Редакционная колонка

Васильева Ольга Сергеевна
доктор мед. наук, зав. лабораторией
экологозависимых и профессиональных
легочных заболеваний
ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Уважаемые читатели!

Перед вами новый, четвертый, номер журнала "Пульмонология", большинство материалов которого посвящено вопросам профессиональных и экологозависимых заболеваний. Тематика выпуска выбрана не случайно. В современном мире очень острой является проблема высокой распространенности болезней респираторной системы, вызванных загрязнением воздушной среды промышленными поллютантами, продуктами сгорания дизельного топлива автотранспорта, пылью строительных объектов и землеройных работ.

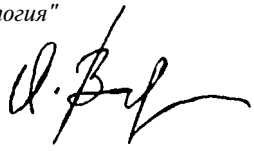
Химические агенты, биологически активные аэрозоли, канцерогенные вещества, присутствующие в зоне дыхания человека, становятся главной причиной ежегодного роста числа первичных случаев бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, диссеминированных процессов и рака легкого. По данным статистики отечественных и зарубежных исследователей, от 17 до 63 % всех зарегистрированных болезней органов дыхания развиваются под воздействием производственных аэрозолей и атмосферного загрязнения.

Анализ состояния здоровья работающего населения России свидетельствует о его значительном ухудшении за последние десятилетия. По данным Российского национального центра медицины труда, уровень заболеваемости и смертности работников от воздействия неблагоприятных и вредных производственных факторов в 2,5–4 раза превышает аналогичные показатели в развитых странах мира и в 1,5 раза – в развивающихся. Более 20 % работников, признанных инвалидами в силу легочных заболеваний, утратили трудоспособность в возрасте 45–50 лет.

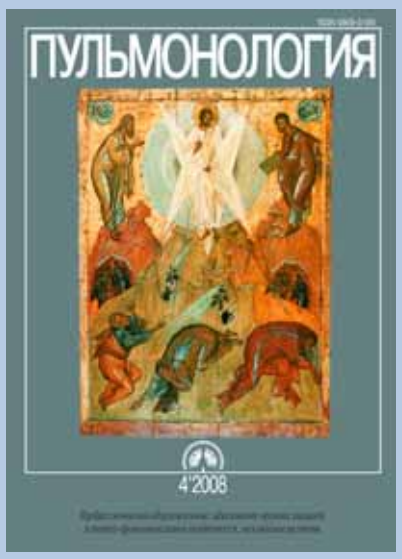
Сложившаяся в стране ситуация создает реальную угрозу дефицита рабочей силы и экономического ущерба.

В этот выпуск вошли оригинальные исследования, лекции, клинические примеры, представленные ведущими профпатологами и пульмонологами. В большинстве из них раскрываются особенности развития и сложности в распознавании профессиональной патологии легких, предложены новые диагностические приемы и пути реабилитации больных. Этот номер, несомненно, привлечет внимание не только узкого круга профпатологов, но и специалистов в области пульмонологии и общей терапевтической практики.

Член редколлегии журнала "Пульмонология"



О.С.Васильева



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

На обложке
Преображение. Феофан Грек. Ок. 1403

Праздник православной церкви, относимый к числу двунадесятых, отмечается 6 (19) августа. Установлен в честь Преображения Иисуса Христа.
Христос показал трем своим ближайшим ученикам, Петру, Иакову, Иоанну, свою Божественную славу, чтобы поддержать в них веру, когда они увидят Его страдающим. Для этого Он поднялся с ними на гору Фавор, где и предстал перед ними в ослепительно белых одеждах, окруженный сиянием, нестерпимым для человеческих глаз. По сторонам Христа ученики увидели ветхозаветных пророков Моисея и Илью и услышали голос: "Сей есть Сын Мой Возлюбленный; Его слушайте". Потрясенные и ослепленные, ученики упали на землю. Кроме момента Преображения на иконах часто помещали сцены восхождения на гору и спуска с нее.
Мастером публикуемой иконы по традиции считается Феофан Грек. Знаменитый иконописец работал в Константинополе, затем перебрался в Россию. Расписывал церкви в Великом Новгороде, Москве, Нижнем Новгороде. Авторство Феофана Грека документально подтверждено лишь в двух случаях: ему принадлежат росписи церкви Спаса Преображения на Ильине улице в Великом Новгороде 1378 года и часть иконостаса Благовещенского собора Московского Кремля 1405 года.
Икона Преображения была написана для Спасо-Преображенского собора в Переяславле Залесском и стилистически очень близка к работам Феофана Грека. Сумрачный колорит озаряется всполохами света, который не освещает, а как-то пронизывает изображенные тела и предметы.
Мастер передает грандиозность события: божество явилось смертным в своем подлинном обличии и повергло их в смятение и ужас. Человеку не дано постичь величие Бога. Для общения с людьми Бог принял человеческий облик, таким Он изображен в маленьких сценках восхождения на гору Фавор и спуска обратно. Здесь фигурки Христа отличаются от изображений учеников только наличием нимба.
Если рассмотреть эти сценки внимательнее, можно заметить различие в поведении апостолов до Преображения и после. На гору они поднимаются гуськом друг за другом, стараясь не отстать от Христа, а на обратном пути они сбились в кучу, выглядят испуганными.
Как и всякое подлинное произведение искусства, эта икона производит не только моментальное сильное впечатление, но и предполагает вдумчивое вглядывание.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А.
Особенности диагностики и лечения рака легкого 5

Оригинальные исследования

Чикина С.Ю., Мещерякова Н.Н., Черняк А.В., Белевский А.С., Чучалин А.Г.
Влияние физической реабилитации на переносимость физической нагрузки у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с хронической бронхолегочной патологией 19

Иванова Л.А., Горизонтова М.Н., Стаценко Ю.В., Бабенко И.В., Вологжанина Г.М., Крупенина О.В.
Комплексные лабораторные исследования при профессиональных заболеваниях органов дыхания 26

Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., Косов А.И.
Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита 31

Васильева О.С., Кравченко Е.С., Лебедин Ю.С., Кулемина Е.А.
Условия труда и развитие легочной патологии у работников мясокомбината . .36

Визель И.Ю., Шмелев Е.И. , Визель А.А.
Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения 41

Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т.
Аэрозоли конденсации оксидов низкоцитотоксичных металлов как этиологический фактор профессиональных кардиомиопатий 47

Лобанов А.А., Кочкин Р.А., Андронов С.В.
Профилактика обострений ХОБЛ с помощью ингаляций микрочастиц металлического серебра у рабочих промышленных предприятий Ямала 52

Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И.
Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей 56

Мокина Н.А., Агеева В.А., Капишников П.А.
Пути оптимизации диагностических подходов при хронической обструктивной болезни легких профессиональной природы 62

Демко И.В., Толкушин А.Г., Козлов С.Н., Чучалин А.Г.
Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения 67

Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б.
Профессиональная бронхолегочная патология, развившаяся под воздействием хризотилового асбеста 73

Разумов В.В., Шацких Н.А., Задорожная М.П.
Пылевая патология органов дыхания и легочная гипертония 77

Соркина Н.С., Кузьмина Л.П., Дуева Л.А., Бурмистрова Т.Б., Стасенкова Т.Ю., Стесикова В.А., Румянцева О.И., Комарова С.Г., Хабусова Л.В., Безрукавникова Л.М.
Патоморфоз заболеваний бронхолегочной системы у работающих в контакте с аэрозолями цветных металлов 81

Сорока Н.Д., Гомозова С.П., Ильина И.В., Кречмар Е.А., Антонова Е.А., Власова Т.Г., Бердышева С.М., Киселева О.М.
Эффективность и безопасность клинического применения сухого экстракта листьев плюща в лечении заболеваний органов дыхания у детей 86

Обзоры

Величковский Б.Т.
Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли 93

Лазарева Н.Б., Карлов А.И., Архипов В.В.
Существует ли альтернатива применению высоких доз ингаляционных ГКС для достижения контроля над бронхиальной астмой? 102

Лекции

Кузьмина Л.П.
Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии 107

Лощилов Ю.А.
Особенности формирования гипертензии в малом круге кровообращения при пневмокониозах 111

Заметки из практики

Любченко П.Н., Широкова Е.Б., Гуревич Л.Е., Кабанова Т.Г.
Осложнение силикотуберкулеза амилоидозом внутренних органов 113

Васильева О.С., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Кулемина Е.А.
Гиперчувствительный пневмонит, вызванный воздействием металлов-аллергенов 116

Любченко П.Н., Стоцкая Т.В., Кузьмичев В.А., Кабанова Т.Г., Ершова К.И.
Значение видеоторакоскопии в диагностике сложных случаев профессиональных болезней легких 119

ВласоваА.В., Ильина Н.А., Попов С.Д., Чуприн А.Г.
Нетипичная локализация нейробластомы средостения у ребенка раннего возраста 123

Юбилейные даты

Николай Федотович Измеров. К 80-летию со дня рождения 126

Новости ERS 128

Contents

Editorial

Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Sedykh S.A.
Character features of diagnosis and treatment of lung carcinoma 5

Original studies

Chikina S.Yu., Meshcheryakova N.N., Chernyak A.V., Belevsky A.S., Chuchalin A.G.
Effect of physical rehabilitation on exercise tolerance in Chernobyl clean-up workers with chronic respiratory pathology 19

Ivanova L.A., Gorizontova M.N., Statsenko Yu.V., Babenko I.V., Vologzhanina G.M., Krupenina O.V.
Complex laboratory investigations in occupational respiratory diseases 26

Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Babanov S.A., Kosov A.I.
Clinical and immunological features of occupational bronchitis 31

Vasilieva O.S., Kravchenko E.S., Lebedin Yu.S., Kulemina E.A.
Work conditions and development of respiratory pathology in meat processing factory workers 36

Visel I.Yu., Shmelev E.I., Visel A.A.
Evaluation of patients with chronic bronchitis and COPD during 7-year follow-up . .41

Voznesensky N.K., Velichkovsky B.T.
Aerosols of low cytotoxic metal oxide condensates as an etiological factor of occupational cardiomyopathy 47

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор

Н.А.Дидковский — зам. главного редактора

Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев, М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников, М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань), Визель А.А. (Казань), Кириллов М.М. (Саратов), Лещенко И.В. (Екатеринбург), Луценко М.Т. (Благовещенск), Мавраев Д.Э. (Махачкала), Путов Н.В. (Санкт-Петербург), Сидорова Л.Д. (Новосибирск), Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург), Суханова Г.И. (Владивосток), Трубников Г.В. (Барнаул), Усенко Ю.Д. (Киев), Шойхет Я.Н. (Барнаул), Voisin C. (Франция), Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

Представительство компании Boehringer Ingelheim Pharma GmbH (Австрия) в г. Москве

ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг" (Россия)

Представительство компании AstraZeneca UK Ltd. (Великобритания) в г. Москве

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32
НИИ пульмонологии Росздрава,
редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http:// www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал "Пульмонология" внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.
http://vak.ed.gov.ru

Ответственный редактор О.В.Дергачева
Научный редактор С.Н.Авдеев
Корректор Н.В.Сухова
Перевод С.Ю.Чикина
Компьютерная верстка В.И.Рохлин
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 04.09.2008. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 976
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"

© Пульмонология, 2008

Lobanov A.A., Kochkin R.A., Andronov S.V.
Prevention of exacerbations of COPD using inhaled silver micro-particles in industrial workers in Jamal 52

Kosarev V.V., Zhestkov A.V., Babanov S.A., Kosov A.I.
Clinical and functional features of occupational lung disorders caused by exposure of low-fibrogenic industrial aerosols 56

Mokina N.A., Ageeva V.A., Kapishnikov P.A.
Paths to improve diagnostic approach in chronic obstructive pulmonary disease with occupational etiology 62

Demko I.V., Tolkushin A.G., Kozlov S.N., Chuchalin A.G.
Pharmacoeconomic analysis of maintenance treatment in bronchial asthma 67

Plyukhin A.E., Burmistrova T.B.
Occupational bronchopulmonary pathology cause by exposure of chrysotile asbestos 73

Razumov V.V., Shatskikh N.A., Zadorozhnaya M.P.
Dust related respiratory pathology and pulmonary hypertension 77

Sorkina N.S., Kuzmina L.P., Dueva L.A., Burmistrova T.B., Stasenkova T.Yu., Stesikova V.A., Rumyantseva O.I., Komarova S.G., Khabusova L.V., Bezrukavnikova L.M.
Pathomorphology of bronchopulmonary diseases in workers exposed to colored metal aerosols 81

Soroka N.D., Gomozova S.P., Ilyina I.V., Krechmar E.A., Antonova E.A., Vlasova T.G., Berdysheva S.M., Kiseleva O.M.
Efficacy and safety of dry extract of ivy leaves in therapy of respiratory diseases in children 86

Reviews

Velichkovsky B.T.
Pathogenic classification of occupational respiratory diseases caused by exposure of fibrogenic dust 93

Lazareva N.B., Karlov A.I., Arkhipov V.V.
Is there the alternative for high-dose inhaled corticosteroids to achieve asthma control? 102

Kuzmina L.P.
Biochemical and molecular mechanisms of occurrence of occupational bronchopulmonary pathology 107

Loshchilov Yu.A.
Some features of occurrence of pulmonary hypertension in pneumoconiosis 111

Practical notes

Lyubchenko P.N., Shirokova E.B., Gurevich L.E., Kabanova T.G.
Visceral amyloidosis as a complication of silicotuberculosis 113

Vasilieva O.S., Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Kulemina E.A.
Hypersensitive pneumonitis caused by exposure of metal allergens 116

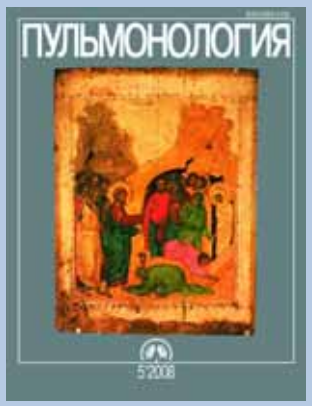
Lyubchenko P.N., Stotskaya T.V., Kuzmichev V.A., Kabanova T.G., Ershova K.I.
Videothoracoscopy for detection of difficult cases of occupational lung pathology 119

Vlasova A.V., Ilyina N.A., Popov S.D., Chuprin A.G.
Atypical localization of mediastinal neuroblastoma in an infant 123

Anniversaries

Nikolay F. Izmerov. To the 80th birthday 126

ERS news 128



Читайте в следующем номере:

Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности
Самсонова М.В.

Современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых: клинические рекомендации (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества)
Синопальников А.И., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г.

А.Х.Трахтенберг, К.И.Колбанов, С.А.Седых

Особенности диагностики и лечения рака легкого

ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Росмедтехнологий", Москва

A.Kh.Trakhtenberg, K.I.Kolbanov, S.A.Sedykh

Character features of diagnosis and treatment of lung carcinoma

Рак легкого – наиболее распространенное в мире злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения увеличилась в несколько раз. Особенно выражен ее рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак легкого занимает 1-е место [1].

В России распространенность рака легкого за последние 20 лет выросла более чем в 2 раза. Ежегодно рак легкого диагностируют у > 57 тыс. пациентов; на эту патологию приходится 12 % в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями [2]. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины.

Ни одно из широко распространенных онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем жизни, как рак легкого. Канцерогенное действие на легочную ткань оказывают многие химические вещества: полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав продуктов термической обработки угля и нефти (смолы, коксы, газы и др.), ряд простых органических веществ (хлорметиловые эфиры, винилхлорид и др.), некоторые металлы и их соединения (мышьяк, хром, кадмий) [3].

Существенное загрязнение окружающей воздушной среды канцерогенами вызывают двигатели внутреннего сгорания и промышленные выбросы в атмосферу. Особенно много бензпирена образуется при форсированной работе двигателей, при разгоне и торможении автотранспорта, при взлете и посадке реактивных лайнеров. Следует упомянуть и о производственных вредностях. Еще в начале XX века было установлено, что высокая заболеваемость раком легкого у шахтеров Саксонии связано с высоким содержанием радиоактивных примесей в руде. Влияние ионизирующей радиации доказано при обследовании шахтеров урановых рудников в США.

Повышен уровень заболеваемости раком легкого у рабочих сталелитейной, деревообрабатывающей, металлургической промышленности, керамического астбесто-цементного и фосфатного производства, у лиц, контактирующих с соединениями хрома, подвергающихся воздействию каменной пыли, занятых в никелевой и алюминиевой промышленности, у шоферов [4]. Между тем промышленное загрязнение и профессиональные вредности не играли бы столь большой роли в росте заболеваемости, если бы не сочетались с крайне вредной привычкой – курением [5]. Курящие шахтеры в урановых рудниках, как и курящие рабочие асбестовой промышленности, заболевают раком легкого гораздо чаще, чем некурящие. Рост заболеваемости раком легкого во всех странах находится в прямой зависимости от роста потребления сигарет и числа курящих. Однако около 10 % больных раком легкого в США никогда не курили [6]. До сих пор не изучены причины, влияющие на возникновение различных подтипов рака легкого. Наибольшую частоту встречаемости аденокарциномы отмечают у некурящих женщин [7, 8]. Совокупные неблагоприятные воздействия внешних факторов, наследственная предрасположенность играют важную роль в развитии фоновых предраковых изменений и патогенезе рака легкого [9, 10].

Среди типичных клинико-анатомических форм рака легкого различают центральный, возникающий в крупных бронхах (главном, промежуточном, долевом, сегментарном и субсегментарном), и периферический, исходящий из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме легкого.

При центральном раке по направлению роста выделяют: экзофитный (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразно-перибронхиальным

ростом опухоли вокруг бронхов. На практике чаще наблюдается смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

При периферическом раке различают узловую округлую опухоль, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста. При диаметре опухоли более 5 см за счет недостаточного кровоснабжения всего ее массива может наблюдаться некроз и распад в центре узла с образованием полости. Ее внутренняя поверхность бугристая, стенки имеют различную толщину, а полость редко имеет связь с просветом бронха. Данная форма периферического рака получила название полостной. При неоторых морфологических формах злокачественных опухолей легкого (бронхиолоальвеолярный рак (подтип аденокарциномы), лимфома легкого и др.) изменения на рентгенограммах имеют вид пневмониеподобного инфильтрата.

Множественное метастатическое поражение средостенных лимфатических узлов без установленной локализации первичной опухоли в легком принято считать медиастинальной формой рака легкого. Данная клинико-анатомическая форма наблюдается чаще при мелкоклеточном раке. В связи с развитием высокоинформативных методик рентгенологического, бронхологического и ультразвукового исследований (УЗИ), позволяющих выявить первичный очаг в легком, подобный диагноз встречается крайне редко.

В случае выявления множественных узловых, преимущественно просовидных (до 5 мм) морфологически верифицированных образований в легком и при отсутствии опухолевой патологии в других органах правомочен диагноз диссеминированной формы рака легкого. Из практических соображений и для удобства статистической обработки сведений онкологического регистра целесообразно в случае исключения центрального рака считать наибольший опухолевый узел в легком первичным очагом, а остальные – множественными метастазами в легочной ткани.

Согласно Международной гистологической классификации злокачественных опухолей легкого выделяют различные варианты эпителиальных новообразований: плоскоклеточный (эпидермоидный), железистый (аденогенный), крупноклеточный, аденокистозный, мукоэпидермоидный, мелкоклеточный рак. Возможно существование диморфных опухолей (железисто-плоскоклеточный рак и т. д.).

С клинической точки зрения типы рака легкого различают по темпу роста и прогнозу. Медленнее всего развивается дифференцированный плоскоклеточный или железистый рак, быстрее – недифференцированный (мелкоклеточный, крупноклеточный). В большинстве научных публикаций встречается термин "немелкоклеточный рак" (НМРЛ), объединяющий все варианты рака легкого, кроме мелкоклеточного. Это наиболее неблагоприятная недифференцированная форма, характеризующаяся бурным развитием, быстрым и обильным лимфогенным, а также ранним гематогенным метастазированием. Отдельно выделяют карциноид легкого – редкую злокачественную нейроэндокринную опухоль.

Таблица
Группировка рака легкого по стадиям согласно Международной классификации по системе TNM (2002 г.)

Стадия	Первичная опухоль – T	Регионарные лимфатические узлы – N	Отдаленные метастазы – M
0	T ins	N 0	M 0
IA	T 1	N 0	M 0
IB	T 2	N 0	M 0
IIA	T 1	N 1	M 0
IIB	T 2	N 1	M 0
	T 3	N 0	M 0
IIIA	T 1-2	N 2	M 0
	T 3	N 1-2	M 0
IIIB	T любое	N 3	M 0
	T 4	N любое	M 0
IV	T любое	N любое	M1

С целью систематизации распространенности опухолевого процесса используют общепринятую Международную классификацию рака легкого по системе TNM [11]. В этой аббревиатуре T характеризует размер или локализацию первичной опухоли, N – состояние регионарных лимфатических узлов, M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Сочетание данных символов позволяет определить стадию распространенности опухолевого процесса (таблица).

Основным методом раннего активного выявления рака легкого в нашей стране долгие годы являлась профилактическая флюорография, эффективность которой при центральной форме болезни низка, позволяя лишь заподозрить бессимптомную, но уже распространенную стадию заболевания. Проведение же рентгенологического исследования только в одной (прямой) проекции снижает ценность метода в диагностике периферических округлых теней в легком, особенно при локализации в нижних долях за тенью сердца и куполом диафрагмы. Многочисленные исследования по изучению эффективности рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты с целью выявления ранних форм рака легкого в США не выявили желаемых скрининговых высоких показателей [12, 13].

Современные программы, направленные на обнаружение клинически не проявляемых опухолей легкого, основаны на использовании низкодозной спиральной компьютерной томографии (КТ). Данный метод диагностики по эффективности превосходит рентгенографию легких в 4 раза [13, 14]. У 85 % пациентов выявленный при профилактической КТ рак легкого относится к 1-й клинической стадии заболевания, а проведенное хирургическое лечение в сроки до 1 месяца после установления диагноза позволяет добиться 92%-ной 5-летней выживаемости [15].

Клиническая симптоматика рака легкого зависит от клинико-анатомической формы, типа роста, локализации, размеров, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани.

При центральном раке легкого в самом начале развития опухоли в бронхе у 80–90 % больных реф-

лекторно возникает сухой, временами надсадный кашель. Позднее, с нарастанием обтурации бронха, он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Следует отметить, что у многих курильщиков кашель постоянный, особенно по утрам, нередко с мокротой. Изменение характера кашля у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, появление кровохарканья повышает онкологический риск.

Кровохарканье, наблюдаемое у половины пациентов, проявляется в виде прожилок алой крови в мокроте; реже мокрота диффузно окрашена. На поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид "малинового желе". Одышка, наблюдаемая в 30–40 % случаев, выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха. Боль в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плащевой зоне легкого, особенно при прорастании висцеральной плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом легкого с признаками обтурационного пневмонита.

Однако вышеперечисленные симптомы и синдромы не патогномоничны и могут иметь место при неопухолевой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка – при хронических обструктивных заболеваниях легких, боли в грудной клетке – при воспалительных плевритах, радикулитах, межреберной невралгии, кашель – при вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких, симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Периферический рак легкого долгое время протекает без клинических симптомов, и, как правило, его обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются лишь тогда, когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает бронхи. Наиболее характерными признаками периферического рака легкого являются боль в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от центрального рака, не являются ранними. На более поздних стадиях заболевания клиническая симптоматика не отличается от протекания центрального рака легкого. При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

Нередко, независимо от клинико-анатомической формы рака легкого, пациенты предъявляют жалобы на осиплость голоса, что может быть связано с парезом гортани на фоне сдавления или прямого прорастания возвратного нерва метастатическими лимфатическими узлами средостения.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке легкого второстепенное значение, особенно на ранних стадиях. На позднем этапе клиническая картина центрального рака сопровождается симптомами его распространения за пределы пораженного легкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазов в отдаленных органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях методы физикального исследования в диагностике распространенности рака легкого могут сыграть ведущую роль, заменив более сложные методики исследования.

У 10 % пациентов выявляют паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) [9, 16, 17]. Рак легкого может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями [18, 19]. Нередко у больных со злокачественной опухолью легкого диагностируют остеоартропатию (синдром Мари–Бамбергера), выражающуюся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей ("барабанные палочки").

Пальпация позволяет выявить увеличение печени и периферических лимфатических узлов. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов нижней трети шеи, надключичной, подмышечной групп или иных образований в мягких тканях различных зон тела необходима пункция с целью получения тонкоигольного биоптата (аспирата) для морфологического исследования.

Перкуссия помогает определить ателектаз легкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости. Аускультация, один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера), имеет определенное значение при оценке динамики развития рака легкого и осложнений.

При подозрении на рак легкого, помимо тщательного анализа особенностей течения заболевания и патогенетического подхода к основным клиническим симптомам, решающая роль принадлежит специальным методам исследования. Основными задачами обязательных и дополнительных методов обследования являются установление клинико-анатомической формы заболевания, стадии опухолевого процесса по системе TNM, определение гистологической структуры новообразования, оценка фунциональных возможностей жизненно важных органов и систем. Полученные данные позволяют выработать адекватную лечебную тактику, предопределить прогноз лечения.

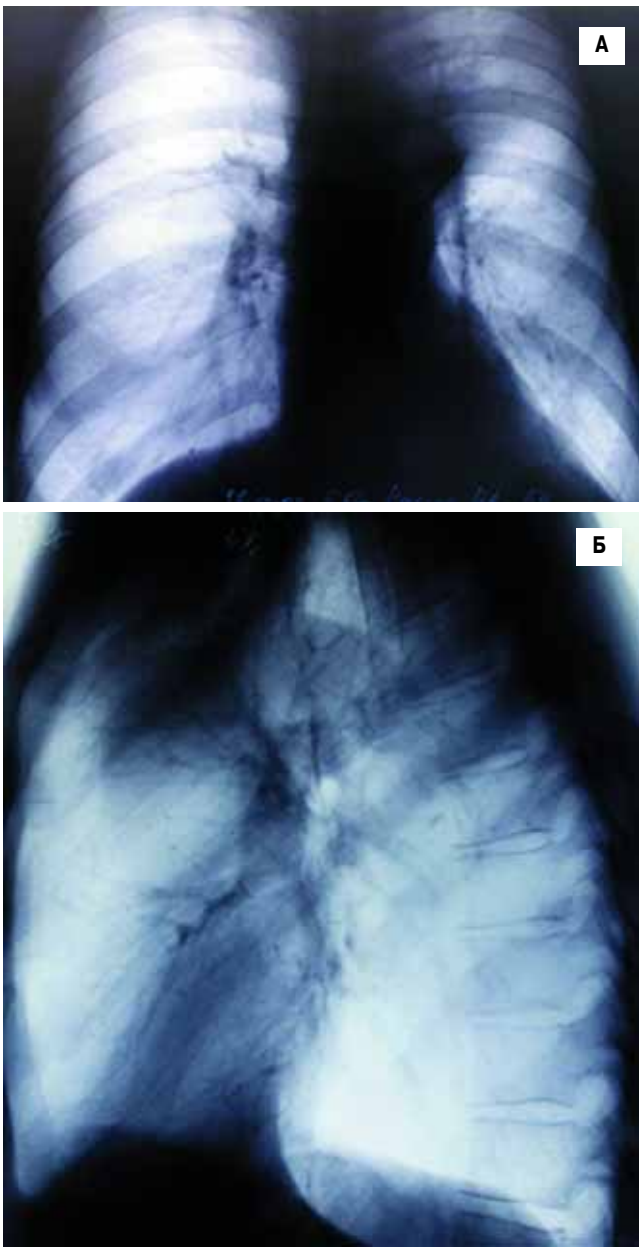


Рис. 1. Центральный рак верхней доли левого легкого (ателектаз переднего сегмента). Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального рака легкого имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная гиперинфляция, гиповентиляция, ателектаз, отчетливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях (рис. 1). Эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь по достижении им определенных размеров при сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляется семиотика нарушения бронхиальной проходимости. Томография, особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяженность поражения), характере и степени распространения опухоли на легочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). Поэтому у всех больных с заболеваниями легких томография является неотъемлемой частью рентгенологического исследования, позволяющей обнаружить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха(ов) и оценить состояние проксимального бронха.

