial signs of OCB

followed by bronchial obstruction, probably, in genetically predisposed subjects. The disease occurred earlier in women than in men; this could be related to higher susceptibility of females to inhalational pollutants. The cause of death was lung malignancy in > 50% of patients with occupational lung diseases. Lung tumors were diagnosed significantly later compared to non-pulmonary tumors.

Key words: occupational lung disease, clinical course, life expectancy.

For citation: Makarov I.A., Potapova I.A., Mokeeva N.V. Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 37–40 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40

Одной из основных причин преждевременной смерти лиц с легочными заболеваниями в мире в настоящее время является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Факторами ее возникновения могут являться как продолжительная работа в условиях высокой производственной запыленности (40 % профессионально обусловленных заболеваний приходится на хроническую бронхолегочную патологию) [1], так и многолетнее интенсивное курение. И в том, и в другом случае для данной патологии характерно неуклонное прогрессирование и присоединение ряда ассоциированных заболеваний [2–5].

Целью настоящей работы явилось изучение последовательности и сроков возникновения воспалительного легочного процесса у рабочих пылевых профессий металлургической и машиностроительной промышленности.

Материалы и методы

При проведении исследования сформированы 2 группы: 1-ю составили лица с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ) ($n = 485$: 235 мужчин, 250 женщин), длительное время подвергавшихся воздействию кремнийсодержащей и металлической пыли. У пациентов собирался анамнез, исследовались функция внешнего дыхания и комплекс биохимических показателей. У 77,3 % лиц проводилось микробиологическое исследование мокроты. Забор мокроты осуществлялся в первые дни пребывания в клинике до начала антибактериальной терапии. Все образцы мокроты окрашивались по Граму с последующей бактериоскопией для оценки качества образца и определения морфотипа бактерий (*Streptococcus β-haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida spp.*). Образцы, удовлетворяющие критериям Мюррей-Вашингтон (< 10 эпителиальных клеток и < 25 лейкоцитов $\times 100$), исследовались на бактериальные культуры.

Для выявления аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: кровяной агар, шоколадный агар, энтерококк-агар, среду Эндо, агар Бэрда–Паркера. Для выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* использовалась универсальная среда Сабуро и хромогенная среда для грибов рода *Candida*. Идентификация аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводилась с применением общепринятых стандартных методов и коммерческих тест-систем: системы индикаторные бумажные (СИБ) (НПО «Микроген», Россия), а также пласти-

ны биохимические, дифференцирующие энтеробактерии по 20 признакам (ПБДЭ) и стафилококки по 17 признакам (ПБДС) (НПО «Диагностические системы», Россия), Ауксоколор *Bio-Rad* (Био-рад Лаборатория САС, Франция).

С целью изучения вопроса о продолжительности жизни лиц с ПЗЛ сформирована 2-я группа, в которую вошли скончавшиеся к моменту исследования пациенты ($n = 180$). Причина смерти установлена в 79,4 % случаев.

Полученные данные обработаны с помощью программы *Statistica 6.0* с применением традиционных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий величин использован критерий Стьюдента. Выборки считались достоверно различными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные 1-й группы разделены на 2 подгруппы – с профессиональным хроническим бронхитом (ПХБ) и профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ_{проф.}). Установлено, что первые признаки хронического легочного процесса (в виде кашля и одышки) у некурящих женщин с ПХБ возникали незначительно раньше, чем у мужчин этой подгруппы с длительным стажем курения ($p = 0,069$) (табл. 1). Диагноз ПХБ у женщин этой подгруппы также впервые устанавливался несколько раньше, чем у мужчин ($p = 0,287$; $p = 0,108$ относительно курящих и некурящих мужчин). Более стремительное развитие клинически выявляемых легочных нарушений у некурящих женщин по сравнению с курящими мужчинами подтверждают известный факт большей восприимчивости организма женщин к действию ингаляционных пневмотропных поллютантов [6].

В подгруппе с ХОБЛ признаки хронического воспалительного процесса у женщин возникали в одно время с некурящими мужчинами и незначительно раньше, чем у курящих мужчин ($p = 0,179$). При этом при сравнении 2 подгрупп у как у курящих, так и у некурящих мужчин с ХОБЛ признаки хронического воспаления были зафиксированы достоверно раньше, чем у таковых с диагнозом ПХБ ($p = 0,034$; $p = 0,014$ соответственно). По-видимому, это указывает на то, что в случае более слабой резистентности организма к воздействию повышенной производственной запыленности воспалительный легочный процесс последовательно приводит к развитию сначала ПХБ, а затем (приблизительно через 3,5 года) – к ХОБЛ, тогда как при более устойчивых защитных функциях организма формирования ХОБЛ не наблюдается. Следует отметить, что в выделенных под-