Рентгенологическая диагностика периферического рака легкого сложна вследствие схожести его рентгенологических симптомов с проявлениями многих заболеваний. У абсолютного большинства пациентов ее начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространенное мнение о преимущественно шаровидной

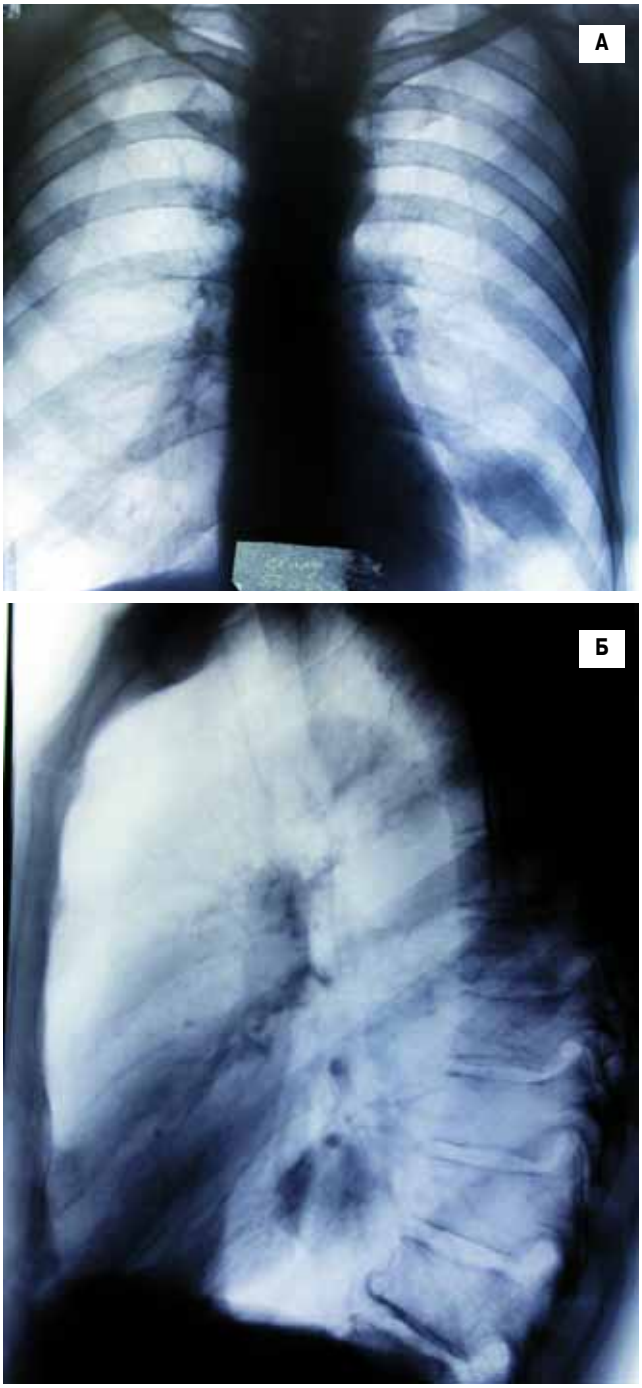


Рис. 2. Периферический рак нижней доли левого легкого. Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

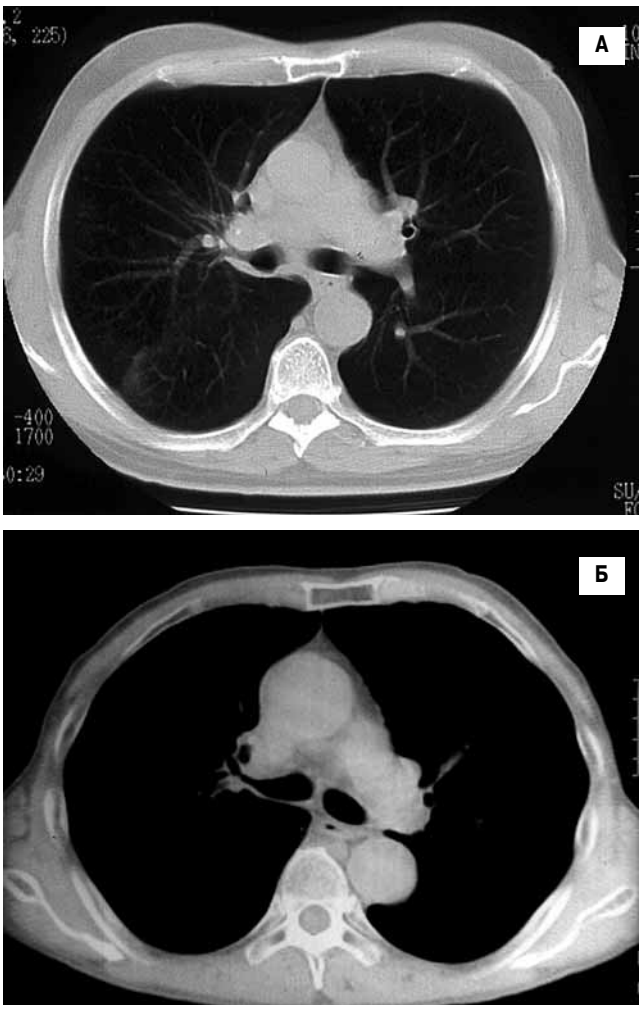


Рис. 3. Комьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном (А) и мягкотканном (Б) окне. А – центральный перибронхиальный рак верхней доли правого легкого с переходом на главный бронх. Б – центральный перибронхиально-узловой рак верхней доли правого легкого на уровне деления сегментарных бронхов

форме периферического рака легкого относится к опухолям, диаметр которых превышает 3-4 см (рис. 2). Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в легочной паренхиме с неодинаковыми по протяженности сторонами, напоминая звездчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечеткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости – т. н. *corona maligna*. Полициклличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обусловливает быстрый рост и высокие инвазивные свойства таких опухолей.

На сегодняшний день подтверждается превосходство КТ органов грудной клетки над рутинным рентгенологическим исследованием в первичной и уточняющей диагностике рака легкого. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющей на ранних этапах выявить семиотические признаки злокачественности [20, 21]. Современные возможности КТ дают возможность не только диагностировать центральный рак до появления симптомов нарушения вентиляции легочной ткани, но выявлять начальные его формы, включая перибронхиально растущие опухоли (рис. 3). Информативность КТ в первичной диагностике центрального рака легкого сопоставима с таковой при фибробронхоскопии, превышая последнюю при перибронхиальном росте опухоли [22].

КТ семиотика периферического рака легкого до 3 см в диаметре при стандартной методике исследования многообразна: образование шаровидной (59,7 %) или овоидной (32,3 %) формы со спикулообразными (45,2 %) либо мелкобугристыми (30,6 %) контурами преимущественно однородной структуры (75,8 %). Симптом "лимфогенной дорожки" к корню или плевре (рис. 4), чаще характерный для рака легкого, определяется не во всех наблюдениях (19,4 и 30,5 % соответственно). Реакцию висцеральной плевры над периферичесим узлом – "пупковидное втяжение плевры" (рис. 5), являющееся относительным симптомом первичного рака легкого, обнаруживают лишь у 30 % больных. По мере увеличения размеров опухоли (> 3 см) чаще диагностируют

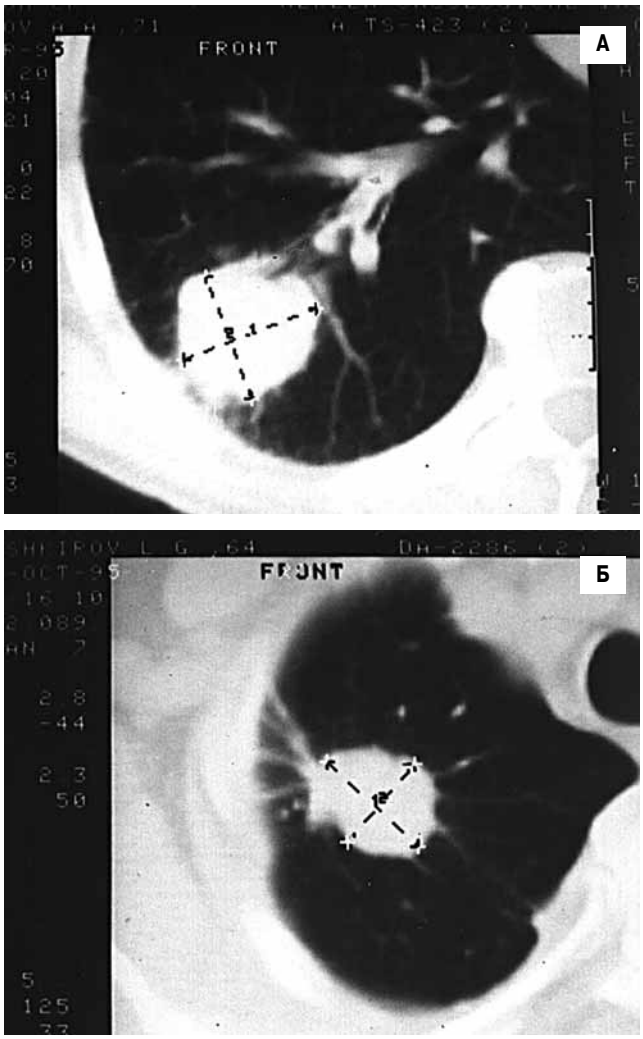


Рис. 4. Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном окне (правый гемиторакс). А – периферический рак нижней доли правого легкого, лимфогенная дорожка к корню легкого. Б – периферический рак верхней доли правого легкого, лимфогенная дорожка к плевре

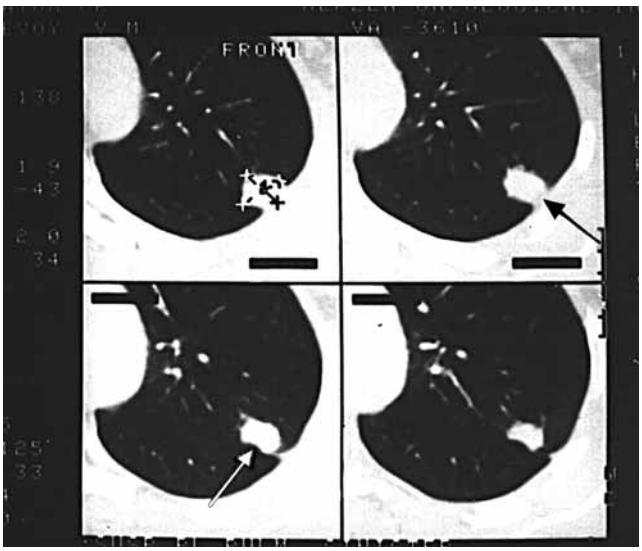


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном окне (левый гемиторакс). Периферический рак верхней доли левого легкого с реакций висцеральной плевры в виде пупковидного втяжения

Рис. 7. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне (правый гемиторакс). Периферический бронхиолоальвеолярный рак верхней доли правого легкого. Симптом воздушной бронхограммы на фоне опухолевого узла

неправильно округлую (68,7 %) или многоузловую (18,7 %) форму новообразования, преобладают крупнобугристые очертания (24,2 %) и неоднородность структуры (94,5 %) за счет участков некроза или распада (рис. 6) [23].

Дополнительные методики обработки цифрового изображения с определением характера кровоснабжения опухолевого узла, построение графиков дисперсий его плотности позволяют на сегодняшний день выявить дополнительные семиотические признаки, характерные для злокачественного процесса, сужая тем самым дифференциально-диагностический ряд болезней [24].

Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма периферического рака легкого, особенно бронхиолоальвеолярного (рис. 7). При этой гистологической форме рака определяется малоинтенсивная тень, на фоне которой прослеживается симптом воздушной бронхограммы. При "полостной" форме периферического рака на комьютерных томограммах обнаруживают

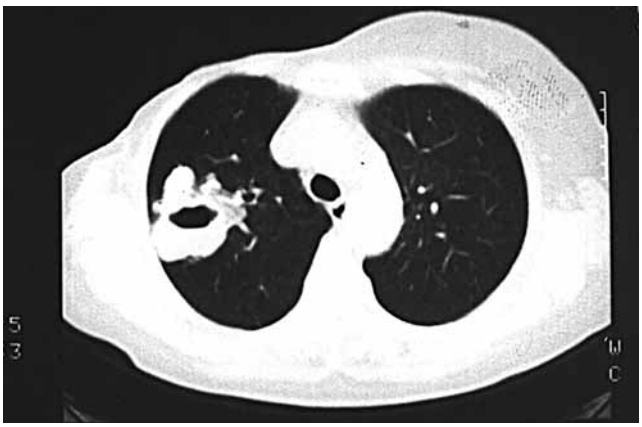


Рис. 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне. Периферический рак верхней доли правого легкого. Распад в опухолевом узле. Состояние после правосторонней мастэктомии

узел в легочной ткани с просветлением в центре; внутренняя поверхность стенок полости обычно шероховатая, бугристая (рис. 8).

Неоспорима значимость КТ в выявлении дополнительных мелких очагов (метастазов) в легочной ткани и визуальной оценке состояния внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов, их взаимосвязи с соседними органами и структурами средостения. Однако наличие увеличенных (> 1 см) лимфатических узлов не всегда дает возможность констатировать метастатическое их поражение [25, 26].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки не имеет преимуществ перед КТ в диагностике рака легкого. В ограниченных случаях дополнительные сведения о врастании опухоли в структуры грудной стенки (позвонки) или распространение рака верхушки легкого на плечевое спле-

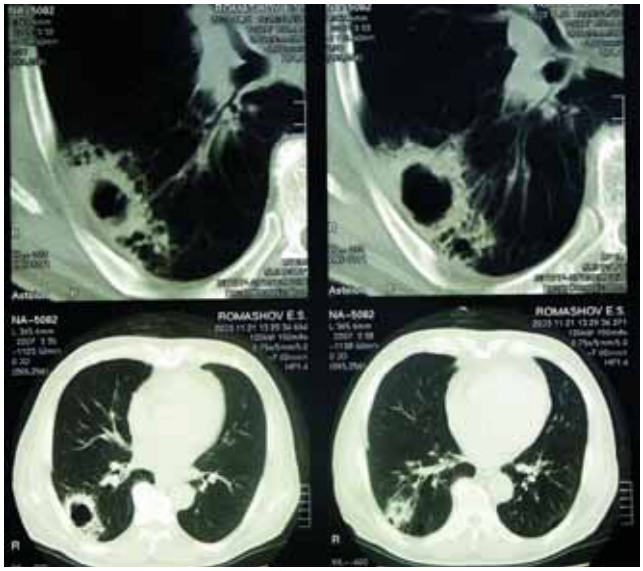


Рис. 8. Компьютерные томограммы в мягкотканном и легочном окнах. "Полостная" форма периферического рака нижней доли правого легкого

тение и подключичные сосуды влияют на выбор плана лечения или объем оперативного вмешательства.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в диагностике опухолей легкого не нашла широкого применения в нашей стране. Метод имеет ограниченные возможности визуализации за счет отсутствия четкого отображения анатомических структур, пространственного взаимоотношения выявляемых изменений в легком и определения степени распространенности первичной опухоли, что не позволяет планировать объем операции (резекции легкого) или поля дистанционной лучевой терапии [27]. Наиболее эффективна ПЭТ в качественной оценке увеличенных средостенных лимфатических узлов [28], плеврального выпота [29] и выявлении отдаленных метастазов [30]. Сравнительная оценка возможностей КТ, ПЭТ, чреспищеводного УЗИ, медиастиноскопии в определении метастатической природы увеличенных средостенных лимфатических узлов показала преимущество ПЭТ [25], однако этот метод не способен заменить медиастиноскопию [31]. В последние годы имеющиеся недостатки в методологии ПЭТ компенсируются результативностью КТ путем совмещения исследований с одновременной оценкой локализации, степени распространенности и характера выявленных изменений [32, 33].

Фибробронхоскопию (ФБС) относят к основным, обязательным методам диагностики рака легкого. Она позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить ее границы, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию новообразования для морфологического исследования, т. е. подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли. Метод более эффективен в диагностике центрального рака [34]. Морфологическая верификация диагноза достигается в 98 % случаев при центральной и в 66 % при периферической форме заболевания. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке до 95 %. Наибольшие трудности возникают при перибронхиальной форме центрального рака легкого, в подобных случаях биопсия стенки бронха имеет меньшую (55 %) информативность по сравнения с трансбронхиальной ее пункцией (71 %) [35]. Под контролем ФБС (с учетом данных КТ) возможна пункция увеличенных средостенных и внутрилегочных лимфатических узлов [36–38]. Информативность цитологического исследования пунктатов при данной методике достигает 71–92 %.

В последние годы нашли свое применение специальные методики бронхологического исследования, включающие в себя возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки бронхов считается флюоресцентная эндоскопия, основанная на эффекте флюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [39, 40]. Перспективными являются хромобронхоскопия, флюоресцентная бронхоскопия с использованием дериватов гематопорфирина и криптонового лазера, бронхорадиометрия с помощью кремневых датчиков. Эти методики позволяют выявить рентгенонегативный рак и самые начальные, доклинические формы центрального рака – предынвазивный (*carcinoma in situ*) и микроинвазивный, т. е. повышают результативность истинно ранней диагностики патологии. Использование эндоскопических датчиков при фибробронхоскопии позволяет визуализировать периферический рак легкого, расположенный в прикорневой зоне, увеличенные бронхопульмональные, трахеобронхиальные, претрахеальные и бифуркационные лимфатические узлы и выполнить их трансбронхиальную пункцию [41]. При наличии увеличенных бифуркационных лимфатических узлов возможна пункционная биопсия под контролем УЗИ при эзофагоскопии [42].

При периферическом раке легкого для морфологического подтверждения диагноза чаще используют чрескожную трансторакальную пункцию (ТТП) под рентгенологическим или КТ контролем. В случае расположения новообразования непосредственно у грудной стенки, ТТП выполняют, используя УЗИ, что позволяет проследить ход биопсионной иглы. Диагноз рака при ТТП удается подтвердить в 83 %: при локализации опухоли в прикорневой зоне – у 62 %, в средней – у 79 % и в плащевой – у 88 % больных. При диаметре новообразования до 3 см (Т1) результативность метода в целом составляет около 70 %: < 1 см – 48,5 %, 1–1,5 см – 62,5 %, 1,6–2 см – 83,9 %, > 3 см (Т2-Т3) – 85–90 % [9, 43]. При выполнении данного малоинвазивного хирургического метода возможны такие осложнения, как пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье, крайне редки, но описаны гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование. ТТП не применяют при патологической тени в единственном легком, подозрении на эхинококковую кисту, геморрагических диатезах, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и легочной гипертензии.

Медиастиноскопия (МС) остается золотым стандартом в диагностике лимфаденопатии средостения, если невозможно использовать менее инвазивные методы [44]. МС чаще используют для биопсии претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, реже – узлов субаортальной и бифуркационной зон. Чувствительность метода составляет 69–81 % [45–47].

Диагностическая торакотомия и видеоторакоскопия показаны больным с периферическим шаровидным образованием в легком, когда совокупность результатов перечисленных ранее методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. Удельный вес таких операций среди всех торакотомий по поводу рака легкого составляет 9 %. После интраоперационной ревизии и срочной морфологической диагностики, в зависимости от клинической ситуации, операцию завершают адекватным объемом

резекции легкого, а при необходимости дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. Следует отметить, что длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия менее опасны, чем угроза пропустить рак легкого на ранней стадии.

Для выявления отдаленных метастазов применяют дополнительные методы диагностики – УЗИ печени, надпочечников, забрюшинного пространства, надключичных зон. При необходимости выполняют КТ органов брюшной полости, радионуклидное исследование костей скелета, МРТ позвоночного столба, костей таза, КТ головного мозга, морфологическое исследование костного мозга, ПЭТ всего тела и так далее.

Если на основании физикальных или рентгенологических методов диагностики обнаруживают свободную жидкость (плеврит) в плевральной(ых) полости(ях), в первую очередь выполняют торакоцентез с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокорезультативен и не представляет трудности. У 80 % больных удается подтвердить специфический опухолевый плеврит на этапе дооперационной диагностики [48]. Обнаружение опухолевых клеток в плевральной жидкости при раке легкого позволяет установить стадию IIIB, что предопределяет консервативные методы лечения.

Лечебная тактика при раке легкого в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов не однозначна. Для правильного выбора метода лечения следует знать основные факторы прогноза: стадию заболевания в соответствии с Международной классификацией по системе TNM, гистологическую структуру опухоли, степень ее дифференцировки, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональные показатели жизненно важных органов и систем. Метод терапии сам по себе является одним из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному. При лечении больных НМРЛ применяют следующие методы: хирургический, лучевой, химиолучевой, лекарственный (полихимиотерапия), комбинированный (операция в сочетании с лучевой и / или химиотерапией).

При резектабельных формах НМРЛ хирургическое лечение является самым эффективным методом. Наиболее онкологически оправдано проведение лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии. При распространении опухоли на устье долевого бронха, когда типичная лобэктомия невозможна, выполняют бронхопластическую операцию в объеме лобэктомии с клиновидной или циркулярной резекцией "соседних" бронхов и формированием межбронхиального анастомоза. Меньшие объемы резекции легочной ткани (сегментэктомия, неанатомическая резекция) при раке легкого допустимы лишь как компромиссный вариант операции у ряда больных с низкими функциональными резервами. Выбор объема и характера операции зависит от локализации и распространенности первичной опухоли, ее отношения к окружающим органам и структурам, состояния внутригрудных лимфатических узлов. У селективной группы больных центральным раком легкого (Tis, микроинвазивный рак без поражения лимфатических узлов) в последние годы возможна эндобронхоскопическая операция.

Абсолютными онкологическими противопоказаниями к операции на легком при злокачественных опухолях являются: морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, надключичные) или внутренних органах и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха, верхнюю полую вену с образованием внутрипросветного опухолевого тромба, особенно в ее интраперикардиальном фрагменте; вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий; опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

К функциональным противопоказаниям относят: сердечную недостаточность II и III степени, обусловленную различными заболеваниями сердца; выраженные органические изменения в сердце; декомпенсацию дыхания и снижение показателей функции внешнего дыхания < 40 $\%_{долж.}$; гипертоническую болезнь, не корригируемую медикаментозно; выраженную почечную или печеночную недостаточность; кахексию.

Под комбинированным лечением подразумевают различные варианты сочетания радикальной операции и консервативных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия). Предоперационная лучевая терапия способствует уменьшению диссеминации опухолевых клеток при хирургических манипуляциях, создает предпосылки для расширения показаний к выполнению органосохраняющих операций. Задачи послеоперационной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения сводятся к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудаленной клетчатке средостения и служить источником развития внутригрудного рецидива. Предоперационная химиотерапия заключается в повреждении опухолевых клеток, снижение степени их злокачественности, "санации" лимфатических путей легкого и средостения с целью предупреждения лимфогенного и гематогенного метастазирования. Послеоперационная химиотерапия предопределяет воздействие на субклинические отдаленные метастазы с целью подавления жизнедеятельности опухолевой клетки.

У больных НМРЛ с поражением сегментарного или долевого бронха или размером периферического опухолевого узла до 3 см в отсутствие данных об отдаленных и локорегионарных метастазах, без инвазии новообразования в соседние органы и структуры, т. е. при T1N0M0, T2N0M0, проводят хирургическое лечение. Пятилетняя выживаемость больных при стадии

IA (T1N0M0), по сводным данным литературы, составляет 63–81 %, при стадии IB (T2N0M0) – 44–60 % [49].

При отказе больного от хирургического лечения или невозможности его проведения на основании функциональных показателей проводят лучевую терапию по радикальной программе.

При II стадии НМРЛ, т. е. распространении опухоли на главный бронх дистальнее 2 см от киля трахеи, перикард или врастании периферического рака в структуры грудной стенки или диафрагму без регионарных и отдаленных метастазов (T3N0M0), а также при меньшем размере первичной опухоли, но с метастазами в бронхопульмональных и / или корневых лимфатических узлах (T1N1M0, T2N1M0) основным методом лечения также остается хирургический. Пятилетняя выживаемость у данной категории больных составляет в среднем 46 %: при стадии IIA – 32–59 % и при стадии IIB – 32–69 % [49].

Послеоперационная полихимиотерапия у радикально оперированных больных НМРЛ II стадии не получила должного применения. Эффективность данного варианта комбинированного лечения до сих пор не определена, достоверное увеличение выживаемости, по результатам проведенных рандомизированных исследований, не получено [50–52].

За последние 20 лет расширены показания к хирургическому лечению больных НМРЛ стадии IIIA-B за счет выполнения сложных расширенных и комбинированных операций. Заслуживают внимания суммарные результаты пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, выполненной у 312 больных НМРЛ в 8 клиниках [53]. Послеоперационная летальность в среднем составила 19,1 %, 5-летняя выживаемость – 19,2 %. В последние годы добиваются и более высоких показателей (26,0–35,4 %) отдаленных результатов при подобных операциях [54–56].

Комбинированная пневмонэктомия с различными вариантами резекции (клиновидная, циркулярная) и реконструкции бифуркации трахеи при НМРЛ (T3-4) выполнена нами у 92 больных: > 5 лет прожили 42 % пациентов при N0 и 12 % – при N2. Более благоприятные результаты достигаются при плоскоклеточном раке легкого, преимущественно эндобронхиальном росте, и отсутствии метастазов в средостенных лимфатических узлах.

Лучшие отдаленные результаты регистрируются при монорезекции (только бифуркации трахеи), чем при ее сочетании с резекцией соседних органов и структур средостения (верхняя полая вена, пищевод, предсердие). Метастазы во внутрилегочных лимфатических узлах (N1) – менее неблагоприятный фактор, чем в средостенных (N2) [9, 55, 57].

Нередко операцию проводят при врастании в мышечную стенку пищевода метастазов бифуркационных лимфатических узлов [58, 59]. Нами выполнена 31 пневмонэктомия с резекцией мышечной стенки пищевода, при этом > 5 лет прожили 4 больных (12,9 %).

Резекцию предсердия при операциях по поводу рака легкого начали выполнять еще в 50-х гг. XX века. До сих пор такое вмешательство остается наиболее сложным у больных, которым выполняют комбинированные операции. Нами обобщены данные литературы, согласно которым после 348 операций средний показатели 5-летней выживаемости больных равняется 13 %, колеблясь от 0 до 25,6 % [49]. Лучшие показателей 5-летней выживаемости достигаются при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, радикальном характере операции и плоскоклеточном раке легкого. При сочетанных комбинированных резекциях и поражении средостенных лимфатических узлов ни один больной не переживает 5-летний рубеж. Среди оперированных нами 60 больных послеоперационная летальность составила 3,8 %, 3-летняя выживаемость больных – 12,5 %.

Значительное вовлечение в опухолевый процесс верхней полой вены (ВПВ) ранее являлось абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению больных НМРЛ. Нами проанализированы публикации последних лет, посвященные комбинированным операциям с резекцией и пластикой верхней полой вены, в которых приведены удовлетворительные показатели 5-летней выживаемости – от 11 до 36 % [49]. Следует отметить, что на отдаленные результаты не влияет объем удаленной легочной ткани и тип резекции верхней полой вены. Локорегионарный рецидив наблюдается реже при комбинированном лечении [58–62].

При вовлечении аорты первичной опухолью легкого или метастазами в средостенных лимфатических узлах обычно выполняют резекцию ее адвентиции, реже – всей толщи стенки со вскрытием просвета. Несмотря на удовлетворительные 3-летние результаты (14 %), *R.Tsuchiya et al.* считают подобные операции онкологически не оправданными [63].

Одним из основных неблагоприятных факторов прогноза хирургического лечения больных НМРЛ с вовлечением грудной стенки является состояние внутригрудных лимфатических узлов [64]. По нашим данным, после комбинированной операции с резекцией грудной стенки у 117 больных общая 5-летняя выживаемость составила 29 %: при N0 – 41 %, N1 – 18 % и N2 – 8 %.

K.Yokoi et al. приводят сведения о 63 пациентах периферическим раком легкого, прорастающим в диафрагму (T3), что составляет 0,38 % от всех прооперированных за 10 лет пациентов в Японии. Пятилетняя выживаемость также зависит от состояния регионарных лимфатических узлов: при N0 она составляет 28,3 %, при N1-2 – 18,1 %. Другим неблагоприятным фактором прогноза авторы считают глубину инвазии: при поражении только диафрагмальной плевры > 5 лет прожили 33,0 %, а при врастании опухоли в мышечные слои и брюшину – лишь 14,3 % [65].

По данным большинства исследователей, после хирургического лечения больных местнораспространенным раком легкого > 50 % умирают от отдаленных метастазов в сроки от 17 до 27 месяцев после операции.

Еще в 1982 г. *F.G.Pearson et al.* показали лучшие отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных НМРЛ с метастазами

в средостенных лимфатических узлах, выявленных при плановом морфологическом исследовании, по сравнению с пациентами, у которых таковые были диагностированы до операции: 5-летняя выживаемость составила 41 и 15 % соответственно [66]. В последующие годы аналогичные данные были получены другими исследователями. Прогноз лечения достоверно эффективнее у больных при единичных метастазах в средостенных лимфатических узлах, чем при их множественном поражении [67, 68]. Дальнейшие исследования подтвердили прогностическую значимость локализации первичной опухоли при метастазах в средостенных лимфатических узлах (N2). Так, *K.Suzuki et al.* подтвердили более благоприятный прогноз при раке легкого верхних долей с метастазами в узлах верхнего средостения, чем при опухолях в нижних долях и метастазах в бифуркационных. Худший прогноз – при поражении нижних долей и метастазах в верхних средостенных узлах [69].

Полученные нами данные подтверждают значимость для прогноза как локализации первичного очага, так и характера поражения средостенных лимфатических узлов. При метастазах в 1 группе средостенных узлов 5-летняя выживаемость составила 31,6 %, а в нескольких группах – 16,2 %. Следует отметить, что при локализации опухоли в верхних долях с метастазами только в верхних средостенных узлах этот срок пережили 45,0 %, а при поражении верхних и нижних – 7,2 % пациентов. Аналогичная зависимость получена при раке нижних долей легких: > 5 лет прожили 17,4 % больных с метастазами только в бифуркационных и лишь 5,1 % – в узлах нижнего и верхнего средостения. Следовательно, больные раком легкого с метастазами в средостенных лимфатических узлах (pN2) – неоднородная группа с разным прогнозом. Неблагоприятными прогностическим факторами у больных НМРЛ стадии IIIA(N2+) являются поражение нескольких групп средостенных лимфатических узлов и локализация первичной опухоли в нижних долях, особенно с метастазами одновременно в узлах нижнего и верхнего средостения.

Послеоперационная летальность – основной показатель в оценке непосредственных результатов хирургического лечения больных раком легкого. В последние 2 десятилетия прогресс в хирургии и анестезиологии привел к заметному снижению летальности, составляющей 3,2–6,2 %.

У большинства пациентов со стадиями IIIA и IIIB НМРЛ (исключая специфический плеврит, перикардит и метастатическое поражение надключичных (N3) лимфатических узлов) хирургический метод дополняют вариантами консервативного противоопухолевого лечения [70–75]. Несмотря на это, у $^1/_2$ больных констатируют прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет отдаленных метастазов [76], что обусловливает необходимость более широкого использования лекарственного компонента в лечении. *G.Stamatis et al.* сообщают о клиническом эффекте неоадъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии у 66,8 и 77,5 % больных соответственно [77]. У 13–41 % пациентов после предоперационной химиолучевой терапии удается добиться полной резорбции регионарных метастазов, что подтверждается патологоанатомическим исследованием [78, 79]. Однако на сегодняшний день не удается получить достоверно значимое улучшение отдаленных результатов: 5-летняя выживаемость колеблется от 13 до 38 % [80–82].

Лучевая терапия НМРЛ как самостоятельный метод радикального лечения предусматривает получение длительного и стойкого эффекта в результате гибели всех клеток первичной опухоли и внутригрудных метастазов. При малодифференцированных формах рака в поле облучения включают и надключичные зоны. С целью увеличения радиочувствительности опухоли применяют т. н. радиомодификаторы: гипербарическую оксигенацию, искусственную гипертермию и так далее. С целью повышения устойчивости нормальных тканей облучение проводят в условиях гипоксии. Непосредственный эффект лучевого лечения зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, величины суммарной очаговой дозы, т. е. облучения по радикальной или паллиативной программе. У $^1/_2$ больных удается добиться резорбции опухоли, а в 40 % случаев – уменьшения первичной опухоли и регионарных метастазов. По сводным данным литературы, 3-летняя выживаемость больных НМРЛ I-II стадий после самостоятельной лучевой терапии составляет 20–75 %, > 5 лет проживают от 6 до 32 % [83]. Проведение лучевой терапии с использованием в качестве радиомодификатора химиопрепаратов позволяет в целом повысить отдаленные результаты при НМРЛ I-II стадий до 43 % [84]. Совершенствование лучевых установок, современные методики облучения позволили добиться лучших результатов в лечении больных НМРЛ: при I стадии 5-летняя выживаемость составляет 91 %, при II стадии – 64 % [85]. При местно-распространенном НМРЛ (стадия IIIA-B) после самостоятельной лучевой терапии по радикальной программе > 5 лет проживают 6–12 % больных. Последовательное применение химиотерапии и лучевого лечения позволило добиться более высоких показателей выживаемости (до 20 %) [86]. В последние годы лучшие 5-летние результаты после консервативного лечения НМРЛ при местнораспространенных стадиях получены при одновременном использовании обоих методов [87].

Самостоятельную химиотерапию при НМРЛ проводят при противопоказаниях к хирургическому и лучевому лечению. Применение комбинации современных химиопрепаратов повысило 1-летнюю выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ до 33–50 % [88–90]. Лечение больных НМРЛ стадии IIIB со специфическим плевритом и перикардитом направлено на уменьшение выраженности клинических симптомов. Химиотерапия на основе платиносодержащих препаратов повышает продолжительность жизни до 9 месяцев. Показатели отдаленной выживаемости скудные, приближаются к таковым при IV стадии болезни: > 1 года проживают 15 % больных.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), в отличие от немелкоклеточных форм, характеризуется более быстрыми темпами роста, ранним интенсивным лимфогенным и гематогенным метастазированием, что предопределяет неутешительные отдаленные результаты. До начала лечения у 80–90 % больных диагностируют распространенный опухолевый процесс. Поэтому многие годы МРЛ считали "терапевтическим", а больные не подлежали хирургическому лечению. Сочетанное применение комбинированной химиотерапии и лучевой терапии при МРЛ давно получило всеобщее признание и обосновано многочисленными рандомизированными исследованиями [91, 92].

В настоящее время при I-II стадиях, особенно при неовсяноклеточном морфологическом подтипе МРЛ, возможно хирургическое лечение с последующей полихимиотерапией. Некоторые исследователи считают целесообразным проведение неоадъювантной и адьювантной полихимиотерапии даже при III стадии МРЛ. Пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения в сочетании с хирургическим методом при I-II стадиях составляет 28–36 %, лучшие результаты достигаются при отсутствии метастазов в лимфатических узлах (45–49 %). При III (N2 +) стадии сведения противоречивы: > 5 лет проживают от 5 до 40 % больных [9, 93–97].

Пациенты с неоперабельным МРЛ III-IV стадий получают консервативное противоопухолевое лечение, которое сочетает лучевую и химиотерапию [98]. Современные методики позволяют у 80–90 % больных получить непосредственный объективно регистрируемый эффект, у 20–30 % из них – полную регрессию опухоли. Достижение полной клинической ремиссии после основного курса лечения повышает выживаемость и открывает перспективу излечения.

Таким образом, возможно лечение НМРЛ I-II стадий с удовлетворительными отдаленными результатами. Расширенно-комбинированные операции с резекцией органов и магистральных сосудов средостения, а также адекватным удалением медиастинальных лимфатических узлов при местнораспространенном НМРЛ (III стадия) оправданы в плане комбинированного лечения, позволяя увеличить продолжительность жизни больных.

Выявление заболевания на ранних стадиях остается основным организационным медицинским мероприятием практического здравоохранения, что позволит улучшить результаты лечения.

Литература

1. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М.; 2003.
2. *Чиссов В.И., Старинский В.В, Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2006 г. М.; 2008.
3. *Ременник Л.В., Старинский В.В.* Эпидемиология злокачественных новообразований. В кн.: Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (ред.). Избранные лекции по клинической онкологии. М.; 2000. 24–52.
4. *Pira E., Pelucchi C., Buffoni L., Palmas A. et al.* Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. Cancer, 2005, 14; 92 (3): 580–586.
5. *Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M. et al.* Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. Br. J. Cancer. 2006; 95 (9): 1280–1287.
6. *Subramanian J., Govindan R.* Lung cancer in never smokers: a review. Clin. Oncol. 2007; 25 (5): 561–570.
7. *Toh C.K., Gao F., Lim W.T. et al.* Differences between small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer among tobacco smokers. Lung Cancer. 2007; 56(2): 161–166.
8. *Wakelee H.A., Chang E.T. Gomez S.L. et al.* Lung cancer incidence in never smokers. Clin. Oncol. 2007; 25 (5): 472–478.
9. *Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И.* Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина; 2000.
10. *Cassidi A., Duffy S.W., Myles J.P. et al.* Lung cancer risk prediction: a tool for early detection. Int. J. Cancer. 2007; 120 (1): 1–6.
11. UICC. TNM classification of malignant tumours. 5th and 6th eds. Geneva: UICC; 1997 and 2002.
12. *Marcus P., Bergstralh E., Fagerstrom R. et al.* Lung cancer mortality in Mayo Lung Project: Impact of extended follow up. J. Natl. Cancer. Inst. 2000; 92: 1308–1316.
13. *Bach P., Kelly M., Tate R. et al.* Screening for lung cancer: A review of the literature. Chest 2003; 123 (1, suppl.): 72S–82S.
14. *Sone S., Li F., Yang Z. et al.* Characteristics of small lung concerns invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. Br. J. Radiol. 2000; 73: 137–145.
15. *Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al.* Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N. Engl. J. Med. 2006; 355 (17): 1763–1771.
16. *Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д.* Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. Рус. мед. журн. 2005; 13 (23): 1520–1531.
17. *Grippi M.A.* Clinical aspects of lung cancer. Semin. Roentgenol. 1990; 25: 12–24.
18. *Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R. et al.* Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell carcinoma. Lancet 1999; 353: 117–118.
19. *Croteau D., Owainati A., Dalmau J. et al.* Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. Neurology 2001; 57: 719–722.
20. *Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е.* Лучевая диагностика для торакальных хирургов. С-Пб.; 2001.
21. *Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L. et al.* The noninvasive staging of non-small-cell lung cancer: The guidelines. Chest 2003; 123 (1, suppl.): 147S–156S.
22. *Седых С.А., Кашутина Е.И., Рубцова Н.А.* Перспективы применения компьютерной томографии в ранней диагностике центрального рака легкого. Рос. онкол. журн. 2007; 1: 4–9.
23. *Адасько Е.В.* Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике одиночных шаровидных образований легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
24. *Седых С.А., Щетинин В.В., Адасько Е.В., Викулова Ю.В.* Значение денситометрии в первичной и уточняющей КТ диагностике опухолей легких и пищевода. В кн.: Онкология на рубеже XXI века. М.; 1999. 331–332.
25. *Fritscher-Ravens A., Bohuslavizki K.H., Brandt L. et al.* Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. Chest 2003; 123 (2): 442–451.
26. *Sioris T., Järvenpää R., Kuukasjärvi P. et al.* Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small-cell lung cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 23: 403–408.

27. *Bradley J., Thorstad W.L., Mutic S. et al.* Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 59: 78–86.
28. *Reed C.E., Harpole D.H., Posther K.E. et al.* Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small-cell lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 126: 1943–1951.
29. *Gupta N.C., Rogers J.S., Graeber G.M. et al.* Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. Chest 2002; 122: 1918–1924.
30. *Vansteenkiste J., Fischer B.M., Dooms C., Mortensen J.* Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. Lancet Oncol. 2004; 5: 531–540.
31. *Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E. et al.* Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann. Intern. Med. 2003; 139: 879–892.
32. *Lardinois D., Weder W., Hany T.F. et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2500–2507.
33. *Yi C.A., Lee K.S., Kim B.T. et al.* Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small-cell lung cancer. Am. J. Roentgenol. 2007; 188 (2): 318–325.
34. *Rolston K.VI, Rodriguez S., Dhilakia N. et al.* Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. Support Care Cancer 1997; 5: 90–95.
35. *Schreiber G., McCrory D.C.* Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Chest 2003; 123 (1, suppl.): 115S–128S.
36. *Chin R., McCain T.W., Lucia M.A. et al.* Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (3): 377–81.
37. *Toloza E.M., Harpole L., Detterbeck F., McCrory D.C.* Invasive staging of non-small-cell lung cancer: A review of the current evidence. Chest 2003; 123 (1, suppl.): 157S–166S.
38. *Eloubeidi M.A., Tamhane A., Chen V.K., Cerfolio R.J.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with non-small-cell lung cancer and prior negative mediastinoscopy. Ann. Thorac. Surg. 2005; 80 (4): 1231–1239.
39. *Соколов В.В.* Современные возможности эндоскопии в онкологии. В кн.: Онкология на рубеже XXI века, материалы международного научного форума. М.; 1999. 361–363.
40. *Lam S.* Bronchoscopic, photodynamic, and laser diagnosis and therapy of lung neoplasms. Curr. Opin. Pulm. Med. 1996; 2: 271–276.
41. *Okamoto H., Watanabe K., Nagatomo A. et al.* Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. Chest 2002; 121: 1498–1506.
42. *Wallace M.B., Silvestri G.A., Sahai A.V. et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. Ann. Thorac. Surg. 2001; 72: 1861–1867.
43. *Shimizu K., Ikeda N., Tsuboi T. et al.* Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2cm and revealed by ground-glass opacity at CT. Cancer 2006; 51 (2): 173–179.
44. *Rusch V.W.* Mediastinoscopy: An endangered species? J. Clin. Oncol. 2005; 23 (33): 8283–8285.
45. *Jiao J., Magistrelli P., Goldstraw P.* The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1997; 11: 450–454.
46. *Freixinet Gilart J., Garcia P.G., de Castro F.R. et al.* Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. Ann. Thorac. Surg. 2000; 70: 1641–1643.
47. *Martin de Nicolas J., Gomez-Caro Andres A., Moradiellos Dies F.J. et al.* Importance of routine mediastinal staging in women with non-small-cell lung cancer. Arch. Bronconeumol. 2005; 41 (3): 125–129.
48. *Sears D., Hadju S.I.* The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. Acta Cytol. 1987; 31: 87–92.
49. *Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А.* Рак легкого. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 15–44.
50. *Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al.* Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2001; 20: 247–253.
51. *Roberts J., Eustis C., Devore R. et al.* Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg. 2001; 72: 885–888.
52. *Scott W.J., Howington J., Movsas B.* Treatment of stage II non-small-cell lung cancer. Chest 2003; 123: 188–201.
53. *Rice T.W. Blackstone E.H.* Radical resections for T4 lung cancer. Surg. Clin. N. Am. 2002; 82 (3): 573–587.
54. *Detterbeck F.C., Jones D.R., Kernstine K.H. et al.* Lung cancer. Special treatment issues. Chest 2003; 123 (1, suppl.): 244S–258S.
55. *Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А.* Реконструктивные операции в лечении опухолей легких. В кн.: Материалы 3й Международной конф. по торакальной хирургии. М.; 2005. 126–130.
56. *Roviaro G., Vergani C., Maciocco M. et al.* Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. Lung Cancer 2006; 52 (1): 105–110.
57. *Politi l., Seanagatta P., Salani A. et al.* T4 tracheo-bronchial carcinoma: clinical evaluation of sleeve pneumonectomies. Chir Ital. 2004; 56 (6): 787–791.
58. *Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А.* Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. СПб.: Гиппократ; 1998.
59. *Bernard A., Bouchot O., Hagry O., Favre J.P.* Risk analysis and long-term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001; 20 (2): 344–349.
60. *Брюсов П.Г., Васюкевич А.Г., Фокин А.В.* Комбинированные операции в тактике лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии. В кн.: IX Российский онкологический конгресс, 22–24 нояб.,Москва 2005. М.; 2005. 167.
61. *Doddoli C., Rollet G., Thomas P. et al.* Is lung cancer surgery justified in patients with direct mediastinal invasion? Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001; 20 (2): 339–343.
62. *Guggino G., Doddoli C., Barlesi F. et al.* Completion pneumonectomy in cancer patients: experience with 55 cases. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2004; 25 (3): 449–455.
63. *Tsuchiya R., Asamura H., Kondo H. et al.* Extended recection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. Ann. Torac. Surg. 1994; 57 (4): 960–965.
64. *Matsuoka H., Nichio W., Okada M. et al.* Resection of chest wall invasion in patients with non-small-cell lung cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2004; 26 (6): 1200–1204.

65. *Yokoi K., Tsuchiya R., Mori T. et al.* Results of surgical treatment of lung cancer involving diaphragm. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000; 120: 799–805.
66. *Pearson F.G., DeLarue N.C., Ilves R. et al.* Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1982; 83 (1): 1–11.
67. *Tanaka F., Yanagihara K., Otake Y.* Prognostic factors in resected pathologic (p-) stage IIIA-N2, non-small-cell lung cancer. Ann. Surg. Oncol. 2004; 11 (6): 612–618.
68. *Ohta Y., Shimixu Y., Minato H. et al.* Results of initial operations in non-small-cell lung cancer patients with single-level N2 disease. Ann. Thorac. Surg. 2006; 81 (2): 427–433.
69. *Suzuki K., Nagai K., Yoshida J. et al.* The prognosis of surgically resected N2 non-small-cell lung cancer: the importance of clinical N status. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999; 118 (1): 145–153.
70. *Усков Д.А., Макеева И.В., Поме А.В. и др.* Неоадьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого. Рос. онкол. журн. 2001; 3: 4–9.
71. *Добродеев А.Ю.* Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационной лучевой терапией в условиях радиосенсибилизации цисплатином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2004.
72. *Потанин А.В.* Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2005.
73. *Maas K.W., van Swieten H.A., van Munnink V. et al.* Combined modality treatment in stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41 (suppl. 2): 155.
74. *De Leyn P., Decker G.* Surgical treatment of non-small-cell lung cancer. Rev. Mal. Respir. 2004; 21 (5, pt 1): 971–982.
75. *Bradley J.D., Paulus R., Graham M.V. et al.* Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel / carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group-RTOG 9705. J. Clin. Oncol. 2005; 23 (15): 3480–3487.
76. *Machtay B.M., Lee J.H., Shrager J.B. et al.* Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. J. Clin. Oncol. 2001; 19 (19): 3912–3917.
77. *Stamatis G., Wilke H., Eberhardt W. et al.* Surgery of locally advanced non-small-cell bronchial cancer after intensive preoperative chemo- / radiotherapy. Chirurg 1994; 65 (1): 42–47.
78. *Takamori S., Rikimaru T., Hayashi A. et al.* A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Cancer 2000; 29 (1): 49–56.
79. *Hainsworth J.D., Gray J.R., Litchy S. et al.* A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. Clin. Lung Cancer. 2004; 6 (1): 33–42.
80. *Friedel G., Hruska D., Budach W. et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2000; 30 (3): 175–185.
81. *Hillejan L., Muller M.R., Eberhardt W., Stuben G.* Neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in surgically treated non-small-cell stage III bronchial carcinoma. Kongressbd. Dtsch. Ges. Chir. Kongr. 2001; 118: 601–605.
82. *Galetta D., Cesario A., Margaritora S. et al.* Enduring challenge in the treatment of non-small-cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach. Ann. Thorac. Surg. 2003; 76: 1802–1809.
83. *Бойко А.В., Трахтенберг А.Х.* Лучевое и химиолучевое лечение немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина; 2000. 394–417.
84. *Jeremic B., Milicic B., Acimovic L., Milisavljevic S.* Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily carboplatin/paclitaxel with erly-stage (I/II) non-small-cell lung cancer: long-term results of a phase II study. J. Clin.Oncol. 2005; 23 (28): 6873–6880.
85. *Xia T., Li H., Sun Q. et al.* Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 66 (1): 117–125.
86. *Marino P., Preatoni A., Cantoni A.* Randomized trials of radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer. Cancer 1995; 76: 593–601.
87. *Curran W., Scott C., Langer C. et al.* Long-term benefit is observed in phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003; 22: 621. abstr. 2499
88. *Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д.* Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. Рус. мед. журн. 2005; 13 (23): 1520–1531.
89. *Pirrker R., Krajnik G., Zochbauer S. et al.* Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann. Oncol. 1995; 6 (8): 833–835.
90. *von Pawel J., Wagner H., Niederle N. et al.* Phase II study of paclitaxel and cisplatin in patients with non-small-cell lung cancer.Semin Oncol. 1996; 23 (6, suppl. 16): 47–50.
91. *Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M. et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 85–91.
92. *Schild S., Brindle J., Geyer S. et al.* Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 59: 943–951.
93. *Жарков В.В., Моисеев П.И., Курчин В.П.* Адьювантная полихимиотерапия и профилактическое облучение головного мозга в лечении оперированных больных мелкоклеточным раком легкого. В кн: Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д; 2005; т. 1: 323–324.
94. *Зинченко С.В., Потанин В.П.* Хирургическое лечение, как профилактика локорегионарных рецидивов при мелкоклеточном раке легкого. В кн: Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д.; 2005; т. 1: 324–325.
95. *Lewinski T., Zulawski M., Turski C., Pietraszek A.* Small-cell lung cancer I-III A: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001; 20 (2): 391–398.
96. *Su X.D., Huang Z.F., Rong T.H., Yang M.T.* Combined surgical treatment for limited small-cell lung cancer: clinical analysis of 51 cases. Ai Zheng 2003; 22 (10): 1099–1101.
97. *Nakamura H., Kato Y., Kato H.* Outcome of surgery for small-cell lung cancer – response to induction chemotherapy predicts survival. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004; 52 (4): 206–210.
98. *Бычков М.Б.* Мелкоклеточный рак легкого. Эволюция химиотерапии за последние 20 лет. В кн.: Материалы III Съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск; 2004; ч. 1: 151–153.

Поступила 30.06.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-006.6-07/.08

Пульмикорт®
Суспензия
(БУДЕСОНИД)
ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии
Пульмикорт®
Суспензия
(БУДЕСОНИД)
Вдохните жизнь!
УНИКАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ [1]
ЭФФЕКТИВНАЯ И НАДЁЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА СИСТЕМНЫМ ГКС ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БА И ХОБЛ [2,3,4]
ЕДИНСТВЕННЫЙ ГКС, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ И У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН [5,6]
Пульмикорт®
Информация предназначена для медицинских специалистов. Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.
119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1, тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru
AstraZeneca

С.Ю.Чикина, Н.Н.Мещерякова, А.В.Черняк, А.С.Белевский, А.Г.Чучалин

Влияние физической реабилитации на переносимость физической нагрузки у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с хронической бронхолегочной патологией

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

S.Yu.Chikina, N.N.Meshcheryakova, A.V.Chernyak, A.S.Belevsky, A.G.Chuchalin

Effect of physical rehabilitation on exercise tolerance in Chernobyl clean-up workers with chronic respiratory pathology

Summary

This prospective open comparative non-randomized study was aimed to assess effect of physical rehabilitation on exercise tolerance in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy. The inpatient training programme included skeletal muscle training of upper and lower extremities and breathing strategies. Of 26 patients, 14 males underwent ≥ 4 training courses during the study and 12 males underwent < 4 courses. As a result, physical rehabilitation in patients with radionuclide-induced pneumopathy improved physical tolerance but it should be more prolonged and be targeted both to skeletal and respiratory muscles. Further studies are necessary to assess long-term effects of rehabilitation in these patients.

Резюме

Комплексные реабилитационные программы оказывают положительное влияние на состояние пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Влияние физической реабилитации на состояние лиц с хронической бронхолегочной патологией, развившейся после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли, не изучалось. Целью данного проспективного открытого сравнительного нерандомизированного исследования была оценка влияния физической реабилитации на динамику функционального состояния ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Функциональное состояние 26 пациентов оценивали по индексу массы тела, бодиплетизмографии, диффузионному легочному тесту, расстоянию, пройденному в 6-минутном тесте, выраженности одышки по шкале MRC, силе и выносливости дыхательных мышц. Физическая реабилитация включала тренировку верхней и нижней групп мышц и дыхательные упражнения без использования тренажеров; 14 человек получили за период исследования ≥ 4 курсов тренировок, 12 человек – < 4 курсов. Полученные результаты показали, что физическая реабилитация при радионуклид-индуцированной пневмопатии улучшала переносимость повседневных физических нагрузок, но она должна быть более длительной и включать тренировку как скелетных, так и дыхательных мышц. Требуются дальнейшие исследования для оценки отдаленных результатов физической реабилитации при этой форме легочной патологии.

Снижение переносимости физических нагрузок – одна из наиболее важных проблем большинства больных с бронхолегочной патологией. Основной причиной низкой физической толерантности, как правило, является одышка, ограничивающая повседневную физическую активность таких пациентов, что, в свою очередь, ухудшает состояние дыхательной и скелетной мускулатуры и еще больше снижает физические возможности, приводя к инвалидизации, социальной изоляции и депрессиям [1].

Хорошо известно положительное влияние комплексных реабилитационных программ на состояние при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): уменьшение одышки при физической нагрузке и повседневной активности (класс рекомендаций IA) [2], повышение толерантности к физической нагрузке [3] и силы респираторных и скелетных мышц [4, 5].

В предыдущих работах, изучавших особенности хронической бронхолегочной патологии у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, было показано, что основным клиническим проявлением этой патологии и ведущей респираторной жалобой также является одышка при физической нагрузке [6–10]. Были разработаны методы медикаментозной коррекции [6, 8, 10], но влияние физической реабилитации на состояние лиц с хронической бронхолегочной патологией, развившейся после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли, не изучалось.