Таблица 1
Динамика развития легочного процесса у рабочих пылевых профессий; годы
Table 1
Lung disease development in patients exposed to dust

Группа	Длительность развития симптомов	Длительность развития ПХБ	Возраст развития ПХБ	Длительность развития ХОБЛ	Возраст развития ХОБЛ
ПХБ:					
женщины	17,1 ± 1,1 n = 41	23,6 ± 0,8 n = 40	50,0 ± 0,8 n = 65	–	–
мужчины (курящие)	20,1 ± 1,2 n = 36	25,0 ± 1,0 n = 46	51,8 ± 1,2 n = 46	–	–
мужчины (некурящие)	22,2 ± 2,3 n = 7	27,0 ± 1,9 n = 7	53,8 ± 1,8 n = 7	–	–
ХОБЛ:					
женщины	15,6 ± 1,1 n = 36	23,0 ± 1,2 n = 40	–	26,7 ± 0,9 n = 55	54,7* ± 1,3 n = 55
мужчины (курящие)	17,3* ± 0,7 n = 71	22,5 ± 1,0 n = 57	–	26,5 ± 0,7 n = 94	55,7* ± 0,9 n = 94
мужчины (некурящие)	15,9* ± 1,1 n = 11	18,7* ± 2,1 n = 8	–	25,7 ± 1,7 n = 14	53,9 ± 1,5 n = 14

Примечание: ПХБ – профессиональный хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – достоверное отличие лиц с ХОБЛ от таковых с ПХБ.

группах время развития клинических проявлений ПХБ также несколько отличается – у лиц с последующим возникновением ХОБЛ формирование признаков ПХБ наблюдается несколько быстрее ($p = 0,084$; $p = 0,012$ для курящих и некурящих мужчин соответственно). Данный факт хорошо согласуется с теорией генетической предрасположенности к развитию ХОБЛ: врожденные особенности функциональной активности организма определяют степень его устойчивости к воздействию повышенной производственной запыленности [7].

Поэтапное развитие патологического процесса обуславливает более поздний возраст диагностики ХОБЛ по сравнению с ПХБ у женщин и курящих мужчин ($p = 0,002$; $p = 0,012$ соответственно). При этом возраст формирования основного заболевания внутри каждой подгруппы не зависит от гендерной принадлежности – у лиц с ПХБ он составил около 51,9 года, у лиц с ХОБЛ – 54,8 года.

При изучении роли курения в развитии хронического легочного процесса, обусловленного профессиональной деятельностью, показано, что в подгруппе с ПХБ наблюдается некоторое недостоверное ускорение развития заболевания при многолетнем курении, однако в подгруппе с ХОБЛ такой тенденции не обнаружено.

Одним из важнейших факторов развития ХОБЛ служит микробиоценоз мокроты. Как следует из данных табл. 2, переход от ПХБ к ХОБЛ не сопровождается достоверным изменением микробного состава мокроты – обе эти стадии хронического легочного процесса протекают практически на одинаковом бактериальном фоне. Достоверное изменение микробиоценоза происходит лишь в случае присоединения к воспалительному процессу сахарного диабета (СД) – в этом случае в бронхах происходит достоверное увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов. Этот факт может служить

одним из доказательств того, что определяющим моментом перехода от ПХБ к ХОБЛ является не изменение бактериального содержания бронхов, а иные эндогенные нарушения, потенцирующие патологический эффект содержащихся в мокроте микроорганизмов.

У большинства обследованных мужчин наблюдался преимущественно бронхитический тип ХОБЛ, тогда как у женщин по сравнению с мужчинами отмечался более частый переход во вторичную бронхиальную астму (БА). Присоединение к ХОБЛ БА у женщин происходило в возрасте $54,7 \pm 1,0$ года, у мужчин – в $55,7 \pm 0,8$ года.

Еще одним фактором развития ХОБЛ_{проф.} является несвоевременная диагностика профессионального заболевания. В повседневной медицинской практике нередки случаи длительного наблюдения потенциальных лиц с ПЗЛ с диагнозами хронический бронхит или бронхит курильщика. Результатом подобной ошибки становится запоздалый первич-

Таблица 2
Микробиоценоз мокроты у больных
обследованных групп; %
Table 2
Sputum microflora in the patients, %

Морфотип бактерий	ПХБ	ХОБЛ	ХОБЛ + БА	ХОБЛ + СД
	n = 45	n = 163	n = 135	n = 79
<i>S. β-haemolyticus</i>	22,7	20,2	20,7	36,7
<i>S. aureus</i>	25,0	14,1	14,0	37,9
<i>Klebsiella spp.</i>	9,0	12,2	6,6	10,1
<i>P. aeruginosa</i>	6,8	4,9	3,7	8,8
<i>E. coli</i>	9,0	7,3	8,8	8,8
<i>Candida spp.</i>	36,3	42,3	42,9	53,1

Примечание: ПХБ – профессиональный хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет.