В данном исследовании мы оценивали влияние физической реабилитации на динамику функционального состояния ликвидаторов.

Материалы и методы

Данное проспективное открытое сравнительное нерандомизированное исследование выполнено в 1-м терапевтическом отделении городской клинической больницы № 57 Москвы (клиническая база НИИ пульмонологии ФМБА России) с января 2003 г. по декабрь 2007 г.

Пациенты

У всех ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с хронической бронхолегочной патологией, которые поступали в клинику с января 2003 г. по декабрь 2007 г., определяли индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле, после стабилизации состояния выполняли бодиплетизмографию, диффузионный

легочный тест, тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), оценивали одышку по шкале MRC. Затем эти исследования повторяли ежегодно при последующих госпитализациях. Во время последнего обследования также измеряли силу и выносливость дыхательной мускулатуры.

Все исследования проводили в стабильном состоянии пациентов, т. е. при условии, что в течение недели после отмены системных стероидов и антибиотиков не усиливались респираторные симптомы (одышка, кашель, гнойность и объем мокроты), а пиковая скорость выдоха не менялась более чем на 20 %.

В течение всего периода наблюдения пациенты получали обычную терапию в соответствии с клинической ситуацией (ингаляционные β_2-агонисты, ингаляционные глюкокортикостероиды, системные кортикостероиды при тяжелых обострениях ХОБЛ и бронхиальной астмы, муколитики, теофиллины, антибиотики при инфекциях нижних дыхательных путей) и занимались физическими тренировками под наблюдением специалиста.

Методика физической реабилитации

Программа физической реабилитации ликвидаторов включала 10–14 ежедневных занятий по 20–40 мин в зависимости от тяжести состояния больного. Курсы повторялись 1-2 раза в год. Каждое занятие включало:

1) тренировку верхней группы мышц (упражнения с гантелями по 1-1,5 кг, направленные на повышение выносливости мышц рук, плеч и груди, совместно с оптимизацией дыхательного цикла). Начальная длительность тренировки составила 5 мин, по мере улучшения переносимости нагрузки время тренировки постепенно увеличивалось до 15 мин;
2) тренировку нижней групп мышц (ходьба по ровной поверхности, упражнения на тредмилле и велоэргометре в зависимости от предпочтений пациентов (средняя мощность – 60 % от нагрузки, достигнутой при стресс-тесте). Длительность тренировки не превышала 10 мин, мощность нагрузки постепенно наращивали, одновременно проводили оптимизацию дыхательного цикла;
3) тренировку дыхательной мускулатуры (создание сопротивления на выдохе при дыхании через неплотно сомкнутые губы во время физической нагрузки и диафрагмальное дыхание по 5 мин 3-4 раза во время занятий);
4) оптимизацию работы мелких и крупных суставов конечностей с помощью гимнастической палки, гимнастического мяча по 10–15 мин.

Все занятия проводились в аэробном режиме, что позволило избежать утомления дыхательной и скелетной мускулатуры.

Исследование функции внешнего дыхания и легочной диффузионной способности

Спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионный легочный тест проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [11] на оборудовании *MasterScreen-Body* (*Erich Jaeger GmbH*, Германия). Анализировали следующие параметры: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и соотношение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО), функциональную остаточную емкость (ФОЕ), диффузионную способность легких (DLCO), которые выражались в процентах от должных величин ($\%_{долж.}$), рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали [12].

Обструктивные нарушения вентиляции диагностировали при снижении $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ < 0,7; при этом легкая обструкция соответствовала $ОФВ_1$ > 70 $\%_{долж.}$, умеренная – 60–69 $\%_{долж.}$, среднетяжелая – 50–59 $\%_{долж.}$, тяжелая – 35–49 $\%_{долж.}$ и крайне тяжелая – < 35 $\%_{долж.}$ [13]. Бронходилатационный тест выполняли с ингаляцией 400 мкг сальбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером, постбронходилатационные значения показателей бронхиальной проходимости оценивали через 20 мин при повторной спирометрии.

Исследование силы и выносливости дыхательных мышц

Силу дыхательных мышц оценивали по давлению, создаваемому волевым усилием пациента. Измеряли максимальное инспираторное (PImax) и экспираторное (PEmax) давление в ротовой полости в течение коротких (по несколько секунд) форсированных инспираторных и экспираторных маневров на оборудовании *MasterScreen-Body* (*Erich Jaeger GmbH*, Германия). Инспираторное давление оценивали на уровне ОО, экспираторное давление – на уровне ОЕЛ. Анализировали абсолютные величины и проценты от должных [14]. Нормальными значениями считали показатели силы > 75 $\%_{долж.}$.

Во всех этих тестах получали 3 сопоставимые попытки с разницей ≥ 5 % и анализировали лучшую из них.

Для оценки выносливости дыхательной мускулатуры применяли оборудование и программное обеспечение REM (*Respiratory Endurance Measurement*), произведенное *Micro Medical* (Великобритания).

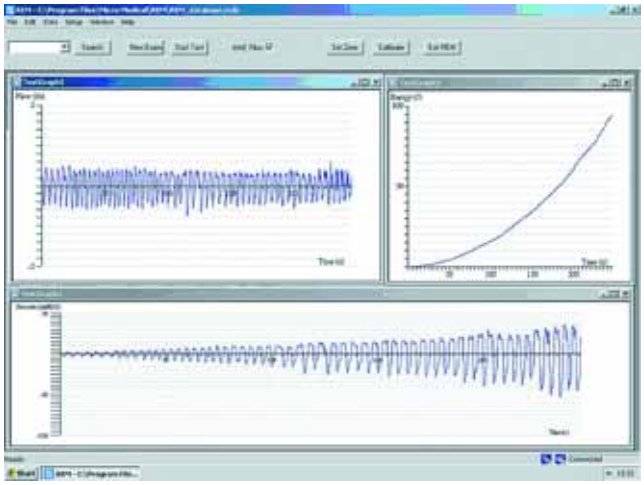


Рис. 1. Исследование выносливости дыхательных мышц (REM-тест)

Таблица 1
Протокол резистивной дыхательной нагрузки в REM-тесте

Ступень	Число дыхательных циклов	Сопротивление, кПа/л/с
1	3	0,4
2	3	0,8
3	3	1,2
4	3	1,6
5	3	2,0
6	3	2,5
7	3	3,0
8	3	3,5
9	3	4,0
10	3	5,0
11	3	6,0
12	3	7,0
13	3	8,5
14	3	10,0
15	3	11,5
16	3	13
17	3	15
18	3	17
19	3	19
20	3	21

Суть метода заключается в создании резистивной нагрузки в дыхательных путях во время вдоха, выдоха либо обеих фаз дыхания. Пациенты получали резистивную нагрузку, одинаковую как на вдохе, так и выдохе, прогрессивно нарастающую через каждые 3 дыхательные цикла по специально разработанному протоколу (рис. 1, табл. 1). Тест прекращали, после того как пациент выполнял 3 дыхательных цикла при нагрузке 21 кПа или когда он не мог преодолеть очередное повышение сопротивления. Выносливость дыхательных мышц оценивали по измеренной в Дж общей энергии, затраченной на преодоление дыхательного сопротивления, которую рассчитывали по формуле:

энергия = давление × поток × время.

Исследование повторяли дважды с интервалом в 15 мин, в анализ включали лучший из полученных результатов.

Исследование толерантности к физической нагрузке

Для определения переносимости повседневных физических нагрузок пациентов просили оценить тяжесть одышки при повседневных нагрузках по шкале MRC. Кроме того, проводили нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [15]. Тест выполняли в закрытом коридоре длиной 23,8 м. Перед началом и по окончании ходьбы измеряли частоту пульса и сатурацию артериальной крови (SpO_2) пульсоксиметром *Onyx 9500* (*Nonin*, США) и выраженность одышки по шкале Борга. Тест проводили однократно при каждом обследовании. Показателем физической толерантности служило расстояние, пройденное пациентом за 6 мин. Должные величины этого расстояния (6-МР) рассчитывали по формулам с учетом возраста, пола, роста и веса [16]. Десатурацией на фоне нагрузки считали снижение SaO_2 более чем на 4 %.

Пациенты прекращали прием всех лекарственных препаратов, назначенных по поводу респираторной патологии, не позднее чем за 8 ч до обследования. Все исследования проводили в один день в утренние часы в следующем порядке с интервалом в 10–15 мин: 1) исследование силы дыхательных мышц; 2) бодиплетизмография; 3) диффузионный тест; 4) исследование выносливости дыхательных мышц; 5) 6-МШТ. Затем больной ингалировал 400 мкг сальбутамола, после чего через 20 мин выполняли спирометрию.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы *Statistica 6.0* для *Windows*. Рассчитывали средние величины и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), для непараметрических показателей – медиану и интерквартильный разброс. Анализ легочной функции проводили по постбронходилатационным величинам.

Для сравнения данных в динамике и между группами использовали t-критерий Стьюдента, для непараметрическихпоказателей – U-критерий Манна–Уитни.

Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена, при расчете корреляций между легочной функцией и результатами 6-МШТ использовали предбронходилатационные показатели легочной функции.

Результаты

Динамика основных респираторных функциональных показателей и эффект физической реабилитации оценивались для 26 пациентов. Средний возраст пациентов в начале исследования составил 47,7 года (45,9–49,5), 17 человек были курильщиками, 5 – экс-курильщиками, средний стаж курения – 17,2 (12,0–22,4) пачки / лет.

С каждым пациентом было проведено в среднем по 4 курса физических тренировок (минимум 1, максимум 7 курсов). Учитывая значительную вариабельность числа повторных курсов физической реабилитации у ликвидаторов, мы выделили 2 группы: пациенты, получившие за период исследования ≥ 4 курсов реабилитации (14 человек), и пациенты, получившие > 4 курсов (12 человек). Исходное состояние пациентов обеих групп существенно не различалось (табл. 2).

Динамика легочной функции

Исходно бронхиальная обструкция регистрировалась у 4 (15,4 %) пациентов, в конце исследования – у 6 (23,1 %) пациентов. Средние показатели бронхиальной проходимости в группе достоверно снизились (табл. 3).

Таблица 2

Исходные данные пациентов, получивших ≥ 4 и < 4 курсов реабилитации

	Пациенты, получившие ≥ 4 курсов реабилитации	Пациенты, получившие < 4 курсов реабилитации
Возраст, годы	48,2 (45,4–51,0)	47,1 (44,6–49,5)
Стаж курения, пачек / лет	15,0 (7,9–22,2)	19,7 (11,0–28,4)
ИМТ, кг/м^2	25,3 (22,8–27,8)	24,5 (21,8–27,2)
ОФВ$_1$, %$_{долж.}$	104,2 (91,5–117,0)	98,7 (84,9–112,5)
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ, %	73,7 (67,5–80,0)	70,2 (62,9 – 77,5)
ОЕЛ, %	118,2 (109,2–127,2)	110,7 (103,2–118,1)
ОО, %$_{долж.}$	144,0 (116,4–171,6)	115,6 (101,6–129,6)
ФОЕ, %$_{долж.}$	120,4 (103,1–137,6)	119,0 (102,8–135,4)
ОО / ОЕЛ, %	37,3 (31,2–43,3)	31,6 (27,6–35,6)
DLCO, %$_{долж.}$	86,9 (77,8–96,0)	94,0 (86,8–101,2)
6-МР, м	516,3 (477,3–555,4)	472,8 (421,4–524,3)
SaO_2 до 6-МШТ, %*	97,0 (96,0–98,0)	96,0 (95,0–97,0)
SaO_2 после 6-МШТ, %*	96,0 (95,0–98,0)	95,0 (94,0–98,0)
ЧСС до 6-МТ, мин$^{-1}$	70,0 (64,0–87,0)	76,0 (69,0–81,5)
ЧСС после 6-МШТ, мин$^{-1}$*	86,5 (84,0–102,0)	92,5 (84,5–101,5)
Одышка до 6-МШТ, баллы*	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)
Одышка после 6-МШТ, баллы*	5,0 (4,0–6,0)	5,5 (5,0–6,0)
Одышка по шкале MRC, баллы*	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)

Примечание: данные представлены как средняя (95%-ный ДИ); * – медиана (интерквартильный разброс).

Параллельно с обструкцией дыхательных путей у ликвидаторов стала формироваться гиперинфляция легких: достоверно увеличилась ФОЕ, превысив 120 %$_{долж.}$, возросла доля ОО в общей структуре легочных объемов (ОО / ОЕЛ), хотя увеличение ОО (%$_{долж.}$) было статистически незначимым (табл. 2).

Диффузионная способность легких существенно не изменилась.

Исследование толерантности к физической нагрузке

Одышка по шкале MRC практически не изменилась, составив 2,0 (1,0–2,0) балла как в начале, так и в конце исследования.

Исходно пациенты проходили в среднем 496,2 м (465,6–526,9 м). Основной и наиболее частой причиной ограничения физической толерантности была одышка, которая в покое оценивалась пациентами в среднем в 3 (2–4) балла по шкале Борга, а на фоне 6-МШТ возрастала до 5 (5-6) баллов. SpO_2 была > 93 % у всех больных в состоянии покоя, десатурация на фоне физической нагрузки не развивалась ни у одного пациента ни при первом, ни при повторных тестированиях.

За период наблюдения переносимость физических нагрузок имела тенденцию к улучшению, составив к концу исследования 507,7 м (481,2–534,1 м), хотя разница при сравнении с исходным результатом не достигла статистической значимости. Одышка по-прежнему оставалась главным фактором, ограничивающим физические возможности пациентов, однако если в покое выраженность одышки была такой же, как и в начале исследования, то на фоне нагрузки она нарастала в меньшей степени – с 3 (2,5–3,5) до 4,5 (4-5 баллов), хотя различия в постнагрузочном уровне одышки по сравнению с исходными данными не были достоверными.

Число больных, проходивших за 6 мин менее 75 % должного расстояния, за время исследования уменьшилось с 11 до 4 человек.

Таблица 3

Динамика основных функциональных показателей среди ликвидаторов в целом

	Исходно	В конце исследования
ОФВ$_1$, л	5,10 (4,81–5,40)	3,22 (2,86–3,57)*
ОФВ$_1$, %$_{долж.}$	101,7 (92,9–110,4)	93,2 (83,8–102,8)*
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ, %	72,1 (67,7–76,6)	67,5 (62,6–72,4)**
ОЕЛ, %	114,7 (109,0–120,5)	116,6 (112,1–121,2)
ОО, %$_{долж.}$	130,9 (114,7–147,1)	143,6 (128,9–158,4)
ФОЕ, %$_{долж.}$	119,7 (108,7–130,7)	137,0 (126,2–147,9)**
ОО / ОЕЛ, %	34,6 (30,9–38,3)	39,7 (36,3–43,0)*
6-МР, м	496,2 (465,6–526,9)	507,7 (481,2–534,1)

Примечание: данные представлены как средняя (95%–ный ДИ). * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,0001$.

Исследование силы и выносливости дыхательных мышц

Данные о силе и выносливости дыхательной мускулатуры были получены для 20 пациентов. В целом сила экспираторных дыхательных мышц не выходила за пределы нормы (PE_{max} – 11,5 (9,5–13,5) кПа, или 84,9 % (70,1–99,7 %$_{долж.}$), а сила инспираторных мышц была снижена (PI_{max} – 7,3 (6,1–8,5) кПа, или 69,7 % (58,4–81,0 %$_{долж.}$). Снижение силы инспираторных мышц менее 75 %$_{долж.}$ выявлено у 13 человек (минимальное значение – 28 %$_{долж.}$), экспираторных – у 8 человек (минимальное значение – 29 %$_{долж.}$), из них у 8 человек были снижены оба эти показателя.

Выносливость дыхательных мышц составила в среднем 79 Дж (42,1–115,8 Дж). Средняя пороговая резистивная нагрузка, при которой пациенты прекращали исследование, составила 7 кПа/л/с (минимальная – 2,8 кПа/л/с, максимальная – 15 кПа/л/с).

Таблица 4

Параметры силы и выносливости дыхательных мышц у пациентов с разной интенсивностью физической реабилитации

	Пациенты, получившие ≥ 4 курсов реабилитации	Пациенты, получившие < 4 курсов реабилитации
PI_{max}, $\%_{долж.}$	66,4 (53,7–79,1)	74,6 (45,8–103,5)
PI_{max}, кПА	7,46 (6,1–8,9)	7,9 (4,9–10,9)
PE_{max}, $\%_{долж.}$	82,6 (64,4–100,8)	91,4 (61,5–121,3)
PE_{max}, кПА	11,2 (8,7–13,6)	12,4 (8,4–16,4)
Энергия в REM-тесте, Дж	70,0 (43,9–96,1)	96,9 (–23,2–217,1)
Величина резистивной нагрузки в REM-тесте, кПа	6,8 (5,1–8,4)	7,7 (4,5–10,9)
Одышка по шкале MRC в конце исследования, баллы*	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)

Примечание: данные представлены как средняя (95%-ный ДИ); * – медиана (интерквартильный разброс).

Эффекты физической реабилитации

За период наблюдения в группе больных, прошедших ≥ 4 курса тренировок, достоверно увеличился индекс массы тела (ИМТ) (с 25,3 (22,8–27,8) до 26,8 (23,6–29,9) кг/м^2; $p < 0,05$) и снизился $ОФВ_1$ при одновременном увеличении ФОЕ (рис. 2). В группе с < 4 курсов реабилитации существенных изменений ИМТ не было, $ОФВ_1$ тоже достоверно снизился, значительно возросли ОО, ФОЕ и ОЕЛ (рис. 2).

Изменения 6-МР за время наблюдения ни в одной из групп не достигли статистической достоверности, хотя прирост этого показателя был более выражен в группе с ≥ 4 курсами тренировок (+17,1 м по сравнению с +4,8 м в группе с < 4 курсов). В конце исследования 6-МР в группе с ≥ 4 курсами реабилитации стало достоверно больше, чем во 2-й группе (533,4 (505,1–561,8) м и 477,6 (432,4–522,8) м соответственно; $p < 0,05$).

Показатели силы и выносливости дыхательной мускулатуры, а также одышки при повседневной физической нагрузке (табл. 4) к концу исследования существенно не различались между группами.

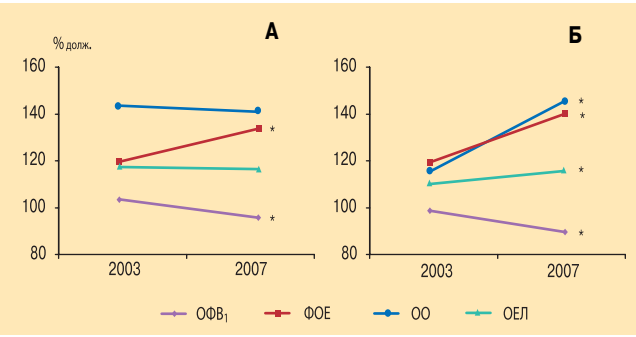


Рис. 2. Динамика некоторых показателей легочной вентиляции в группах ликвидаторов, прошедших < 4 (А) и ≥ 4 курсов (Б) физических тренировок за период исследования
Примечание: $p < 0,05$.

Корреляционный анализ

Выявлены прямая корреляция между 6-МР и силой и выносливостью дыхательных мышц ($r = 0,50$ для PE_{max} и $r = 0,45$ для энергии в REM-тесте; $p < 0,05$ для обоих показателей).

Выносливость дыхательных мышц (энергия в REM-тесте) прямо зависела от ИМТ ($r = 0,47$; $p < 0,05$), от $ОФВ_1$ ($r = 0,50$; $p < 0,05$) и отрицательно коррелировала с легочными объемами ($r = –0,46$ для ОО, $r = –0,41$ для ФОЕ и $r = –0,58$ для ОО / ОЕЛ; $p < 0,05$ для всех показателей) и выраженностью одышки при повседневных нагрузках ($r = –0,42$; $p = 0,056$).

Обсуждение

В данном проспективном открытом сравнительном нерандомизированном исследовании оценивался функциональный статус и влияние на него физической реабилитации у больных с радионуклид-индуцированной пневмопатией, развившейся после их участия в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Эта патология имеет ряд принципиальных отличий от других легочных заболеваний [6], вместе с тем, учитывая значительный стаж курения, нельзя полностью исключить одновременное существование ХОБЛ у этих пациентов.

Результаты данного исследования демонстрируют прогрессирующее снижение $ОФВ_1$, несмотря на регулярную лекарственную терапию и физические тренировки. Вместе с тем средние значения $ОФВ_1$ в группе ликвидаторов (101,7 $\%_{долж.}$ в начале и 93,3 $\%_{долж.}$ в конце исследования) не позволяют говорить о наличии у них значимой бронхиальной обструкции. То же касается и изменения легочных объемов, которые, хотя и имели тенденцию к увеличению, все же к концу исследования ненамного превышали должные показатели, и гиперинфляция, появившаяся к концу наблюдения, была весьма незначительной и не могла оказывать существенного влияния на механику дыхания и, следовательно, на ограничение физической толерантности.

Как показывает мировой опыт, 6-МШТ в произвольном темпе объективнее, чем нагрузочное тестирование на велоэргометре, отражает переносимость повседневных физических нагрузок [15] и выявляет десатурацию и усиление одышки на фоне физических нагрузок у больных ХОБЛ [17]. В нашем исследовании 6-МР в целом за период наблюдения значимо не изменилось, но при анализе групп больных с разной частотой физических тренировок стала очевидной разница в динамике этого показателя: больные, получавшие более частые курсы физической реабилитации, к концу исследования стали проходить достоверно большее расстояние по сравнению с больными, которые тренировались реже, хотя исходно уровень физической толерантности в этих группах был одинаков. Более редкие курсы реабилитации были связаны с более редкими госпитализациями больных, в нескольких случаях –

отказом пациентов от занятий по немедицинским причинам.

Согласно рекомендациям по легочной реабилитации для больных ХОБЛ [18], минимальная продолжительность курса физической реабилитации должна составлять 20 занятий (2-3 занятия в неделю), при этом их эффект сохраняется до полугода после завершения курса [19, 20]. Высокодоказательные рекомендации по физической реабилитации больных с другой, помимо ХОБЛ, хронической бронхолегочной патологией на сегодняшний день отсутствуют [18]. В нашем исследовании длительность курсов реабилитации была ограничена сроками пребывания больных в стационаре и составила 8–10 ежедневных тренировок, однако, как показывают результаты, даже эти кратковременные циклы оказали положительное влияние на переносимость пациентами физической нагрузки: 6-МР увеличилась в целом в группе ликвидаторов на 11,5 м и на 17,1 м в группе с более частыми курсами тренировок. Полученный прирост 6-МР не является у наших больных клинически значимым, т. к. при этом не уменьшилась выраженность одышки при повседневной физической активности. Однако исходный уровень одышки был оценен пациентами в среднем в 2 балла, что соответствует достаточно умеренному ограничению повседневной активности, и, вероятно, для того, чтобы уменьшить ее выраженность, нужны более интенсивные физические тренировки.

Нельзя не отметить, что в группе пациентов с более частыми курсами тренировок гораздо медленнее прогрессирует гиперинфляция легких, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ОО и ФОЕ по сравнению с группой с более редкими курсами реабилитации, в которой эти показатели значительно возросли.

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких вследствие гиперинфляции меняется механика дыхания, что негативно отражается в первую очередь на силе диафрагмы, которая является основной инспираторной мышцей [21]. У ликвидаторов отсутствует значимая бронхиальная обструкция и гиперинфляция, тем не менее более чем у 50 % пациентов сила инспираторных мышц была ниже 75 $\%_{долж.}$, как и среднее значение PI_{max} в группе в целом – 69,3 % (57,8–80,8 $\%_{долж.}$).

Корреляционный анализ также не выявил зависимости этого показателя от легочной функции, следовательно, причина недостаточной силы инспираторных мышц у этих пациентов не связана с вентиляционными нарушениями и, по-видимому, имеет внелегочный генез.

Прямая связь энергии в REM-тесте с показателями бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$) и обратная связь с легочными объемами (ФОЕ, ОО, ОО / ОЕЛ) также соответствуют доказанному влиянию гиперинфляции на состояние дыхательной мускулатуры [22]. Полученная корреляция между выносливостью дыхательных мышц и 6-МР свидетельствует о том, что снижение физической толерантности у наших пациентов обусловлено состоянием не только скелетной, но и дыхательной мускулатуры, в первую очередь их выносливостью, т. е. способностью мышц поддерживать необходимый уровень работоспособности в течение определенного времени, а не только создавать кратковременное усилие. Программа физической реабилитации включала в основном упражнения для тренировки скелетных мышц как верхних (упражнения с гантелями), так и нижних конечностей (упражнения на велоэргометре и бегущей дорожке). Вероятно, этих воздействий недостаточно для эффективного улучшения функционального состояния респираторных мышц.

Энергия, затрачиваемая на преодоление резистивной нагрузки, коррелировала у пациентов с ИМТ, что согласуется с данными, полученными в исследовании выносливости дыхательных мышц у больных муковисцидозом [23], в котором было показано, что при низком нутритивном статусе достоверно снижены сила и выносливость инспираторных мышц по сравнению с с нормальной массой тела. В начале исследования ИМТ был сходным в обеих группах, к концу исследования ИМТ достоверно увеличился в группе с ≥ 4 курсами реабилитации, в отличие от 2-й группы. При достоверном повышении 6-МР и отсутствии улучшения легочной вентиляции это может быть косвенным подтверждением положительного влияния физической реабилитации на скелетную мускулатуру, хотя более уверенно об этом можно говорить при оценке тощей (безжировой) массы тела. В то же время мы не получили различий в показателях силы и выносливости дыхательных мышц у пациентов с разной частотой реабилитационных курсов. Возможно, это связанно с тем, что у наших больных слабость дыхательных мышц была не очень выраженной. В многочисленных международных исследованиях [24] и в Объединенном соглашении по легочной реабилитации Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [18] показано, что при небольшом снижении силы дыхательной мускулатуры эффект тренировок менее заметен, чем у больных с выраженной слабостью дыхательной мускулатуры. В этой ситуации недостаточно использовать диафрагмальное дыхание и оптимизацию дыхания при физической нагрузке, а требуются более интенсивные тренировки инспираторной и экспираторной мускулатуры с помощью дыхательных тренажеров.

Заключение

Таким образом, участники ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, страдающие радионуклид-индуцированной пневмопатией, нуждаются в физической реабилитации, которая позволяет улучшить переносимость повседневных физических нагрузок. Физические тренировки в условиях стационара недостаточно эффективны из-за кратковременности курсов, поэтому начатая во время госпитализации физическая реабилитация этих больных должна продолжаться амбулаторно. Упражнения, направленные на тренировку скелетной мускулатуры, не-

обходимо дополнять специальными методиками для тренировки дыхательных, в первую очередь инспираторных мышц. Требуются дальнейшие исследования для разработки оптимального режима тренировки дыхательных мышц и оценки отдаленных результатов физической реабилитации при этой форме легочной патологии.