ный диагноз ХОБЛ_{проф.} (до 2014 г. – хронический обструктивный бронхит). При этом в случае диагноза хронический бронхит пациенту показана лишь медикаментозная терапия, обратный процесс течения заболевания в данном случае практически невозможен. В этом случае наблюдается быстрое прогрессирование патологического процесса, приводящее к инвалидизации больного.

Дальнейшее прогрессирование патологического легочного процесса протекает на фоне присоединения коморбидной сердечно-сосудистой и онкологической патологии. При изучении клинических карт скончавшихся пациентов (2-я группа) показано, что основными причинами смерти больных данной категории являлись сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Так, из скончавшихся лиц с ПЗЛ ($n = 143$) с установленной причиной смерти от онкологических заболеваний летальный исход определен у 52 (36,4 %), > 50 % которых скончались от рака легкого. У указанных пациентов отмечался также силикоз или пневмокониоз ($n = 17$), ХОБЛ ($n = 10$) и ПХБ ($n = 1$).

Следует отметить, что от рака легкого лица с ПЗЛ умирали позже, нежели от других злокачественных новообразований. Так, возраст умерших от внелегочных опухолей мужчин ($n = 17$) составил $62,6 \pm 1,7$ года, от рака легкого ($n = 23$) – $68,3 \pm 1,7$ года; женщин ($n = 9$: 4 – ПХБ и 5 – ХОБЛ) – $67,7 \pm 5,2$ и $83,3 \pm 3,2$ года соответственно. У женщин, в отличие от мужчин, эти показатели количественно значительно различались ($p = 0,032$), что, вероятно, связано с малочисленностью женских групп.

Заключение

По результатам проведенного исследования сформулированы следующие выводы:

- развитие ХОБЛ имеет ступенчатую динамику – первые признаки хронического бронхита сначала перерождаются в ПХБ, а затем, в случае генетической предрасположенности организма, приобретают обструктивный характер. При этом в случае последующего формирования ХОБЛ признаки хронического бронхита фиксируются достоверно раньше, чем при ПХБ;
- у женщин формирование заболевания фиксируется несколько раньше, чем у мужчин, что может быть связано с большей восприимчивостью женского организма к действию ингаляционных поллютантов;
- в процессе формирования ПЗЛ изменения микробиоценоза мокроты в большинстве случаев не наблюдается. Процесс протекает на стабильном бактериальном фоне. Исключением являются лишь лица с ассоциированным СД;
- у лиц с ПХБ наблюдается некоторое достоверное ускорение развития заболевания при многолетнем курении, однако в подгруппе с ХОБЛ такой тенденции не выявлено. Кроме того, не обнаружено достоверного гендерного различия в длительности развития заболевания;

- в > 50 % случаев смерть лиц с ПЗЛ наступает вследствие злокачественных новообразований в легком. Следует отметить, что по сравнению с опухолями внелегочной локализации фиксируется более позднее их возникновение.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Воинов А.Ю., Лобанов А.А. Эпидемиология хронических обструктивных заболеваний легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2003; (4): 23–25.
2. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2007; (2): 5–9.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; (2): 104–116.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2008; (2): 5–14.
5. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология. *Проблемы клинической медицины*. 2008; (2): 76–80.
6. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. *Пульмонология*. 2009; (2): 102–112.
7. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Бобров С.В. и др. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска. *Пульмонология*. 2012; (4): 78–84. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-78-84.

Поступила 02.06.16

References

1. Voinov A.Yu., Lobanov A.A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2003; (4): 23–25 (in Russian).
2. Shmelev E.I. Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidity. *Pul'monologiya*. 2007; (2): 5–9. (in Russian).
3. Avdeev SN. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease. *Pul'monologiya*. 2007; (2): 104–116 (in Russian).
4. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Pul'monologiya*. 2008; (2): 5–14 (in Russian).
5. Klester E.B. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2008; (2): 76–80 (in Russian).
6. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Chronic obstructive pulmonary disease in women. *Pul'monologiya*. 2009; (2): 102–112 (in Russian).
7. Shpagina L.A., Voevoda M.I., Bobrov S.V. et al. Clinical, functional and molecular features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with high occupational risk. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 78–84 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-78-84.

Received June 02, 2016