Литература

1. *MacNee W.* Pulmonary rehabilitation. In: MacNee W., ZyWallack R.L., Keenan J. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. Caddo, USA: Professional Communications, Inc.; 2005.
2. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; 131: 4S–42S.
3. *Porszasz J., Emtner M., Goto S. et al.* Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. Chest 2005; 128: 2025–2034.
4. *Mador M.J., Deniz Q., Aggarwal A. et al.* Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. Chest 2005; 128: 1216–1224.
5. *Beckerman M., Magadle R., Weiner P.* The effect of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. Chest 2005; 128: 3177–3182.
6. *Чикина С.Ю.* Клинико-морфологическая и генетическая характеристика бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
7. *Якушин С.С., Зайчиков В.М., Цинкина Г.К.* Клинико-морфологические особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й: Сборник резюме. М.; 1997. № 1217.
8. *Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др.* Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Чучалин А. Г., Черняев А. Л., Вуазен К. (ред.). Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165–176.
9. *Свирина В.И., Якушин С.С., Смирнова Е.А., Решетова И.В.* Распространенность хронических обструктивных заболеваний легких у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7–й: Сборник резюме. М.; 1997. №1210.
10. *Кирюхин А.В.* Отдаленные результаты наблюдения и лечения патологии органов дыхания у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС во Владимирской области: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
11. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 659-692.
12. Стандартизация легочных функциональных тестов. Пульмонология 1993; прил.: 1-165.
13. *Pelegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al.* Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–968.
14. *Black L.F., Hyatt R.E.* Maximal inspiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am. Rev. Respir. Dis. 1959; 99: 696–702.
15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166; 111–117.
16. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1384–1387.
17. *Palange P., Forte S., Onorati P. et al.* Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. J. Appl. Physiol. 2000; 88: 1715–1720.
18. American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 1390–1413.
19. *Sewell L., Singh S.J., Williams J.E.A. et al.* How long should outpatient pulmonary rehabilitation be? A randomised controlled trial of 4 weeks versus 7 weeks. Thorax 2006; 61: 767–771.
20. *Verrill D., Barton C., Beasley W., Lippard W.M.* The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. Chest 2005; 128: 673–683.
21. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 321–340.
22. *Ottenheijm C.A., Heunks L.M., Dekhuijzen R.P.* Diaphragm adaptations in patients with COPD. Respir. Res. 2008; 9 (1): 12.
23. *Rabinovich R.A., Bastos R., Ardite E. et al.* Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. Eur. Respir. J. 2007; 29 (4): 643–650.
24. *Belman M.J., Shadmehr R.* Targeted resistive ventilatory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. J. Appl. Physiol. 1988; 65: 2726–2735.

Поступила 23.05.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК [616.233+616.24]-036.12-057-085.82

Л.А.Иванова, М.Н.Горизонтова, Ю.В.Стаценко, И.В.Бабенко, Г.М.Вологжанина, О.В.Крупенина

Комплексные лабораторные исследования при профессиональных заболеваниях органов дыхания

ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

L.A.Ivanova, M.N.Gorizontova, Yu.V.Statsenko, I.V.Babenko, G.M.Vologzhanina, O.V.Krupenina

Complex laboratory investigations in occupational respiratory diseases

Summary

Results of complex laboratory examination of 103 patients with dust related bronchitis caused by exposure of various industrial dusts, 22 patients with pneumoconiosis and 12 subjects not having respiratory pathology and not exposed to quartz dust or any other occupational hazards are presented in this article. Laboratory examination included morphological investigations of sputum and bronchial brush biopsy specimens, cytochemical characterization of bronchial ciliated epithelium and blood cells, and bacteriological and serological investigations of bronchial mucus. Our results demonstrated that morphological lesions of bronchial epithelium cells leading to their death followed cell dysfunction, disorders of enzyme activity, hypoxemia, predominance of Haemophilus influenzae in microflora, and significant inflammatory and allergic response in blood. These changes were found in different clinical stages of dust related bronchitis and pneumoconiosis. The findings obtained are of great importance for understanding pathogenic mechanisms of dust related lung diseases as well as from clinical point of view such as diagnosis and development of individual treatment strategies.

Резюме

В статье представлены результаты комплексного лабораторного обследования 103 больных с пылевым бронхитом, вызванным различными видами производственной пыли, 22 пациентов с пневмокониозом различной степени выраженности и 12 человек, не имевших в анамнезе заболеваний органов дыхания и не подвергавшихся воздействию кварцсодержащей пыли и других профессиональных вредностей. Комплекс лабораторного обследования включал морфологическое изучение мокроты, соскоб слизистой бронхов, цитохимическую характеристику функционального состояния мерцательного эпителия, а также клеток крови в сочетании с бактериологической и серологической оценкой отделяемого бронхов. Исследования показали, что изменения морфологической структуры клеток бронхиального эпителия, приводящие к их гибели, связаны с нарушением функционального состояния, ферментативной активности клеток, гипоксемией, изменением микробной флоры с преобладанием *Haemophilus influenzae*, выраженной воспалительной и аллергической реакцией крови и характерны для различной степени выраженности клинических проявлений пылевого бронхита и пневмокониоза. Полученные данные имеют значение как с позиции уточнения патогенетических механизмов развития пылевых заболеваний легких, так и с практической точки зрения – в диагностике и при формировании индивидуальных лечебных комплексов при этой патологии.

Профессионально обусловленные патологии органов дыхания по распространенности и тяжести занимают одно из ведущих мест в структуре профессиональной заболеваемости и имеют существенное социально-экономическое значение [1–3]. Актуальной является проблема пылевого бронхита. В формировании патологического процесса при пылевом бронхите ведущее значение имеют 3 основных синдрома: обструктивный, инфекционно-воспалительный и эмфизема легких. При пылевом бронхите I стадии клиническая картина малосимптомна, при пылевом бронхите II стадии удается выделить преобладающий синдром, определяющий симптомокомплекс болезни, при пылевом бронхите III стадии наблюдается сочетание всех основных синдромов.

Цель настоящего исследования – выявить особенности различных вариантов клинического течения пылевого бронхита, чтобы более подробно охарактеризовать патогенетические особенности формирования пылевого бронхита, оценить прогноз заболевания и разработать комплекс оптимальных лечебных мероприятий.

Сложность патогенетических механизмов в развитии профессиональных заболеваний органов дыхания – пылевого бронхита, пневмокониоза, бронхиальной астмы – диктует необходимость использовать в диагностике расширенный комплекс методов для оценки воспалительных, токсических и аллергических реакций организма, включая эндоскопические исследования с гистологией биоптата слизистой бронхов, цитологические исследования, бактериологическое исследование мокроты, исследования клеток крови, а также анализ иммунологических и биохимических показателей [4–7].

Лабораторная диагностика легочных и бронхиальных заболеваний основана на исследовании мокроты, бронхиального аспирата, материала щеточной и катетерной биопсии, трансбронхиальной и трансторакальной пункционной аспирационной биопсии, которые составляют обширный раздел практической цитологии. К преимуществам цитологического исследования мокроты относят возможность проводить повторные и массовые анализы в амбулаторных условиях. С целью повышения информативности, особенно для выявления злокачественных новообразований, рекомендуется 3–5-кратное исследование мокроты. Другой задачей с расширением методических и технических возможностей в цитологии, с применением цитохимического, иммунноцитохимического методов, цитофлюориметрии является

качественная идентификация и количественная оценка различных клеточных и внутриклеточных обменных и иммунологических процессов. Особое значение приобретают исследования материала бронхофиброскопии, которые дают объективную информацию о характере изменения бронхиального дерева и течении патологического процесса, уточняют причину жалоб и функциональных расстройств, дают возможность ставить диагноз заболевания, когда клинико-рентгенологические и функциональные методы еще недостаточно информативны, позволяют верифицировать диагноз пылевого заболевания и провести дифференциальный диагноз с заболеваниями легких непрофессиональной этиологии.

При этом большую роль играют и бактериологические исследования, позволяя охарактеризовать микробный состав мокроты с выделением патогенных штаммов микроорганизмов, имеющих ведущие значение в формировании пылевого бронхита.

Материал и методы

Были обследованы 137 человек, из них 103 больных пылевым бронхитом, вызванным различными видами производственной пыли и 22 пациента с пневмокониозом различной степени выраженности. Контрольную группу для проведения бронхофиброскопии составили 12 человек, не имевших в анамнезе заболеваний органов дыхания и не подвергавшихся воздействию кварцсодержащей пыли и других профессиональных вредностей.

Среди 103 больных пылевым бронхитом у 6 человек признаки заболевания были начальными (1-я группа). У 97 пациентов был пылевой бронхит II и III стадий, из которых 67 человек составили 2-ю группу с преобладанием обструктивного синдрома и 30 человек – 3-ю группу с преобладанием инфекционно-воспалительного синдрома.

По данным бронхофиброскопического исследования [8], проведенного среди 48 больных, ни в одном случае состояние стенки бронхов не было нормальным. Во всех случаях процесс был двусторонним и сочетался с трахеитом. У всех обследованных выявлен хронический процесс в бронхах, эндоскопическая картина которого отличается от таковой при хроническом бронхите непрофессиональной этиологии и характеризуется преобладанием атрофического, в большинстве случаев – склерозирующего процесса. Признаки обострения процесса с наличием текущего воспаления на фоне атрофического диффузного двустороннего бронхита выявлены только у 3 из 19 больных в 3-й группе.

При проведении лабораторных исследований был применен комплексный методический подход, который включал: морфологическое изучение клеточного состава мокроты; цитологическую характеристику соскоба слизистой бронхов материала бронхофиброскопии с количественной оценкой содержания эпителиальных, макрофагальных элементов и различных форм лейкоцитов (бронхоцитограмма); исследование морфологического состава крови; бактериологический анализ мокроты; серологические исследования микробной сенсибилизации к различным видам патогенных микроорганизмов; цитохимические исследования ключевых показателей метаболизма клеток для оценки функционального состояния лейкоцитов крови в аллергических и воспалительных реакциях организма и функционального состояния мерцательного эпителия бронхов как основного клеточного элемента в мукоциллиарном эскалаторе бронхиального дерева.

Результаты и обсуждение

Количественная оценка клеточного состава соскоба слизистой бронхов II порядка включала эпителиальные, лейкоцитарные элементы, а также клетки рыхлой соединительной ткани (плазматические и тучные), макрофагальные элементы и плоский эпителий верхних дыхательных путей. Среди бронхиального эпителия основную массу составляли клетки мерцательного эпителия, а также железистый и базальный эпителий. Лейкоцитарные элементы крови представляли нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и лимфоциты. Основные цитологические изменения в обследованных группах больных касались клеток бронхиального эпителия и лейкоцитов (табл. 1).

При цитологическом исследовании слизистой бронхов (табл. 1) у всех обследованных больных с пылевым бронхитом обнаружено повышенное содержание дегенеративно-измененного бронхиального эпителия, количество которого в бронхоцитограмме составляло в 1-й группе 3,2 %, во 2-й группе – 18,8 %, а в 3-й группе 15,0 % от общего числа клеток (в контрольной группе – 1,6 %). У больных с преобладанием воспалительного процесса в бронхоцитограмме

Таблица 1

Бронхоцитограмма в контроле у больных (M ± m), %

Группа обследованных	Эпителий бронхов				Лейкоциты			
	мерцательный	железистый	базальные клетки	дегенерированный	нейтрофилы	эозинофилы	лимфоциты	моноциты
Контроль (*n* = 12)	76,9 ± 3,6	4,5 ± 0,9	6,2 ± 2,3	1,6 ± 1,5	2,2 ± 0,9	0,03 ± 0,03	2,2 ± 0,8	0,23 ± 0,07
Больные пылевым бронхитом:								
1-я группа (n = 6)	86,45 ± 7,00	2,2 ± 1,2	1,9 ± 0,7	3,2 ± 1,0	1,76 ± 0,50	0,060 ± 0,02	0,9 ± 0,2	0,87 ± 0,30
2-я группа (n = 22)	70,38 ± 2,20	2,46 ± 0,60	1,2 ± 0,4	18,8 ± 2,10*	1,4 ± 0,3	0,20 ± 0,07*	2,0 ± 0,3	0,38 ± 0,10
3-я группа (n = 20)	65,53 ± 3,30	2,03 ± 0,20	1,4 ± 0,3	15,0 ± 2,3*	9,0 ± 1,2*	0,6 ± 0,3*	3,7 ± 0,2	0,45 ± 0,10

Примечание: * – достоверные различия с группой контроля ($p > 0,05$).

Таблица 2

Результаты бактериологического и серологического исследования больных пылевым бронхитом с различными вариантами клинического течения (M ± m)

Виды микроорганизмов	Частота выявления, %			
	микроорганизмов		микробной сенсибилизации	
	2-я группа (*n* = 67)	3-я группа (*n* = 30)	2-я группа (*n* = 45)	3-я группа (*n* = 23)
Haemophilus influenzae	55,2 ± 6,0	63,3 ± 8,7	33,3 ± 7,2	43,3 ± 33,0
Streptococcus pneumoniae	38,8 ± 5,9	53,3 ± 9,0	31,1 ± 6,8	8,0 ± 5,7
Klebsiella spp.	28,3 ± 5,4	20,0 ± 7,3	13,3 ± 6,8	13,7 ± 7,3
Staphylococcus spp.	11,9 ± 3,9	10,0 ± 5,4	26,7 ± 6,5	4,3 ± 4,0
Streptococcus spp.	17,9 ± 4,6	30,0 ± 6,7	2,2 ± 2,1	8,6 ± 5,9
Candida sp.	22,4 ± 5,0	30,0 ± 6,7	6,6 ± 3,6	–

среди лейкоцитарных элементов нейтрофилы и лимфоциты обнаружены в большем количестве (9,0 % и 3,7 %), чем при обструктивном синдроме (соответственно 1,4 % и 2,0 %), при 2,2 % нейтрофилов и 2,2 % лимфоцитов в контроле. Как во 2-й, так и в 3-й группах отмечено увеличение числа эозинофильных лейкоцитов. Их количество составляло при обструктивном синдроме 0,2 %, а при воспалительном – 0,6 % (при 0,03 % в контроле).

При наличии воспалительных изменений в морфологической картине соскоба слизистой бронхов важное значение имеет изучение микрофлоры мокроты, которое позволяет во многих случаях обнаружить присутствие патогенных штаммов, причастных к хроническим воспалительным процессам в бронхиальном дереве (табл. 2).

Выявлено, что в мокроте больных с преобладанием инфекционно-воспалительного синдрома чаще, чем у пациентов с обструктивным синдромом встречаются *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* sp. и *Haemophilus influenzae*. Заслуживают внимание и данные серологических исследований, которые указывают на то, что показатели микробной сенсибилизации к *Str. pneumoniae* и *Staphylococcus* sp. были значительно выше во 2-й группе, что является подтверждением аллергической природы обструктивного синдрома, в основе которой лежат процессы сенсибилизации к микрофлоре мокроты.

Бактериологическое исследование микрофлоры бронхов у больных пылевым бронхитов подтвердило полученные данные о том, что преобладающей микрофлорой у них являются *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*, которые высевались раздельно или в ассоциации. Помимо этих микроорганизмов, обнаруживались *Neisseria* spp., *Streptococcus* spp., в том числе *Streptococcus viridans*, а также *Staphylococcus* sp., *Candida* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*. Обсемененность мокроты больных хроническим бронхитом зависела от тяжести течения заболевания. При легком течении бронхита обсемененность мокроты как *H. influenzae*, так и *Str. pneumoniae* обычно бывает низкой. По-видимому, сниженная численность микробов при сохранном состоянии эпителия бронхиального дерева до определенного предела может не вызывать воспалительную реакцию в бронхах. Дальнейшее ухудшение состояния слизистой оболочки при продолжающемся воздействии промышленной пыли нарушает барьерные функции слизистой оболочки и создает благоприятные условия для развития хронического инфекционного процесса в бронхиальном дереве. Не случайно у больных с цитологическими признаками активного воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов ассоциация *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* встречалась в 2 раза чаще, чем у лиц без воспалительной реакции. Высокий уровень этих микроорганизмов в мокроте больных пылевым бронхитом и значительный процент антител к ним действительно свидетельствуют об их существенной роли (особенно в ассоциации) в патогенезе пылевого бронхита.

Дополнительные данные для уточнения роли различных механизмов в патогенезе пылевого бронхита предоставляют исследования крови. Так, уже при общегематологическом анализе в 3-й группе выявлены характерные для воспаления изменения: повышение СОЭ с 11 до 30 мм/час, увеличение количества лейкоцитов от 8,3 до $10,4 \times 10^9$ в 1 л и числа палочкоядерных нейтрофилов от 8 до 16 % в лейкоцитарной формуле. В целом в 3-й группе отмечено более высокое, чем у больных с обструктивным синдромом, содержание в крови нейтрофильных лейкоцитов. Увеличение количества эозинофилов до 9–14 % в лейкоцитарной формуле наблюдалось как во 2-й, так и в 3-й группе (соответственно у 26 и 33 % обследованных).

Уточнить характер ведущих клинических синдромов при пылевом бронхите помогают цитохимические исследования крови. Большую выраженность воспалительных изменений у больных 3-й группы подтверждает выявление щелочной фосфатазы в нейтрофилах. Ее высокая активность отмечена у 95 % больных 3-й группы (88,0 ± 6,3 е. а. в среднем по группе). Во 2-й группе повышение щелочной фосфатазы нейтрофилов наблюдалось только в 42 % случаев (56,0 ± 1,5 е. а.; $p < 0,05$). Следует отметить, что активность кислой фосфатазы – фермента, связанного с аллергическими реакциями, – в лимфоцитах и нейтрофилах крови одинаково высока у пациентов как с обструктивным, так и с инфекционно-воспалительным синдромом (соответственно 83,1 ± 2,4 и 79,0 ± 2,2 % ферментположительных лимфоцитов и 75,5 ± 2,0 и 77,0 ± 4,0 % положительных нейтрофилов). Высокая активность кислой фосфатазы лейкоцитов наряду с повышенным количеством эозинофилов в крови и соскобе слизистой бронхов

у больных 3-й группы может свидетельствовать о роли аллергических механизмов и в хроническом воспалительном процессе, осложняющем течение пылевого бронхита.

Для характеристики функционального состояния мерцательного эпителия соскоба слизистой бронхов (табл. 3) у 42 пациентов с пылевым бронхитом, 22 больных пневмокониозом и в контрольной группе (12 человек) методами цитохимии изучены активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) – митохондриальных ферментов, связанных с дыханием клетки.

Анализ результатов цитохимических исследований проведен в зависимости как от выраженности заболевания, так и степени оксигенации крови. В контрольной группе обследованных лиц отмечен нормальный уровень насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) – 94–96 %, в среднем 95 %.

В 1-й группе у 6 больных легко выраженным бронхитом с незначительным нарушением дыхательной функции отмечалась незначительная гипоксемия (SaO_2 – 92–93,8 %, в среднем 93,6 %). Во 2-й группе у 23 больных с обструктивным синдромом с более выраженной дыхательной недостаточностью выявлена гипоксемия I степени (SaO_2 – 90–92 %, в среднем 92,1 %). В 3-й группе у 12 человек с тяжелым осложненным бронхитом с выраженной воспалительной реакцией, обструктивным синдромом и выраженными морфологическими изменениями бронхиального дерева была гипоксемия II степени (SaO_2 – 82–89 %, в среднем 88,8 %).

Из 22 больных с пневмокониозом 6 человек с подозрением на пневмокониоз (0-I) без гипоксии (SaO_2 – 94 %) составили 2-ю группу А и 16 человек с пневмокониозом I-II стадии с нерезко выраженной гипоксемией (SaO_2 – 91–93 %, в среднем 92,3 %) включены во 2-ю группу Б.

Исследования показали, что у пациентов с пылевыми заболеваниями органов дыхания при различном уровне SaO_2 выявлены изменения со стороны энергетических ферментов в клетках мерцательного эпителия бронхов. При пылевом бронхите в клетках бронхиального эпителия прослеживается зависимость активности метаболических процессов от степени выраженности гипоксемии. Нормальное содержание кислорода в крови сочетается с неизменной ферментной активностью эпителиальных клеток. При небольшом снижении кислорода появляются незначительные сдвиги активности ферментов в виде снижения уровня СДГ и α-ГФДГ.

У больных с выраженным бронхитом более значительная гипоксемия и клинические признаки дыхательной недостаточности сопровождаются выраженным снижением активности этих ферментов в клетках мерцательного эпителия. У этих больных показатели содержания кислорода связаны не только с активностью дыхательного фермента – СДГ, но и с активностью другого митохондриального фермента – α-ГФДГ, что свидетельствует о мобилизации основных энергетических ресурсов клетки: дыхания и гликолиза. Следует отметить, что в мерцательном эпителии бронхиального дерева реакция на гипоксемию проявлялась не только подавлением обменных процессов в клетки, но и морфологическим нарушением, приводящим к повышенному разрушению клеток.

При пневмокониозе, в отличие от пылевого бронхита, изменение ферментной активности изученных клеток проявлялись уже на начальных стадиях заболевания. У лиц с подозрением на пневмокониоз с нормальными показателями SaO_2 активность дыхательных ферментов была повышена.

Заключение

Таким образом, комплекс лабораторных исследований, включающий морфологическое изучение мокроты, соскоба слизистой бронхиального дерева, цитохимическую характеристику функционального состояния мерцательного эпителия бронхов, а также клеток крови в сочетании с бактериологической и серологической оценкой отделяемого бронхов, является информативным как в диагностике, так и в характеристике патогенетических механизмов пылевых легочных заболеваний.

Изучение клеточного состава соскоба слизистой оболочки бронхов при пылевом бронхите количественным методом показало, что бронхоцитограмма отражает характер и особенности поражения слизистой оболочки бронхов при пылевом воздействии.

Таблица 3

Цитохимические изменения клеток бронхиального эпителия при пылевом бронхите и пневмокониозе в зависимости от степени гипоксемии

Обследованная группа	Число наблюдений	Изучаемые показатели ($M \pm m$)		
		SaO_2	α-ГФДГ	СДГ
Контрольная группа	12	95,0 ± 0,3	2,51 ± 0,10	2,58 ± 0,10
Больные пылевым бронхитом:				
1-я группа	6	93,60 ± 0,01	2,4 ± 0,2	2,49 ± 0,1
2-я группа	23	92,1 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,02 ± 0,10*
3-я группа	12	88,8 ± 1,7	2,1 ± 0,2	1,82 ± 0,20*
Больные пневмокониозом:				
2-я группа А	6	94,00 ± 0,01	2,71 ± 0,20	2,22 ± 0,30
2-я группа Б	16	92,3 ± 0,2	2,04 ± 0,20	2,08 ± 0,20

Примечание: * – достоверные различия с контролем ($p > 0,05$).

Степень выраженности этих изменений коррелирует с особенностями клинической формы заболевания. Состояние бронхиального эпителия при пылевом бронхите характеризуется преимущественно атрофическими его изменениями, что проявляется в бронхоцитограмме возрастанием числа дегенерированных клеток. По их количественному содержанию в мазках можно судить о выраженности атрофических изменений в бронхиальном дереве. При наличии воспалительной реакции слизистой оболочки бронхов увеличивается число лейкоцитарных клеток и макрофагальных элементов.

Исследования показали, что изменения морфологической структуры клеток бронхиального эпителия, приводящие к их гибели, связаны с развитием в клетке энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксией, гипоксемией, изменением микробной флоры с преобладанием *H. influenzae,* выраженной воспалительной и аллергической реакцией крови и характерны для различной степени выраженности клинических проявлений пылевого бронхита и пневмокониоза.

В ходе исследований удалось выделить отдельные цитологические, цитохимические и микробиологические показатели, наиболее выраженно изменяющиеся при преобладании в картине заболевания того или иного клинического синдрома.

Полученные данные имеют значение как для уточнения патогенетических механизмов развития пылевого бронхита, так и в практических целях – при разработке индивидуальных программ лечения.

Литература

1. *Васильева О.С.* Профессиональная бронхиальная астма: клинические варианты и диагностика. Пульмонология 2005; 5: 61–68.
2. *Рослая Н.А.* Профессиональные заболевания органов дыхания при производстве сплавов тугоплавких металлов (особенности развития, течения и медицинской реабилитации): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
3. *Разумов В.В., Панаев Н.И., Шавцова Г.М. и др.* Проблемы формирования группы риска при хроническом пылевом профессиональном бронхите. В кн.: Материалы III Всероссийского конгресса "Профессия и здоровье". М.; 2004. 274–276.
4. *Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., Лашина Е.Л. и др.* Гистоморфологическая картина формирования пылевой болезни легких при воздействии пыли каолина и муллита. В кн.: Материалы IV Всероссийского конгресса "Профессия и здоровье". М.; 2005. 180–181.
5. *Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М.* Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости. Пульмонология 2007; 3: 66–71.
6. *Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Тимошин С.С. и др.* Динамика иммунного ответа слизистой оболочки долевого бронха у больных пневмонией. Пульмонология 2003; 4: 22–25.
7. *Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А. и др.* Иммуноцитохимическое исследование бронхиального секрета в оценке степени эндобронхита. Пульмонология 2002; 4: 29–37.
8. *Милишникова В.В.* Бронхофиброскопия при диагностике пылевых заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1981.

Поступила 25.04.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.2-057-074/078

А.В.Жестков, В.В.Косарев, С.А.Бабанов, А.И.Косов

Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Росздрава", Самара

A.V.Zhestkov, V.V.Kosarev, S.A.Babanov, A.I.Kosov

Clinical and immunological features of occupational bronchitis

Summary

Based on results of investigation of 144 patients the authors described functional, bronchoscopic, microbiological, and immunological peculiarities of chronic dustrelated bronchitis and chronic toxico-chemical bronchitis.

Резюме

В статье на основании проведенных исследований описываются функциональные, бронхоскопические, микробиологические и иммунологические особенности хронического пылевого бронхита у 144 пациентов и хронического бронхита токсико-химической этиологии.

В настоящее время в условиях расширения промышленного производства наблюдается увеличение числа больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии, в частности хроническим бронхитом. При этом известно, что хронический бронхит профессиональной – пылевой и токсико-химической – этиологии имеет свои особенности, отличные от клинико-функциональной и бронхоскопической картины при хронической обструктивной болезни легких, не связанной с воздействием профессиональных вредностей [1, 2].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-функциональных, бронхоскопических и иммунологических особенностей хронического бронхита профессиональной этиологии.

Материалы и методы

Нами проведен анализ клинико-функциональных показателей у 42 пациентов с хроническим пылевым бронхитом (ХПБ), 37 пациентов с бронхитом токсико-химической этиологии (ХБТХЭ) и 65 человек из контрольной группы, профессиональная деятельность которых не была сопряжена с аэрозольными факторами риска (все они не имели заболеваний легких, хронических заболеваний других органов и систем и, по данным клинического обследования, были признаны здоровыми).

Обследованные больные всех групп находились в возрасте от 40 до 59 лет. Для изучения состояния легочного рисунка, его сосудистого и интерстициального компонентов среди рабочих пылеопасных производств проводилась стандартная рентгенография органов грудной полости. Бронхоскопическое исследование выполняли при помощи бронхоскопа *FB-3C Olympus* (Япония) с применением местной анестезии (1%-й раствор лидокаина). Вентиляционную функцию легких изучали посредством компьютерного пневмотахографа *Custo Vit* (Германия).

Микрофлора бактериального содержимого исследовалась до начала антимикробной химиотерапии. Идентификация бактериальной флоры при хроническом бронхите осуществлялась с использованием микробиологических методов (бактериоскопическое, бактериологическое исследование мокроты). Забор первичного материала осуществляли в соответствии с требованиями национальных стандартов [3–5]. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводили по щадящей методике с учетом рекомендаций Европейского респираторного общества [3, 5].

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и национальными руководствами. Методы исследования включали определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии ЛТ, вычисление процента общей популяции клеток, экспрессирующих маркеров CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD95+, а также HLA-DR+-лимфоцитов. Одновременно проводили клинический анализ крови для определения абсолютного количества клеток.

Содержание иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке выявляли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия). Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Россия), устанавливали процент клеток, фагоцитирующих частицы. Гемолитическую активность комплемента CH50 и миелопероксидазы определяли с помощью стандартных реакций. Уровни цитокинов – интерлейкинов 1α, 1β и 8 (IL-1α, IL-1β, IL-8), фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерферона (INF-γ), общего иммуноглобулина E (IgE)

и фибронектина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

Было выявлено, что при профессионально обусловленных формах бронхита часто встречался хронический ринофарингит. Так, при хроническом пылевом бронхите поражение верхних дыхательных путей выявлено у 13 (30,95 %) пациентов, при хроническом бронхите токсико-химической этиологии – у 18 (48,64 %). Такая широкая распространенность патологии верхних дыхательных путей свидетельствует, прежде всего, о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер основного заболевания [2]. При рентгенологическом исследовании выявляются пневмосклеротические и эмфизематозные изменения (табл. 1).

Фибробронхоскопия была выполнена у 42 пациентов с ХПБ, 37 пациентов с ХБТХЭ. При бронхоскопическом исследовании у больных ХПБ преобладали субатрофические и атрофические изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов, которые проявлялись следующими признаками: ее истончением и бледно-розовым цветом, заостренностью карины бифуркации трахеи и шпор бронхов, подчеркнутостью устьев бронхиальных желез и хрящевого скелета. У 9 человек повышена складчатость слизистой оболочки бронхов, преимущественно в верхних долях, у них же обнаружены диффузное усиление сосудистого рисунка и явления гиперсекреции. Секрет слизистый, вязкий, располагается пристеночно, иногда с обтурацией просвета бронхов. В 5 случаях участки слизистой содержали пылевые включения.

Посредством фибробронхоскопии у 37 больных ХБТХЭ установлено наличие воспалительного процесса различной степени интенсивности и, как правило, двухсторонней локализации на фоне трахеобронхиальной дискинезии. Явления атрофических изменений в слизистой оболочке бронхов отмечались во всех 100 % случаев.

При исследовании функции внешнего дыхания установлено, что форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была достоверно снижена по сравнению с контролем при ХПБ и ХБТХЭ ($p < 0,001$). Объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и индекс Тиффно ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) также были достоверно снижены в обеих группах обследуемых по сравнению с контрольной ($p < 0,001$).

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) была достоверно снижена при ХПБ и ХБТХЭ ($p < 0,001$). Мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ на уровне мелких бронхов ($МОС_{25}$) в обеих исследуемых группах также была достоверно снижена ($p < 0,001$). $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ с высокой достоверностью снижены во всех основных группах обследуемых пациентов ($p < 0,001$). Вязкостное дыхательное сопротивление (ВДС) при ХПБ и ХБТХЭ было повышено ($p < 0,001$).

Таким образом, в целях ранней диагностики гиперреактивности бронхов у лиц, контактирующих на производстве с промышленными аэрозолями, и определения степени функциональных нарушений при ХПБ и ХБТХЭ необходимо оценивать такие показатели форсированного выдоха, как $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, ПСВ, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и ВДС. Колебания их значений могут служить первичным физиологическим маркером преморбидных изменений при хронической бронхолегочной патологии и должны использоваться при диспансерном наблюдении пациентов с заболеваниями легких профессиональной этиологии.

Из элиминационных механизмов в процессе иммунного ответа нами были изучены фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ), отражающая фазу поглощения чужеродных частиц, уровень фибронектина, способствующего синтезу коллагеновых волокон в легочной ткани и развитию фиброза, а также активность миелопероксидазы лимфоцитов, характеризующей кислородную фазу фагоцитоза, в течение которой происходит киллинг захваченных микроорганизмов и пылевых частиц.

Уровень ФАЛ при ХПБ и ХБТХЭ был снижен ($p < 0,001$), что свидетельствует о главенствующей роли нарушений фагоцитоза наравне с дисбалансом клеточных факторов в патогенезе профессиональных заболеваний органов дыхания. При ХПБ и ХБТХЭ выявлено достоверное увеличение уровня миелопероксидазы в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Миелопероксидаза, относящаяся к лизосомальным ферментам, обладает антимикробным действием, повышение ее активности ведет к повреждению бронхов и легких, нарушению бронхиальной проходимости.

Отмечается также значительное повышение сывороточного уровня фибронектина, который может служить биомаркером воспаления при ХПБ ($p < 0,001$), менее значимо это показатель увеличен при ХБТХЭ ($p = 0,003$). Рост уровня фибронектина, по всей видимости, обусловлен тем, что первичная реакция альвеолярных макрофагов на инородные частицы всегда сопровождается усилением синтеза фибронектина, являющегося хемотаксическим фактором для фибробластов, а также универсальным опсонином.

Таблица 1

Клинические признаки, выявленные при хроническом бронхите

Группы	Признаки			
	Хронический ринофарингит	Субатрофические и атрофические изменения слизистой	Пневмосклероз	Эмфизема легких
ХПБ ($n = 42$)	**30,95 %**	**100 %**	**66,67 %**	**64,29 %**
ХБТХЭ ($n = 37$)	**48,64 %**	**100 %**	**86,47 %**	**59,46 %**

Таблица 2
Иммунологические показатели при ХПБ и ХБХТЭ

Показатели	ХПБ (n = 21)	ХБТХЭ (n = 17)	Контрольная группа (n = 65)
	$X \pm S$	$X \pm S$	$X \pm S$
Лейкоциты, абс., 10^9/л	6,34 ± 0,72***	6,42 ± 0,66***	4,49 ± 0,79
Лимфоциты, абс., 10^9/л	2,50 ± 0,27***	2,53 ± 0,28***	2,14 ± 0,45
Лимфоциты, %	31,67 ± 2,69***	31,71 ± 3,14***	23,60 ± 4,11
CD3+, абс., 10^9/л	1,54 ± 0,30	1,66 ± 0,32	1,49 ± 0,35
CD3+, %	66,52 ± 3,93***	65,82 ± 3,92***	71,37 ± 4,21
CD4+, абс., 10^9/л	0,86 ± 0,14***	0,89 ± 0,17***	1,32 ± 0,35
CD4+, %	40,71 ± 2,61***	40,41 ± 2,81***	45,08 ± 3,09
CD8+, абс., 10^9/л	0,65 ± 0,11	0,63 ± 0,13	0,59 ± 0,21
CD8+, %	32,19 ± 2,46***	32,59 ± 2,37***	25,98 ± 2,64
CD16+, абс., 10^9/л	0,20 ± 0,03	0,13 ± 0,03***	0,22 ± 0,10
CD16+, %	19,43 ± 2,66**	14,24 ± 1,75**	17,86 ± 1,85
CD19+, абс., 10^9/л	0,49 ± 0,13***	0,47 ± 0,07***	0,33 ± 0,11
CD19+, %	12,95 ± 2,31***	12,76 ± 1,89***	10,15 ± 1,29
CD4+ / CD8+	1,38 ± 0,40***	1,51 ± 0,52***	2,63 ± 1,46
CD25+, абс., 10^9/л	0,15 ± 0,03***	0,16 ± 0,03***	0,13 ± 0,16
CD25+, %	7,38 ± 1,75***	7,71 ± 1,69***	3,91 ± 0,95
CD95+, абс.,10^9/л	0,20 ± 0,06	0,25 ± 0,05	0,20 ± 0,03
CD95+, %	9,90 ± 2,66	12,41 ± 1,77	10,22 ± 2,28
HLA-DR+, абс., 10^9/л	0,25 ± 0,03***	0,30 ± 0,05***	0,18 ± 0,02
HLA-DR+, %	15,57 ± 2,68***	18,82 ± 2,77***	10,46 ± 1,82
ФАЛ, %	43,76 ± 5,25***	53,41 ± 3,89***	59,35 ± 8,17
Миелопероксидаза, %	59,38 ± 3,28***	59,06 ± 3,07***	46,29 ± 3,16
Фибронектин, нг/мл	392,29 ± 38,80***	324,00 ± 39,25***	287,98 ± 44,95
IgA, г/л	2,36 ± 0,31***	2,51 ± 0,39***	1,82 ± 0,13
IgM, г/л	1,25 ± 0,17*	1,41 ± 0,11*	1,14 ± 0,14
IgG, г/л	11,71 ± 1,56***	15,30 ± 2,32***	14,53 ± 2,18
IgE, МЕд/мл	178,90 ± 26,86***	216,35 ± 25,57***	72,18 ± 25,80
CH50, е. а.	45,81 ± 2,01***	50,97 ± 2,45***	50,05 ± 1,36
IL-8, пг/мл	63,00 ± 7,25***	24,29 ± 2,93***	15,78 ± 4,10
INF-γ, пг/мл	119,00 ± 6,04***	196,59 ± 11,40***	191,54 ± 12,04
IL-1α, пг/мл	12,29 ± 2,70***	13,65 ± 2,55***	0,00 ± 0,00
IL-1β, пг/мл	5,50 ± 1,86***	7,12 ± 2,34***	30,72 ± 2,35
TNF-α, пг/мл	24,14 ± 3,57***	101,12 ± 8,29***	46,02 ± 4,40

Примечание: * – достоверность различий с показателями контрольной группы при p < 0,05; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. CH50 – количество комплемента в сыворотке, вызывающее лизис 50 % эритроцитов в стандартном комплемент-зависимом гемолитическом тесте; INF-γ – интерферон γ, IL-1α – интерлейкин 1α, IL-1β – интерлейкин 1β, TNF-α – фактор некроза опухоли α.

Уровень иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови был повышен у пациентов с ХПБ и ХБТХЭ. Концентрация иммуноглобулина М (IgM) в сыворотке крови при ХПБ и ХБТХЭ также была увеличена ($p < 0,001$). Сывороточный уровень иммуноглобулина G (IgG) был снижен при ХПБ ($p < 0,001$) и не был изменен при ХБХТЭ. Обращает на себя внимание рост уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови у всех обследованных групп пациентов до величин, характерных для аллергической сенсибилизации ($p < 0,001$), как представлено в табл. 2.

На наш взгляд, повышение уровня общего IgE при профессиональном бронхите связано с тем, что в последнее время в производственной среде все большее распространение получают промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, кроме диоксида кремния, различные полимерные смолы и химические вещества, обладающие раздражающим и сенсибилизирующим действием. При профессиональных заболеваниях легких формирование септического гранулематозного типа воспаления сопровождается перекрестным связыванием поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоафинных IgE-рецепторах 1-го типа. Это вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в верхних и нижних отделах респираторного тракта с помощью IgE-зависимого механизма.

Нами было обнаружено снижение гемолитической активности комплемента CH50 (одним из его основных биологических эффектов является функция иммунного цитолиза мембран различного происхождения) при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,001$). При ХПБ уровень IL-8 в сыворотке крови был увеличен в 3,99 раза ($p < 0,001$), при ХБТХЭ – в 1,54 раза ($p < 0,001$). Известно, что IL-8 продуцируется моноцитами и макрофагами, выполняет роль

индуктора острых воспалительных реакций, стимулирует адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов. Полученные результаты объясняются, по всей видимости, тем, что при интенсивных и длительных воспалительных процессах в сыворотке крови накапливаются провоспалительные цитокины.

Сывороточная концентрация IFN-γ снижена при ХПБ в 1,61 раза ($p < 0,001$). Замедление синтеза IFN-γ свидетельствует о недостаточной эффективности клеточных факторов иммунитета, что может способствовать персистенции воспалительного процесса. Синтез IL-1α ускоряется при профессиональных формах бронхита. Причем IL-1α является внутрисекреторным, а его высокую концентрацию в крови можно расценить как маркер повреждения клеток, в первую очередь, эпителия бронхиальной слизистой, что характерно для профессиональных заболеваний легких.

При ХПБ и ХБТХЭ сывороточная концентрация IL-1β была снижена в 5,59 и 4,32 раза соответственно ($p < 0,001$), что является критерием малой активности (хронического течения) воспалительного процесса в легких. Уровень TNF-α в сыворотке крови при ХПБ был снижен в 1,91 раза ($p < 0,001$) и повышен при ХБТХЭ в 2,2 раза ($p < 0,001$). TNF-α продуцируется моноцитами и макрофагами, его низкая концентрация может быть связана с недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма.

Чаще всего при обострении хронического бронхита из мокроты больных выделяли *Streptococcus pneumoniae* (в 45,24 % случаев при ХПБ, в 36,84 % – при ХБТХЭ) и негемолитические стрептококки (в 16,67 % случаев при ХПБ, в 26,32 % – при ХБТХЭ), несколько реже встречалась *Haemophilus influenzae* (в 14,29 % случаев при ХПБ, в 15,79 % – при ХБТХЭ). Частота встречаемости других микроорганизмов (*Moraxella catarrhalis, Neisseria* spp., *Enterococcus* spp.) была незначительной.

Доля пациентов, из мокроты которых не были выделены возбудители, была незначительной (28,57 % – в группе ХПБ, 36,84 % – в группе ХБТХЭ). В этом случае можно судить о неинфекционной (вызванной промышленными аэрозолями) природе персистенции бронхиального воспаления.

Кроме того, обращает на себя внимание, что при профессиональных формах бронхита чаще встречается моноинфекция, а не микробные ассоциации. В результате цитологического анализа жидкости БАЛ (ЖБАЛ) при ХПБ ($n = 23$) выявлено снижение содержания альвеолярных макрофагов до 65,92 ± 1,76 % ($p < 0,001$), повышение концентрации нейтрофилов до 28,74 % ± 1,78 % ($p < 0,001$), рост содержания бронхиальных клеток до 9,0 ± 1,25 % ($p < 0,001$), недостоверное увеличение относительного уровня лимфоцитов и эозинофилов ($p > 0,05$).

При анализе ЖБАЛ у больных ХБТХЭ ($n = 19$) содержание альвеолярных макрофагов было снижено до 69,16 ± 0,95 % ($p < 0,001$), уровень нейтрофилов повышен до 17,24 ± 0,87 % ($p < 0,001$), бронхиальных клеток – до 8,10 ± 1,23 % ($p < 0,001$). Кроме того, при ХБТХЭ максимально увеличено относительное содержание эозинофилов – до 7,53 ± 0,42 % ($p < 0,001$). Степень роста концентрации нейтрофилов при анализе ЖБАЛ, на наш взгляд, может служить критерием оценки выраженности воспалительных изменений при хроническом бронхите профессиональной этиологии.

Заключение

Профессиональные формы бронхита сопровождаются выраженными атрофическими изменениями в верхних дыхательных путях. При ХПБ ринофарингит выявлен у 30,95 %, при ХБТХЭ – у 48,64 % обследованных. Широкая распространенность при профессиональных формах бронхита патологии верхних дыхательных путей свидетельствует о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный генез патологии.

При фибробронхоскопическом исследовании профессиональные формы бронхита характеризуются наличием субатрофических и атрофических изменений слизистой оболочки бронхов при минимальной активности воспаления. При проведении пневмотахографии снижаются потоковые показатели форсированного выдоха, увеличивается ВДС.

При профессиональных формах бронхита выявлена незначительная обсемененность бронхиального дерева патогенными микроорганизмами. В 28,57 % случаев при ХПБ и в 38,84 % – при ХБТХЭ из мокроты не были выделены возбудители. Степень увеличения содержания нейтрофилов в ходе анализа клеточного состава ЖБАЛ может служить критерием оценки выраженности воспалительных изменений при ХПБ.

Биомаркерами воспалительной реакции респираторного тракта при профессиональном бронхите являются фагоцитарная активность лейкоцитов, уровни фибронектина, IL-8, и TNF-α в сыворотке крови. Тяжесть и индивидуальный прогноз состояния пациента определяются степенью выраженности иммунологических нарушений – дисбаланса клеточных факторов иммунитета и цитокинов.

Особенности клеточных и гуморальных факторов иммунитета, цитокинового профиля при ХПБ характеризуются повышением уровней CD25+-лимфоцитов, миелопероксидазы, фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, IL-1β, IL-8, снижением содержания CD4+-клеток, фагоцитарной активности лейкоцитов, гемолитической активности комплемента, уровней IL-1β, INF-γ, TNF-α в сыворотке крови. При ХБТХЭ иммунологические изменения характеризуются ростом лейкоцитов, лимфоцитов, CD19+-, CD25+-, CD95+-клеток в периферической крови, активности миелопероксидазы, концентрации фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, IL-1α, IL-8, TNF-α, а также снижением содержания CD4+- и CD16+-лимфоцитов, фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня IL-1β в сыворотке крови.

Литература

1. *Зинченко В.А., Разумов В.В., Гуревич Е.Б.* Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких

(ХОБЛ) – пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких (критический обзор). В кн.: Клинические аспекты профпатологии: Сборник науч. трудов. Томск; 2002. 15–18.
2. *Таловская М.В.* Влияние неблагоприятных производственных факторов (аммиак и его производные) на здоровье работающих, пути профилактики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2005.
3. *Гриштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Кулигина-Максимова А.В.* Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких). Тер. арх. 2004; 76 (3): 36–39.
4. *Игонина Н.П.* Клинико-эндоскопические особенности течения хронического бронхита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
5. *Штейнер М.Л., Бородулин Б.Е., Жестков А.В. и др.* Фибробронхоскопия при хронических обструктивных заболеваниях легких. Самара; 2003. 125–156.

Поступила 14.04.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233-002-057-092

О.С.Васильева, Е.С.Кравченко, Ю.С.Лебедин, Е.А.Кулемина

Условия труда и развитие легочной патологии у работников мясокомбината

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

O.S.Vasilieva, E.S.Kravchenko, Yu.S.Lebedin, E.A.Kulemina

Work conditions and development of respiratory pathology in meat processing factory workers

Summary

To study a rate and a character of respiratory and allergic pathology in subjects engaged in industrial production of sausages and other meat foods, this prospective longitudinal trial was performed in workers of one of the leading meat processing factories at Moscow. The trial involved 110 subjects (53 females and 57 males) aged 20 to 73 yrs with mean length of service of 11.7 yrs. There were 56 current smokers (50.9 %) with smoking history of 21.5 pack-yrs in average. The authors used the specialized SWORD questionnaire, clinical and ENT examination, spirometry and bronchodilating test with Ventolin, peak flowmetry to detect specific bronchial hyperreactivity, measured serum cytokine levels (TNF-α, IL-4, IL-6). According to the questionnaire results, 38 workers (34.5 %) had respiratory symptoms (cough, sputum production, breathlessness, asthma attacks) and 17 workers (15.5 %) had allergic symptoms (skin itch, urticaria, tearing, eyelid itch and hyperemia, rhinorrea, nasal congestion). Clinical respiratory signs were found only in 13 (11.8 %) of the workers. Lung function disorders were found in 40 (36.4 %) of the workers. The degree of FEV_1 and PEF decrease significantly correlated with the length of service ($r = -0.26$ and $r = -0.29$, respectively). Av inverse correlation was found between FEV_1 and cytokine levels ($r = -0.3$; $r = -0.31$ and $r = -0.26$ for IL-4, IL-6, and TNF-α, respectively). Therefore, the results show the actuality of healthcare problems in subjects involved in meat processing.

Резюме

С целью изучения частоты развития и характера легочной патологии и аллергических реакций у лиц, занятых в промышленном производстве колбасных и других мясных изделий, проведено продольное проспективное исследование среди работников одного из ведущих мясокомбинатов Москвы. Обследовано 110 человек (53 женщины и 57 мужчин) в возрасте от 20 до 73 лет с профессиональным стажем в среднем 11,7 года. Курящих было 56 человек (50,9 %), средний стаж курения – 21,5 пачки / лет. Проводились анкетный скрининг с помощью специализированного вопросника SWORD, физикальное обследование, спирометрия и бронходилатационный тест с сальбутамолом, пикфлоуметрия для выявления специфической гиперреактивности бронхов, определение уровня цитокинов (фактора некроза опухоли α – TNF-α, интерлейкинов – IL-4, IL-6) в сыворотке крови, осмотр ЛОР-органов. По результатам анкетного скрининга у 38 человек (34,5 %) зарегистрированы респираторные жалобы (кашель, продукция мокроты, затрудненное дыхание, приступы удушья), у 17 работников (15,5 %) – жалобы на кожный зуд, уртикарную сыпь, слезотечение, зуд и покраснение кожи век, риноррею, заложенность носа. Объективные признаки респираторной патологии обнаружены только у 13 (11,8 %) человек. Нарушения функции внешнего дыхания выявлены у 40 (36,4 %) человек. Степень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и пиковой скорости выдоха достоверно коррелировала с профессиональным стажем ($r = -0,26$ и $r = -0,29$ соответственно). Выявлена обратная корреляция между $ОФВ_1$ и уровнем IL-4, IL-6, TNF-α ($r = -0,3$, $r = -0,31$ и $r = -0,26$ соответственно). Таким образом, результаты подтверждают актуальность проблемы состояния здоровья лиц, занятых в производстве мясных продуктов.

Технологический процесс промышленного производства основных продуктов питания, потребляемых населением, а в частности мясопродуктов, сопряжен с воздействием на рабочих целого комплекса неблагоприятных факторов, способных привести к развитию местных и системных аллергических реакций, а также к заболеваниям органов дыхания. Ведущими патогенами являются многие ингредиенты, используемые в процессе изготовления колбасных и других мясных изделий.

В качестве основных компонентов в состав мясопродуктов входят молоко или сливки, мука, шпик, крахмал. Помимо этого, используются различные добавки растительного (в основном гороховые и соевые) и животного происхождения, получаемые из коллагенсодержащего сырья и продуктов переработки крови. Также в состав колбас обязательно входят специи, пряности и другие пищевые добавки (эмульгаторы, вкусо-ароматические смеси, освежители мяса, красители, стабилизаторы цвета и др.). Контакт с большинством из перечисленных веществ может быть причиной развития аллергического дерматита, крапивницы, отека Квинке вплоть до анафилаксии. Особого внимания заслуживают сыпучие вещества, выступающие в роли аэроаллергенов, способные вызывать гиперреактивность бронхов с развитием бронхиальной астмы (БА) [1–4].

Аллергенными свойствами обладают следующие пищевые добавки:

- консерванты с антибактериальным действием (бензоат натрия);
- консерванты с антиоксидантным действием (бутилгидроксианизол);
- консерванты с антибродильным действием (метабисульфит, сульфит калия, диоксид серы);
- красители (тартразин, кармин);
- ферменты (папаин);
- нутриенты (белковые гидролизаты);

- наполнители (крахмал);
- эмульгаторы (лецитин);
- формообразующие вещества (желатин);
- усилители вкуса (глутамат натрия).

Установлено, что IgE-опосредованные аллергические реакции вызывают растительные масла, лецитин, белковые ароматизаторы, желатин, белковые гидролизаты, красители – кармин и аннатто. Другие ингредиенты – сульфиты, тартразин, бензоаты, нитриты – способствуют развитию гиперчувствительности III-IV типов (по классификации *Jell* и *Coombs*) [5].

Для придания специфического аромата и вкуса колбасных изделий используют пряности. Пряности (черный, белый, душистый, красный перец, чеснок, лук, мускатный орех, кардамон, гвоздика, кориандр, корица, тмин, фисташки, лавровый лист и др.) являются продуктами растительного происхождения, содержащими летучие эфирные масла, обладающие раздражающими и аллергенными свойствами. Форму колбасным изделиям придают посредством оболочек, которые бывают 2 видов – натуральные (кишечные) и искусственные (целлюлозные, белковые, бумажные, алгинатные, пектиновые и из синтетических полимерных материалов). Искусственные белковые оболочки изготавливают из коллагена, извлекаемого из спилков говяжьих шкур. Они также представляют опасность для лиц, у которых имеется атопия и сенсибилизация вышеперечисленными пищевыми добавками [2, 4, 6, 7].

Наряду с аэроаллергенами развитию легочной патологии у работников мясокомбинатов способствуют такие неблагоприятные производственные факторы, как повышенная влажность (контакт рабочих с оборудованием, при эксплуатации которого происходит влаговыделение), низкие и высокие температуры, пыль (отделения приготовления кормов, отделения дробления, размола и просеивания мясокостной муки и др.), токсические пары и газы, неприятные запахи, присутствие микроорганизмов. В рабочей зоне основных цехов отмечено содержание в воздухе диоксида углерода, паров хлора, дымов [2, 8].

В связи с вышеизложенным целью данного исследования явилось изучение частоты и характера развития легочной патологии и аллергических реакций у лиц, занятых в промышленном производстве колбасных и других мясных изделий, на одном из ведущих комбинатов Москвы.

Материалы и методы

Проведено продольное проспективное исследование среди работников различных цехов мясокомбината: сырокопченых, варено-копченых и вареных колбас, полуфабрикатов, цеха по переработке кости, выработке сосисок, копченостей и упаковки, а также сырьевого, компрессорного, транспортного и ремонтно-строительного. Обследованы 110 человек (53 женщины и 57 мужчин) в возрасте от 20 до 73 лет (в среднем 42,8 года) с профессиональным стажем от 2 месяцев до 49 лет (в среднем 11,7 года).

Среди участников исследования постоянно курили 56 человек (50,9 %), среди них – 14 женщин (12,7 %) и 42 мужчины (38,2 %). Средний стаж курения составил 21,5 пачки / лет (у женщин – 12,4, у мужчин – 24,5 пачки / лет); индекс курения был равен 131,1 (у женщин – 156, у мужчин – 291,4).

Данные санитарно-гигиенической характеристики рабочих мест, представленной центром Госсанэпиднадзора, свидетельствуют о наличии в воздухе рабочей зоны таких неблагоприятных и вредных веществ, как свинец и цинк (и их соединения), сварочные аэрозоли, аммиак, пыль животного и растительного происхождения, пищевые добавки, синтетические полимерные материалы, углеводороды, гетероциклические соединения и другие.

В исследовании использовались следующие методы:

- анкетный скрининг с помощью валидизированного опросника (SWORD) для выявления профессионального бронхолегочного заболевания;
- физикальное врачебное обследование;
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) в процессе работы и в часы отдыха с помощью вентилометра VM-1 (*Clement Clarke International Ltd.*, Англия) для определения возможного неблагоприятного воздействия на дыхательные пути производственных факторов с оценкой следующих показателей: объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), модифицированного индекса Тиффно ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) и пиковой скорости выдоха (ПСВ);
- выявление степени обратимости обструкции дыхательных путей с помощью проведения пробы с бронходилататором (сальбутамол в дозе 100 мкг за 2-4 вдоха);
- мониторинг ПСВ в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей с целью выявления специфической гиперреактивности бронхов (пикфлоуметр "Пульмотест", ФГУП "Производственное обьединение "Старт", РФ);
- определение уровня цитокинов (фактора некроза опухоли – TNF-α, интерлейкинов 4 и 6 – IL-4, IL-6) в сыворотке крови с использованием диагностических наборов фирмы "Хема", РФ, как маркеров аллерго-воспалительного процесса в дыхательных путях;
- осмотр ЛОР-органов по общепринятой методике.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ *Microsoft Office Excel 2003* и *Bioctatica 4.0.0.0*. Рассчитывались среднее значение и ошибка средней, коэффициент корреляции Пирсона (r), достоверность различий сравниваемых показателей (t-критерий Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам анкетного скрининга жалобы со стороны органов дыхания и на развитие аллергических

Таблица 1
Параметры ФВД у лиц, работающих в контакте с различными аэрозолями (M ± m)

Производственные аллергены	n	$ОФВ_1$, %	ФЖЕЛ, %	$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	ПСВ, %
Вещества белковой природы	11	70,36 ± 7,16	68,95 ± 5,72	83,47 ± 2,14	68,12 ± 7,83
Специи и другие сыпучие продукты (добавки)	15	71,07 ± 5,75	72,01 ± 6,13	74,70 ± 3,82	71,81 ± 6,33
Сварочные аэрозоли, токсические пары и газы	14	68,17 ± 4,19	67,46 ± 8,61	65,90 ± 6,58	71,05 ± 8,65

реакций зарегистрированы у 38 (34,5 %) человек. На кашель, сухой или с выделением скудной мокроты, затрудненное дыхание, беспокоящее в процессе выполнения основных технических операций с эпизодами приступов удушья в разное время суток жаловались 29 (26,4 %) работников. У 6 (5,5 %) человек возникала одышка при средней физической нагрузке или быстрой ходьбе (от 0 до 2 баллов по шкале MRC) [9].

Наряду с этим у 17 (15,5 %) работников регистрировались жалобы на появление аллергических реакций на коже в виде зуда и уртикарной сыпи, у 8 (7,3 %) человек – со стороны глаз (слезотечение, зуд, покраснение) и носоглотки (водянистый насморк, заложенность носа). У большинства жалобы по своей частоте и степени выраженности имели тенденцию к нарастанию в конце рабочей недели и меньше беспокоили в выходные дни и отпускной период. По анамнестическим данным аллергические реакции к пищевым продуктам и пыльце растений до начала работы на комбинате имели место у 4 (3,6 %) обследованных.

При физикальном обследовании только у 13 (11,8 %) человек из 38 с жалобами были зарегистрированы признаки заболеваний: коробочный оттенок перкуторного звука, ослабленное везикулярное дыхание с удлиненным выдохом и рассеянные сухие свистящие хрипы. Отмечены симптомы риноконъюнктивита, а также изменения со стороны кожных покровов в виде уртикарных высыпаний, везикулезно-папулезных образований и по типу экзематозных поражений.

Анализ возможной связи жалоб и физикальных изменений с длительностью профессионального стажа показал следующее: минимальный стаж к моменту появления первых жалоб (в основном на аллергические реакции) составил 1 год, максимальный (преимущественно жалобы со стороны органов дыхания) – 32 года, в среднем – 11,7 года.

Что касается возраста, то наличие какой-либо связи его с развитием патологических изменений не установлено.

Нарушения ФВД выявлены у 40 (36,4 %) человек. Следует отметить, что 14 (12,7 %) из них не имели клинических симптомов заболеваний. В подавляющем большинстве случаев (у 29,1–32,7 % от общего числа обследованных) регистрировалось снижение скоростных показателей легочной вентиляции ($ОФВ_1$, ПСВ, ФЖЕЛ), свидетельствующих о нарушении бронхиальной проходимости. Как видно из табл. 1, нарушения ФВД выявлены преимущественно у лиц, имевших ежедневный контакт с аллергенами, ирритантами и токсическими продуктами, а именно веществами белковой природы при резке мяса, транспортировке и переработке костной массы, специями и биологическими добавками, сварочными аэрозолями и другими.

В ходе ингаляционного теста с сальбутамолом у 18 (16,4 %) человек была выявлена обратимая бронхиальная обструкция с приростом $ОФВ_1$ от 15 до < 20 %. Мониторинг колебаний ПСВ в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей показал у 15 (13,4 %) обследованных наличие гиперчувствительности дыхательных путей во время работы (коэффициент разброса показателей в выходные и рабочие дни составил ≥ 20 %).

При этом степень снижения $ОФВ_1$ и ПСВ коррелировала с длительностью профессионального стажа. Выявлена умеренной степени обратная корреляция: $r = -0,26$ ($t = -2,4$; $p = 0,02$) и $r = -0,29$ ($t = -2,6$; $p = 0,023$) соответственно.

При определении цитокинового статуса регистрировалось повышение активности таких показателей, как IL-4, IL-6, TNF-α в первые 9 лет работы с последующим их снижением при стаже 10–19 лет и новым подъемом по истечении 20 лет профессионального стажа (табл. 2).

Подобная динамика отмечена, в целом, по всем данным объективного обследования, как показано на рисунке.

Выявленная обратная корреляционная связь между показателями $ОФВ_1$ и уровнем цитокинов в одних и тех же профессиональных группах (табл. 3)

Таблица 2
Уровни цитокинов в различных стажевых группах (M ± m)

Стаж, лет	N	TNF-α	IL-4	IL-6
1–4	26	34,0 ± 22,6	298,1 ± 73,4	59,7 ± 13,7
5–9	14	106,9 ± 72,7	514,3 ± 163,7	100,8 ± 23,7
10–14	12	< 5,0	512,4 ± 321,0	52,33 ± 13,70
15–19	8	< 5,0	179,2 ± 67,5	46,19 ± 10,70
≥ 20	26	42,71 ± 29,10	290,0 ± 92,2	85,40 ± 20,54

Таблица 3

Корреляционные связи уровня цитокинов с ОФВ$_1$

Показатель	TNF-α – ОФВ$_1$	IL-4 – ОФВ$_1$	IL-6 – ОФВ$_1$
Коэффициент корреляции – *r*	–0,26	–0,31	–0,31
t	–2,41	–2,97	–2,937
p	0,0179	0,0039	0,0043

служит подтверждением неблагоприятного воздействия производственных факторов на организм работающих [10, 11].

На основании проведенных исследований и международных критериев диагностики профессиональной астмы [16] 29 (26,4 %) рабочим были поставлены диагнозы следующих заболеваний: БА (интермиттирующая – 5 человек, легкая персистирующая – 3 человека), риносинусопатия в сочетании с аллергодерматозами (21 человек). Этим лицам даны рекомендации перейти на другую работу, не связанную с воздействием пыли, газов, аллергенов и токсических веществ.

Под динамическое наблюдение с индивидуальным проведением лечебно-профилактических мероприятий взяты 12 работников, у которых выявлены латентные нарушения ФВД по обструктивному типу с явлениями гиперчувствительности к производственным аэрозолям.

Обсуждение

Процесс производства мясопродуктов сопряжен с высоким риском развития заболеваний органов дыхания, местных и системных аллергических реакций. Ведущими профессиональными факторами, способными вызвать указанную патологию, являются вещества белковой природы, растительного и животного происхождения, специи, химические агенты, оказывающие сочетанное токсико-аллергенное действие на рабочих.

Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на непосредственное участие перечисленных производственных факторов в появлении жалоб, физикальных изменений, снижении ОФВ$_1$, ФЖЕЛ, ПСВ и нарушении цитокинового статуса. Выявлены развитие сенсибилизации организма и признаки раздражения дыхательных путей с формированием гиперчувствительности бронхов в течение первых 1–5 лет контакта с производственными факторами у лиц, ранее считавших себя здоровыми [12, 13]. Зарегистрирован коэффициент разброса показателей ПСВ, равный ≥ 15 %, в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей.

Наличие достоверных отрицательных корреляционных связей между снижением ОФВ$_1$ и активацией определяемых цитокинов позволяет считать, что у обследованных лиц имело место развитие легочной патологии, непосредственно связанное с сенсибилизацией дыхательных путей производственными аэроаллергенами.

Активация IL-4, IL-6 и TNF-α на фоне появления патологических изменений со стороны органов дыхания и аллергических реакций свидетельствует о напряжении иммунных механизмов защиты организма в первые годы контакта с производственными факторами (1–4 и 5–9 лет). Отсутствие изменений цитокинового статуса и снижение частоты выявляемости лиц с аллергическими заболеваниями респираторных органов при стаже работы 10–14 лет, по-видимому, следует расценивать как результат включения адаптационных механизмов под длительным воздействием неблагоприятных производственных факторов с последующим их срывом [14–16]. Вторым фактором может служить вынужденный уход с работы лиц, у которых аллергия и воспалительные заболевания дыхательных путей развились в первые годы работы.

Существует и другая точка зрения. В результате длительной экспозиции высоких доз аллергенов наступает толерантность иммунной системы, ассоциированная с модификацией Т-хелперного (тип 2) клеточного ответа [17]. Вероятно, этим можно объяснить меньшую частоту и выраженность аллергических реакций и изменения со стороны органов дыхания у лиц работоспособного возраста с профессиональным стажем 10–14 лет.

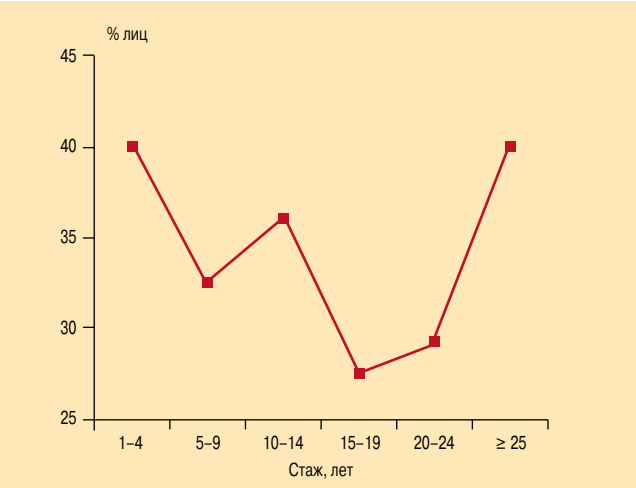


Рисунок. Стаж работы лиц с жалобами, физикальными изменениями, нарушениями ФВД и цитокинового статуса

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования, подкрепленные данными литературных источников, подтверждают высокую степень риска развития профессиональной легочной патологии в одной из ведущих отраслей пищевой промышленности.

Литература

1. *Пампура А.Н., Погомий Н.Н.* Роль пищевых добавок в развитии аллергических реакций: Терапевтические подходы. Лечащий врач 2003; 4: 61–63.
2. *Лаврова Л. П., Крылова В. В.* Технология колбасных изделий. М.: Пищевая промышленность; 1975.
3. *Штейнберг А.И. и др.* Добавки к пищевым продуктам: Гигиенические требования и нормирование. М.: Медицина; 1969.

4. *Росивал Л. и др.* Посторонние вещества и пищевые добавки в продуктах. М.: Легкая и пищевая промышленность; 1982.
5. *Адо А.Д.* Патологическая физиология: Учебник. М.; 2000.
6. *Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В.* Аллергические заболевания. М.: Медицина; 1999.
7. Оценка некоторых пищевых добавок и контаминантов: 41 доклад объединенных экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам, Женева. М.: Медицина; 1994.
8. *Окорокова Ю.И., Еремин Ю.Н.* Гигиена питания. 3-е изд. М.: Медицина; 1981.
9. *Чучалин А.Г.* (ред.). Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004). М.: Атмосфера; 2005.
10. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета. Иммунология 1995; 3: 30–44.
11. *Cavallo M.G., Rozzilli P., Horpe R.* Cytokines and autoimmunity. Clin. Exp. Immunol. 1994; 96 (1): 1–7.
12. *Moscato G., Malo J.-L., Bernstein D.* Diagnosing of occupational asthma: how much, how far? Eur. Resp. J. 2003; 21: 879–885.
13. *Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A.* (eds.). Allergic disease: diagnosis and management. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
14. *Mapp C.E.* Occupational lung disorders. Eur. Respir. Monogr. 1999; 11: 255–275.
15. *Величковский Б.Е.* Экологическая пульмонология: Роль свободнорадикальных процессов. Екатеринбург: ЕМНЦ ПОЗРПП Минздрава России; 2003.
16. *Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.-L., Berstein D.I.* Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999.
17. *Sastre J., Vandenplas O, Park H.-S.* Pathogenesis of occupational asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 364–373.

Поступила 29.07.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-057:636

И.Ю.Визель[1], *Е.И.Шмелев*[2], *А.А.Визель*[1]

Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения

1 – Казанский медицинский университет Росздрава, г. Казань;
2 – Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

I.Yu.Visel, E.I.Shmelev, A.A.Visel

Evaluation of patients with chronic bronchitis and COPD during 7-year follow-up

Summary

Recent guidelines define chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a preventable and treatable disease characterized by airflow limitation and systemic consequences. Airflow limitation in COPD worsens over years as assessed by FEV_1. Parametric and nonparametric statistic techniques were used to analyze prognostic influence of acute exacerbations of COPD, smoking, compliance, and type of treatment on forced spirometric parameters in a cohort of 191 consecutive patients with COPD and chronic bronchitis followed up during 1, 2, 3, 4, 5, and 6-7 years. This study showed that acute exacerbations of COPD, smoking, and low compliance have negative impact on the patient's prognosis. We conclude that deterioration of health status in patients with COPD and chronic bronchitis could be reduced by the treatment adherence to the GOLD guidelines, smoking cessation and improvement in the patient's compliance.

Резюме

Последние руководства определяют хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) как предотвратимое и курабельное заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока и системными последствиями. Снижение бронхиальной проходимости, нарастающее с годами, оценивают посредством измерения объема форсированного выдоха за 1-ю с. Были использованы параметрические и непараметрические методы статистики для оценки прогноза и влияния обострений ХОБЛ, курения, терапевтического сотрудничества, характера проводимого лечения на параметры форсированного выдоха у 191 больного ХОБЛ и хроническим бронхитом (ХБ), наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет. Проведенное исследование показало, что обострения ХОБЛ, курение и низкий уровень комплаентности оказывают отрицательное влияние на прогноз состояния пациентов. Был сделан вывод о том, что интенсивность снижения статуса здоровья при ХОБЛ и ХБ может быть уменьшена при лечении в соответствии с рекомендациями GOLD, прекращении курения и улучшении терапевтического сотрудничества.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется частично обратимым ограничением скорости воздушного потока. ХОБЛ можно предупредить и лечить [1], однако эксперты глобальной инициативы GOLD подчеркивают, что ни один из существующих способов лечения ХОБЛ не способен существенно повлиять на снижение функции легких со временем (уровень доказательности А), и потому фармакотерапия ХОБЛ направлена на снижение выраженности симптомов и / или осложнений [2]. *C.Fletcher, R.Peto* в 1977 г. констатировали неуклонное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) в течение жизни взрослого человека, ускорение снижения у курящих и замедление – при прекращении курения [3]. Но уже в 2002 г. *N.R.Anthonisen et al.* [4] описали улучшение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ, бросивших курить. Отечественные исследователи, изучавшие эффективность применения ипратропия, фенотерола / ипратропия и тиотропия, отмечали, что активная и ранняя бронхолитическая терапия позволяет стабилизировать, а в определенном проценте случаев – и улучшить показатели функции дыхания у больных ХОБЛ I–IV стадий [5]. По мнению американских исследователей, основанному на результатах рандомизированных контролируемых испытаний, применение тиотропия на ранних стадиях ХОБЛ может не только улучшать функцию внешнего дыхания, но и изменять клиническое течение болезни [6]. Контролируемые клинические испытания современных лекарственных препаратов свидетельствуют о возможности положительной динамики $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ. Так, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием > 1 000 пациентов было показано, что спустя год применения холиноблокатора тиотропия произошло достоверное увеличение $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и емкости вдоха в сравнении с плацебо [7]. Все это позволило считать актуальной оценку динамики показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ при многолетнем наблюдении в реальной клинической практике.

Целью работы была оценка динамики $ОФВ_1$ у больных хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ, наблюдавшихся от 1 до 7 лет у пульмонолога в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Было проведено сопоставление состояния больных ХБ и ХОБЛ, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4

года, 5 и 6-7 лет. Это были разные подгруппы пациентов из одной общей группы, обследованной в исходном состоянии. Из исследования были исключены пациенты с другими сопутствующими заболеваниями органов дыхания. В исследовании участвовали 124 мужчины и 67 женщин при 1-й записи спирометрии и оценке клинического состояния которых в 42,9 % случаев имел место ХБ, в 11,2 % – ХОБЛ I стадии, в 25,1 % – II стадии, в 13,6 % – III стадии и в 6,8 % – IV стадии. Средний возраст пациентов составил 51,2 ± 1,1 года (от 18 до 79 лет), время с момента выявления до начала наблюдения – 10,7 ± 0,7 года (от 1 года до 42 лет). В 96,3 % случаев первый визит пациента к кафедральному пульмонологу соответствовал обострению, и только в 3,7 % случаев состояние было стабильным. Исходная комплаентность пациентов в 2,1 % случаев была низкой, в 65,4 % – умеренной и в 32,5 % – высокой.

Материал был обработан с помощью параметрических (критерий Стьюдента для связанных и несвязанных вариант) и непараметрических методов статистики (расчет критерия χ^2 для таблиц "2 × 2", отношение шансов (ОШ), а также сравнение частот 2 явлений).

Результаты и обсуждение

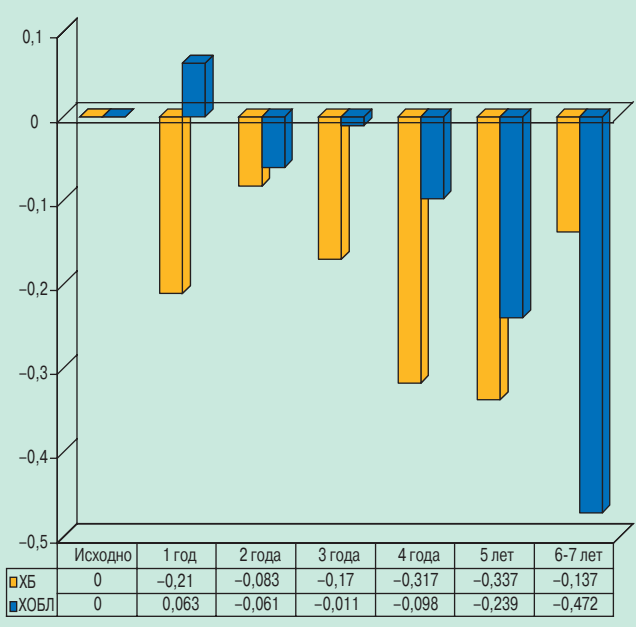
На рис. 1 показана динамика $ОФВ_1$ у больных, у которых в 1-й точке обследования были установлены диагнозы ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита.

Было выявлено, что как у больных ХБ, так и ХОБЛ происходило снижение средних значений $ОФВ_1$, однако спирометрические параметры, соответствующие ХБ и ХОБЛ, под влиянием лечения заметно менялись, и наблюдался переход как от ХБ к ХОБЛ, так и обратно. Так, спустя год у 25 % больных со спирометрическими критериями ХБ функциональный статус стал соответствовать ХОБЛ, через 2 года – у 36,7 %, через 3 года – у 11,1 %, через 4 года – у 15,3 %, через 5 лет – у 25,0 %, через 6-7 лет – у 23,5 %. Обратная картина, т. е. изменение спирометрических критериев от ХОБЛ к ХБ, наблюдалась спустя год – у 20,6 % больных, через 2 года – 11,4 %, через 3 года – 16,2 %, через 4 года – 16,0 %, через 5 лет – 9,1 %, через 6-7 лет – 7,1 %. Следует отметить, что среди пациентов с переходом от ХБ к ХОБЛ по спирометрическим критериям не было больных ХОБЛ крайне тяжелого течения, равно как и в подгруппе с переходом от критериев ХОБЛ к ХБ.

Наибольшими различия в динамике $ОФВ_1$ у пациентов с исходными диагнозами ХБ и ХОБЛ были на 1-м году наблюдения, причем среднее значение этого показателя снизилось только у больных с ХБ. Интенсивность лечения в группах ХОБЛ и ХБ существенно различалась. Больные ХОБЛ применяли ингаляционные бронхолитики короткого действия в 71,4 % случаев, а пациенты с ХБ – в 38,9 % ($p < 0,05$), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – в 36,5 и 13,9 % случаев соответственно.

Диссоциация диагнозов в разных периодах наблюдения позволила продолжить анализ состояния больных по годам по группе пациентов ХБ и ХОБЛ в целом (ХБ / ХОБЛ). На рис. 2 показана динамика $ОФВ_1$, ЖЕЛ и пиковой объемной скорости (ПОС) в подгруппах с разными сроками наблюдения. Только средние значения $ОФВ_1$ имели прогрессирующую отрицательную динамику, тогда как в отношении ЖЕЛ отмечалась тенденция к положительной динамике в течение первых 2 лет, а ПОС – первых 3 лет, и только на более поздних сроках средние значения этих показателей принимали отрицательные значения.

В ходе анализа влияния статуса курения на динамику $ОФВ_1$ было установлено, что у курящих и куривших ранее бронхиальная обструкция нарастала, начиная с 1-го года наблюдения (рис. 3), наиболее выраженным снижение $ОФВ_1$ было у куривших женщин, а наибольшая продолжительность этого показателя во времени и даже некоторое временное



	Исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6-7 лет
ХБ	0	–0,21	–0,083	–0,17	–0,317	–0,337	–0,137
ХОБЛ	0	0,063	–0,061	–0,011	–0,098	–0,239	–0,472

Рис. 1. Средние значения изменений $ОФВ_1$ у больных ХБ и ХОБЛ, наблюдавшихся с интервалами в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

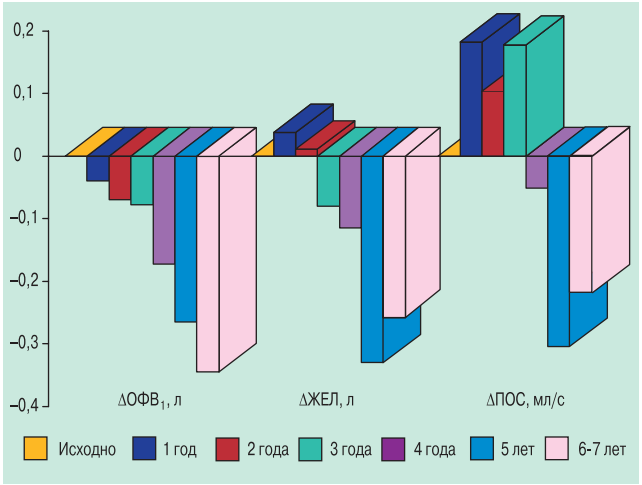


Рис. 2. Средние значения изменений $ОФВ_1$, ЖЕЛ и ПОС у больных ХБ / ХОБЛ, наблюдавшихся с интервалами в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

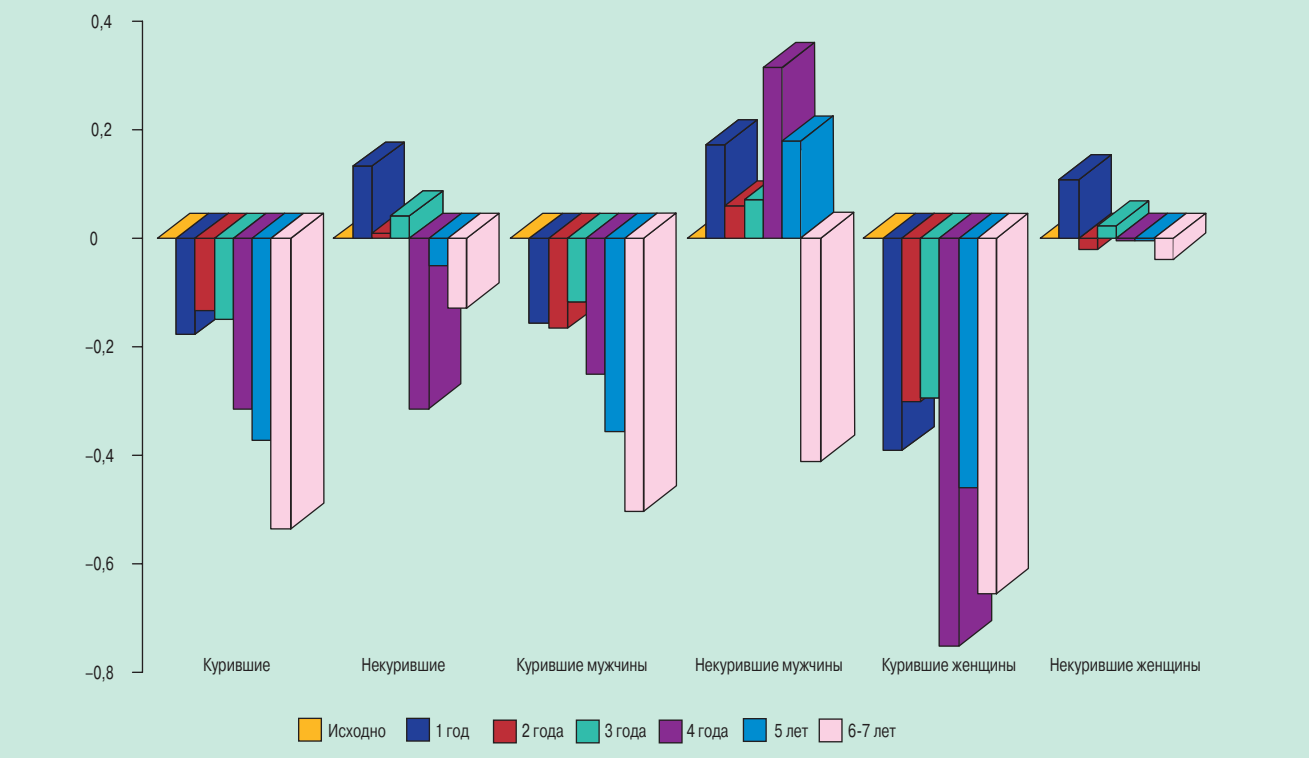


Рис. 3. Средние значения изменений $ОФВ_1$, ЖЕЛ и ПОС у больных ХБ / ХОБЛ мужчин и женщин с разным статусом курения, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

улучшение отмечались у некуривших мужчин. ОШ снижения со временем у куривших на 1-м году наблюдения составило 1,96, а к 7-му году исследования – 3,08.

Терапевтическое сотрудничество (комплаентность) оказывало очень существенное влияние на динамику $ОФВ_1$. На рис. 4 отчетливо прослеживается разница в средних значениях изменений этого показателя, которая была достоверной с 1-го до 5-го года наблюдения.

При анализе годового наблюдения у пульмонолога у больных ХБ / ХОБЛ с высокой комплаентностью средние изменения $ОФВ_1$ составили $+0{,}010 \pm 0{,}096$ л, а у остальных пациентов – $-0{,}369 \pm 0{,}158$ л ($p < 0{,}05$). Влияние комплаентности на динамику $ОФВ_1$ утрачивало статистическую значимость только спустя 6-7 лет наблюдения.

Применение непараметрических методов статистики подтвердило влияние терапевтического сотрудничества на изменения показателя бронхиальной проходимости. Отношение шансов (ОШ) повышения $ОФВ_1$ в течение года составило 2,55, а между комплаентностью и изменениями $ОФВ_1$ за этот период зарегистрирован высокий уровень сопряженности ($\chi^2 = 4{,}11$; d. f. = 1; $p < 0{,}05$). Спустя 6 лет наблюдения эти показатели были еще выше: ОШ = 6,0; $\chi^2 = 4{,}62$; d. f. = 1; $p < 0{,}05$.

При оценке влияния обострений на динамику $ОФВ_1$ было отмечено, что при ≥ 3 обострениях в течение года бронхиальная проходимость ухудшалась быстрее (рис. 5). ОШ ухудшения $ОФВ_1$ у больных с ≥ 3 обострениями за последний год при наблюдении с интервалом в 1 год составило 2,31; с интервалом в 2 года – 4,86 ($\chi^2 = 5{,}91$; d. f. = 1; $p < 0{,}05$), спустя 6-7 лет – 4,17. При сопоставлении пациентов без обострений в течение года и с ≥ 1 обострений высокое значение ОШ отмечалось только на 1-м году наблюдения (3,25).

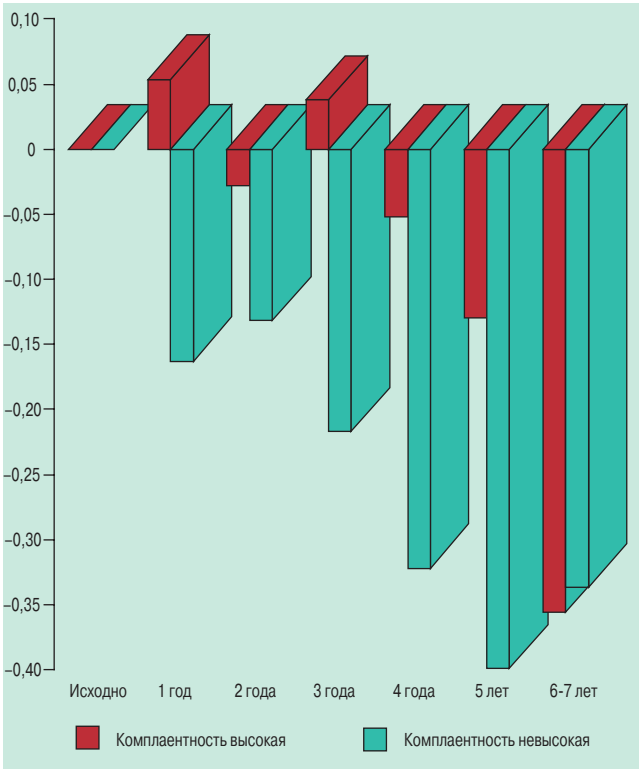


Рис. 4. Средние значения изменений $ОФВ_1$ у больных ХБ / ХОБЛ с высоким и невысоким терапевтическим сотрудничеством, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

Беродуал®Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромида 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

Включен в федеральный перечень ДЛО

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании **"Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"**:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

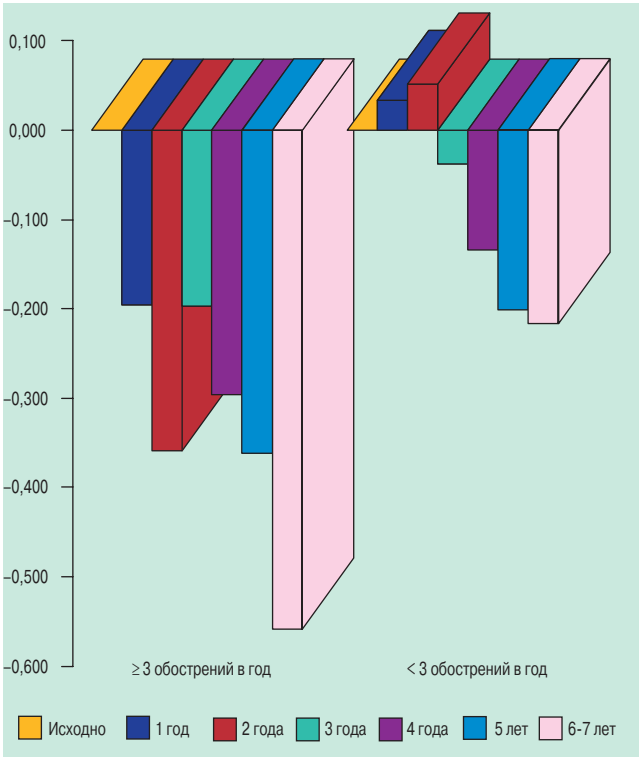


Рис. 5. Средние значения изменений $ОФВ_1$ у больных ХБ / ХОБЛ с ≥ 3 обострений в год и с < 3 обострений в год, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

Сохранность значений и замедление темпов снижения $ОФВ_1$ достигались усилением проводимого лечения. Изменения частоты назначений ряда препаратов, рекомендованных GOLD, отражены в таблице.

Анализ влияния лекарственных препаратов позволил выявить достоверные параметры преимущественно на 1-м году наблюдения. Достоверно лучшие средние значения $ОФВ_1$ отмечались у больных, получавших постоянную бронхолитическую терапию (ипратропий, фенотерол / ипратропий) в сочетании с иГКС, муколитиками или макролидами. Особенно отчетливо проявилось влияние фиксированной комбинации фенотерола / ипратропия в подгруппе, исследуемой в течение 4 лет: средняя динамика $ОФВ_1$ среди получавших этот препарат составляла + 0,069 ± 0,083 л, а у остальных пациентов – 0,259 ± 0,111 л ($p < 0,05$). Расчет отношения шансов увеличения $ОФВ_1$ при использовании тиотропия бромида также дал обнадеживающие результаты (ОШ = 2,52 при сроке наблюдения 3 года и ОШ = 2,71 при сроке 5 лет). В выборке пациентов, постоянно наблюдавшихся у пульмонолога не менее 4 лет, ОШ увеличения $ОФВ_1$ в течение года при применении тиотропия повышалось до 6,50. Среди этих пациентов средние значения динамики $ОФВ_1$ за 1 год у получавших тиотропий составили + 0,173 ± 0,167 л, а среди неполучавших – -0,136 ± 0,095 л.

Среди больных, принимавших ксантины, отчетливой была тенденция к ухудшению прогноза в отношении динамики $ОФВ_1$ как по средним величинам, так и по расчету ОШ для снижения $ОФВ_1$ (например, на 2-м году наблюдения ОШ = 6,59).

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что современные подходы к ведению больных ХОБЛ позволяют замедлить, а в ряде случаев и улучшить состояние бронхиальной проходимости. Наиболее эффективными по воздействию факторами благоприятной динамики были прекращение курения и приверженность назначенному лечению (комплаентность). Ранее было показано, что обучение пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни больных, позволяет сократить количество вызовов скорой помощи и является необходимой частью лечебного процесса [8]. Работа подтвердила также высокую степень такого отрицательного прогностического фактора, как частые (≥ 3 в течение года) обострения ХОБЛ. Это согласуется с результатами 5-летнего проспективного когортного исследования 304 мужчин с ХОБЛ. Наиболее высоким был риск летального исхода у больных, имевших ≥ 3 обострений за год [9]. Отчетливая положительная динамика параметров форсированного выдоха была отмечена в первые годы рационального лечения у пульмонолога среди пациентов, которые получали бронхолитики холиноблокирующего действия или фиксированную комбинацию фенотерола / ипратропия. Среди средств, влияющих в той или иной степени на патогенез обструкции, положительно действовали иГКС, макролидные антибиотики и муколитики. Однако все эти пациенты получали и бронхорасширяющие средства. Это согласуется с результатами зарубежных исследований, в которых доказана значимость применения бронхолитиков при ХОБЛ, тогда как иГКС играли меньшую роль в динамике показателей [10].

Таблица 1
Частота назначения лекарственных препаратов в исходном состоянии и на различных сроках наблюдения пациентов

Сроки наблюдения	Фенотерол / ипратропий, %		Ипратропия бромид, %		Тиотропия бромид, %		Амброксола гидрохлорид, %	
	до	после	до	после	до	после	до	после
1 год	9,1	24,2	1,0	21,1	0	9,1	11,1	17,2
2 года	5,4	23,0	1,4	23,0	0	5,4	4,1	17,6
3 года	7,8	20,3	1,6	21,9	0	7,8	7,8	12,5
4 года	10,5	26,3	2,6	21,3	0	10,5	5,3	18,4
5 лет	4,5	54,5	4,5	27,2	0	13,7	3,3	16,7
6-7 лет	3,6	43,3	7,1	26,7	0	8,9	4,4	8,9

Проведенное исследование показало также значительную вариабельность параметров спирометрии у больных ХОБЛ с существенным ухудшением $ОФВ_1$ при низкой комплаентности, непрерывном курении и частых обострениях и некоторым улучшением при рациональной терапии, приверженности к ней пациента, полном прекращении курения и редких обострениях. Степень этих колебаний достигала значений $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, которые являются критериями степени тяжести ХОБЛ и даже ХБ. Это позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время есть реальная перспектива добиться контроля ХОБЛ в условиях повседневной врачебной практики.

Литература

1. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Издательство "Атмосфера", 2005. 96 с.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2007. MCR VISION, Inc., 2007. 88 p.
3. *Fletcher C., Peto R.* The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1977; 1 (6077): 1645–1648.
4. *Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P.* Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (5): 675–679.
5. *Ракита Д.Р., Заикина Е.В.* Возможности длительной бронхолитической терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях. Пульмонология. 2005. Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Реф. № 863. С. 233.
6. *Anzueto A.* Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. Am. J. Med. 2006; 119 (10), Suppl 1: 46–53.
7. *Dusser D., Bravo M.L., Iacono P.* The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur. Respir J. 2006; 27 (3): 547–555.
8. *Семенюк С.А., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н.* Эффективность обучения у больных ХОБЛ. Пульмонология. 2007; 6: 43–48.
9. *Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005; 60 (11): 925–931.
10. *Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L., Aaron S.D.* Methodological issues in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir J. 2008; 31 (5): 927–933.

Поступила 01.08.2008
© Коллектив авторов, 2008
УДК [616.233-002.2 + 616.24-036.12]-07

Н.К.Вознесенский [1], Б.Т.Величковский [2]

Аэрозоли конденсации оксидов низкоцитотоксичных металлов как этиологический фактор профессиональных кардиомиопатий

1 – кафедра пропедевтики внутренних болезней и профпатологии Кировской государственной медицинской академии, г. Киров;
2 – отдел молекулярной биологии и экологии РГМУ, Москва

N.K.Voznesensky, B.T.Velichkovsky

Aerosols of low cytotoxic metal oxide condensates as an etiological factor of occupational cardiomyopathy

Summary

Smelters working with aluminum and brass-bronze alloys and electric welders working with carbide and low-alloyed steel develop primary myocardial injury independent on hypertension and coronary atherosclerosis. This injury is characterized by structural disorders such as myocardial concentric and eccentric hypertrophy, concentric remodeling left heart myocardium, non-coronarogenic pain, changes of T-wave in ECG, and cardiac arrhythmias. According to the 10th International classification of diseases, such signs should be considered as cardiomyopathy caused by environmental exposure, namely by fine-particle aerosols of condensates of zinc, aluminum and iron oxides having slow solubility and cytotoxity.

Резюме

У плавильщиков алюминиевых и латунно-бронзовых сплавов и электросварщиков углеродистых и низколегированных сталей развивается первичное поражение миокарда, которое не зависит от артериальной гипертензии и атеросклероза коронарных артерий. Оно проявляется структурными изменениями в виде концентрической и эксцентрической гипертрофии, концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка и сопровождается болями некоронарогенного характера, обнаруживаемыми посредством электрокардиографии, изменениями конечной части желудочкового комплекса, нарушениями ритма сердца. Указанные поражения в соответствии с МКБ-10 следует расценивать как кардиомиопатию, вызванную воздействием внешних факторов, в данном случае высокодисперсных аэрозолей конденсации оксидов цинка, алюминия и железа, характеризующихся низкой растворимостью и цитотоксичностью.

Кардиомиопатия (КМП) у лиц, подвергающихся воздействию высокотоксичных химических веществ и металлов (сероводорода, кобальта, кадмия, никеля), подробно описана [1, 2]. Выделены специфические маркеры токсического поражения сердца под влиянием этих веществ [3, 4]. Среди металлургов, не контактирующих с такими металлами, и у электросварщиков углеродистых и низколегированных сталей также имеются случаи развития КМП. Однако ее возникновение никогда не связывалось с профессиональной деятельностью пациентов. По нашему мнению, причиной развития некоронарогенного первичного поражения миокарда могут быть аэрозоли конденсации таких малотоксичных металлов, как железо, цинк или алюминий.

Цель настоящего исследования – выяснить возможность развития профессиональной патологии сердца у электросварщиков низколегированных сталей и плавильщиков латунно-бронзовых и алюминиевых сплавов.

Для этого были проведены следующие исследования.

1) определена доля некоронарогенных изменений миокарда, не зависящих от артериальной гипертензии и атеросклероза коронарных артерий, у лиц, работающих в условиях длительного контакта с повышенными концентрациями аэрозолей конденсации оксидов железа, цинка и алюминия;
2) изучены клинические и структурно-функциональные особенности КМП у лиц, подвергающихся воздействию указанных аэрозолей конденсации.

Материалы и методы

Проведено полное клинико-функциональное обследование 245 мужчин – электросварщиков низколегированных сталей, плавильщиков алюминиевых и латунно-бронзовых сплавов. Критерием участия в нем был стаж работы во вредном производстве > 5 лет. Критериями исключения являлись заболевания органов дыхания с нарушением вентиляционной функции легких, заболевания щитовидной железы, ожирение III-IV степени, хронический алкоголизм и бытовое пьянство. Возраст обследованных лиц колебался от 28 до 51 года (средний возраст – 43,6 ± 7,2 года). Средний стаж работы во вредных производственных условиях составил 14,9 ± 6,2 года. На производстве рабочие подвергались воздействию аэрозолей конденсации сложного химического состава, превышающих предельно допустимую концентрацию от 3,2 до 20 раз. Основными компонентами электросварочного аэрозоля являлись оксид железа (40,3 %) и оксид цинка (1,83 %). Компоненты пыли производства алюминиевых сплавов были представлены оксидом алюминия (44,1 %) и оксидом железа

(1,64 %). Аэрозоль латунно-бронзового производства содержал оксид цинка (60,7 %), оксид меди (19,7 %), углерод (9,5 %), оксид железа (2,5 %). В состав аэрозоля на всех участках работы входили также такие высокотоксичные вещества, как оксиды марганца, никеля, кадмия, хрома и свинца, содержание которых составляло десятые, сотые и тысячные доли процента.

Помимо этого, работники подвергались воздействию теплового излучения, превышающего предельно допустимую концентрацию в 2,7–6,1 раза.

В стационаре терапевтического отделения Кировского областного профцентра было проведено полное клиническое обследование всех рабочих, а также анкетирование с целью оценки наследственной отягощенности. Клинико-функциональное обследование включало стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), эхокардиоскопию (*Aloka-1100, Flexus*), холтеровское мониторирование ЭКГ (*Holter Win P-W*), велоэргометрию (*ER 900 Ergometer* и *Blood pressure monitor*, Германия), суточное мониторирование артериального давления (система 9232 с программным обеспечением *Pulse Ware)*. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ *BIOSTAT 4.03* и *Excel 7.0*. Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, в работе представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – одно стандартное отклонение. Дополнительно использовались критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони и критерий Ньюмена–Кейлса, χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

У 76 (31,0 %) человек патология сердечно-сосудистой системы не была выявлена ни при клиническом, ни при эхокардиоскопическом исследовании. У 114 (46,5 %) человек были обнаружены артериальная гипертензия (АГ) и / или ишемическая болезнь сердца (ИБС), сопровождающиеся структурно-функциональными изменениями миокарда, выявленными при ЭХО-КС исследовании. У 55 работников были обнаружены структурно-геометрические изменения миокарда левого желудочка при отсутствии признаков ИБС и АГ. Таким образом, в наблюдаемой нами группе в 22,4 % случаев имелись изменения сердечной мышцы, которые не являлись следствием атеросклеротического процесса или артериальной гипертензии любого происхождения и, следовательно, могут рассматриваться как КМП.

Для выявления причины развития структурно-геометрических изменений в миокарде было проведено детальное сравнение групп рабочих с изменениями в миокарде и без них, несмотря на отсутствие АГ и признаков ИБС.

Группы сопоставимы по тяжести и напряженности физического труда. Средний возраст у работников без нарушений структурно-геометрических характеристик сердца был равен 44,3 ± 4,1 года (здесь и далее – $M \pm \sigma$), у работников со структурно-геометрическими изменениями миокарда левого желудочка (ЛЖ) – 45,7 ± 6,0 года ($p > 0,05$). Следовательно, возраст не мог рассматриваться в качестве фактора риска развития патологии. При оценке роли наследственного фактора в развитии структурно-геометрических изменений миокарда ЛЖ обнаружено, что частота наследственной отягощенности по АГ, ИБС, нарушениям ритма сердца и заболеваниям артерий в группах была близка: в группе лиц со структурно-геометрическими изменениями миокарда ЛЖ – 15,2 %, в группе лиц, не имеющих изменений со стороны сердца, – 20,0 % ($p > 0,05$). Средний стаж трудовой деятельности у работников без нарушений структурно-геометрических характеристик сердца составил 9,2 ± 3,3 года, а у обследуемых с признаками структурно-геометрических изменений миокарда ЛЖ – 13,2 ± 5,8 года ($p < 0,01$). Самые ранние структурные изменения миокарда ЛЖ были отмечены через 7 лет после начала работы во вредных производственных условиях. Повышение степени относительного риска (СОР) их развития в зависимости от стажа работы составило 58,0 % ($p < 0,001$). Таким образом, единственным высокодостоверным фактором развития структурно-геометрических изменений миокарда ЛЖ у работников обследованных производств является стаж работы в контакте с вредными производственными факторами, т. е. срок их экспозиции.

В группе работников без признаков структурно-геометрических изменений миокарда ЛЖ жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не было. Работники с признаками структурно-геометрических изменений миокарда ЛЖ в 62,2 % отмечали кардиалгии, в 23,3 % случаев – перебои в работе сердца (всегда в сочетании с кардиалгиями). При оценке объективного статуса изменения сердца выявлены не были. Систолическое артериальное давление составило 130,1 ± 5,9 мм рт. ст., диастолическое – 83,9 ± 3,49 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 65,0 ± 5,6 мин$^{-1}$.

Изменения ЭКГ различной степени выраженности у работников с наличием структурно-геометрических параметров миокарда были выявлены в 38,3 % случаев. Чаще всего (у 60,4 % обследованных) они были представлены изменениями конечной части желудочкового комплекса в виде снижения, уплощения или инверсии зубца Т. Ритм сердца был нормальным синусовым в 100 % случаев. В 42,2 % случаев встречалась синусовая брадикардия, в остальных 57,8 % частота сердечных сокращений оставалась в пределах нормы. Нарушения проводимости были зарегистрированы в 12,5 % случаев и протекали по типу АВ-блокады I степени. На основании сочетания прямых и косвенных ЭКГ-признаков гипертрофия миокарда левого желудочка была установлена в 7,2 % случаев. Признаки гипертрофии правых отделов сердца выявлены не были. Результаты анализа структурных и функциональных изменений миокарда левого желудочка представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у работников металлургических и машиностроительных производств по данным эхокардиографии (X ± S)

Показатель	Контрольная группа *n* = 76	Работники с КМП *n* = 55
Возраст, годы	44,53 ± 5,23	45,7 ± 6,0
Масса тела, кг	70,5 ± 9,7	69,0 ± 11,7
Индекс массы тела	25,2 ± 2,2	24,9 ± 3,2
АДс, мм рт. ст.	128,0 ± 7,5	130,1 ± 5,9
АДд, мм рт. ст.	82,4 ± 4,2	83,90 ± 3,49
ЧСС в минуту	67,4 ± 5,3	65,0 ± 6,2
ТЗСЛЖ, см	1,01 ± 0,09	1,13 ± 0,13*
ТМЖП, см	1,00 ± 0,08	1,20 ± 0,11*
ОТС	0,40 ± 0,03	0,45 ± 0,06*
ММЛЖ, г	186,6 ± 25,5	221,4 ± 27,8*
ИММЛЖ, г/м^2	109,4 ± 16,7	128,0 ± 11,6*
ИКДРЛЖ	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,1
ФВ, %	60,5 ± 4,2	57,2 ± 6,3*
КСМС, 10^4 дин/м^2	63,3 ± 7,3	67,2 ± 9,2*
Vcf, сокращений / с	1,24 ± 0,25	1,13 ± 0,25*
Pes, мм рт.ст	95,2 ± 4,3	103,9 ± 12,6*
Ees	2,06 ± 0,70	2,38 ± 0,50*

Примечание: АДс – систолическое, АДд – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ИКДРЛЖ – индекс конечного диастолического размера левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка; КСМС – конечный систолический меридиональный стресс; Pes – конечносистолическое давление в ЛЖ; Ees – конечносистолическая упругость миокарда. * – различия между показателями групп достоверны при $p < 0,05$.

Как видно из представленных данных, структурные и функциональные изменения, выявленные у работников 2-й группы, заключались в больших значениях ММЛЖ ($p < 0,001$). Кроме того, у них был существенно выше показатель, характеризующий форму левого желудочка, – ОТС ($p < 0,001$). При этом у 9,6 % человек была обнаружена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ИММЛЖ – > 134 г/м^2, ОТС – > 0,45), у 48,5 % – эксцентрическая гипертрофия миокарда без дилатации полости левого желудочка (ИММЛЖ – > 134 г/м^2; ОТС – < 0,45; ИКДРЛЖ = 2,8 ± 0,1), у остальных 41,9 % – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка (ОТС – > 0,45; ИММЛЖ – < 134 г/м^2).

Таким образом, среди форм структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ, не связанных с АГ и ИБС и развивающихся на фоне экспозиции аэрозолей оксидов Fe, Al, Cu, Zn, преобладали эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ и концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ ($p < 0,05$). Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ во всех случаях не сочеталась с дилатацией ЛЖ, т. е. не была связана с перегрузкой объемом, и, вероятно, является отражением метаболических и дистрофических нарушений в кардиомиоцитах [5] (рис. 1).

Помимо структурно-геометрических изменений миокарда, у работников этой группы были обнаружены признаки нарушения систолической функции миокарда ЛЖ (табл. 1) в виде снижения Vcf ($p < 0,05$), увеличения средних показателей Pes ($p = 0,02$) и Ees ($p = 0,04$), а также снижения фракции выброса ЛЖ ($p < 0,05$). В $^1/_3$ случаев фракция выброса была ниже 55 %, но не менее 45 %, и составила в среднем 52,2 ± 2,3 %. Это свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда, что является патогномоничным признаком КМП, в основе которой лежат метаболические и дистрофические изменения сердца, приводящие к дисфункции миокарда.

Конечный систолический меридиональный стресс у работников обследуемой группы составил 67,2 ± 6,2 × 10^4 дин/м^2 и был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы (63,3 ± 11,1 × 10^4 дин/м^2; $p < 0,05$). Его увеличение было обусловлено повышением внутрижелудочкового давления и давления на внутреннюю стенку ЛЖ, особенно у работников с признаками эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.

Изучение биоэлектрической активности миокарда при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ показало развитие нарушений ритма сердца в подавляющем большинстве случаев – 96,8 % (в контроле – 30 %; $p = 0,005$) – в виде частой предсердной экстрасистолии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и желудочковой экстрасистолии. Частые предсердные экстрасистолы с частотой от 100 до 1 000 за 24 ч были обнаружены в 93,3 %, а в контрольной группе – только в 23,3 % случаев ($p < 0,01$). Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии регистрировались в 13,3 % (в контроле – 3,4 %; $p > 0,05$). В единичном случае был зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий. Желудочковые экстрасистолы I-II классов по классификации *Loun–Wolf* (1971 г.) отмечались у 46,6 % обследованных (в контроле – у 13,3 %; $p < 0,05$). При этом обращало на себя внимание частое сочетание разных нарушений ритма, обнаруженное нами у > 40 % лиц в этой группе. Изменения сегмента ST при анализе холтеровского мониторирования ЭКГ выявлены не были (рис. 2).

Выявленные структурно-геометрические нарушения миокарда, снижение фракции выброса миокарда ЛЖ, нарушения ритма сердца, развивающиеся в отсутствие ИБС и АГ на фоне увеличения срока экспозиции субмикроскопических аэрозолей оксидов железа и цветных металлов, представляют собой совокупность признаков, указывающих на развитие

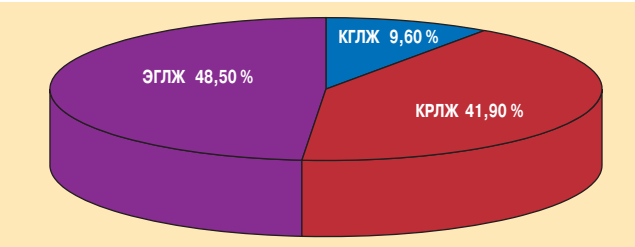


Рис. 1. Распределение типов ремоделирования миокарда левого желудочка в обследованной группе ($n = 55$)

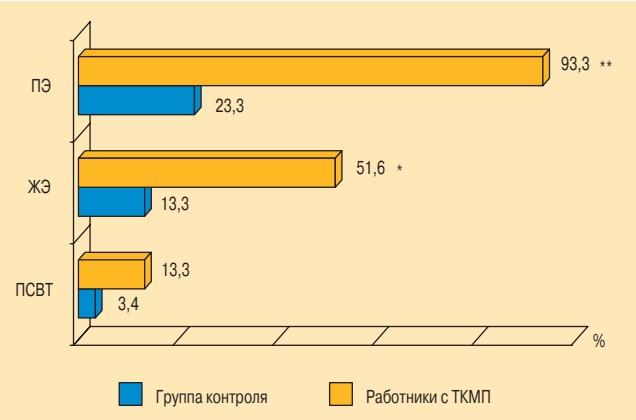


Рис. 2. Частота и структура нарушений ритма сердца, %
Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$. ПСВТ – пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ПЭ – предсердная экстрасистолия.

характерного профессионального некоронарогенного поражения миокарда. Эти изменения, в соответствии с рубрикацией МКБ-10, могут быть определены как КМП от воздействия внешних факторов – I42.7 [6].

Совокупность полученных данных позволяет сделать заключение о том, что под воздействием внешних факторов следует подразумевать аэрозоли конденсации оксидов металлов низкой токсичности, при длительной экспозиции которых с высокой степенью постоянства развивается специфическое профессиональное поражение сердца. В периоде видимого благополучия оно проявляется нарушениями конечной части желудочкового комплекса, ритма сердца, структурно-геометрических характеристик миокарда ЛЖ и систолической функции сердца.

Выявленные изменения характерны для КМП – некоронарогенного повреждения сердца, при котором происходит структурно-функциональная перестройка миокарда, приводящая к компенсаторному увеличению массы миокарда, изменению геометрической характеристики желудочков и дилатации полостей [4, 5].

Обсуждение

По современным представлениям [7, 8], механизм влияния аэрозолей конденсации на развитие сердечной патологии может быть связан со стимуляцией высокодисперсными пылевыми частицами альвеолярных макрофагов и / или нейтрофилов, генерирующих активные формы кислорода и оксида азота. Потенциальная способность фагоцитов образовывать свободные радикалы повышается в 2-3 раза после предварительной стимуляции. Это явление получило название предстимуляции (прайминга). В организме физиологическая предстимуляция фагоцитов достигается при прохождении их через сосудистое русло легких. Повышенное напряжение кислорода в крови легочных капилляров усиливает его диффузию в цитоплазму фагоцитов и увеличивает активность ферментов, синтезирующих свободные радикалы [9]. Предстимуляция фагоцитов в легких имеет важное физиологическое значение, повышая их бактерицидную защиту в условиях постоянного контакта органов дыхания с внешней средой. Но одновременно этот механизм обусловливает повышенную опасность воздействия свободных радикалов на левое предсердие и левый желудочек, куда поступает кровь, обогащенная не только кислородом, но и активированными фагоцитами. Не случайно ИБС и инфаркт миокарда характерны именно для левой половины сердца. Показано, что активированные фагоциты участвуют в развитии инфаркта [10]. Когда в легкие при дыхании проникают аэрозоли конденсации практически нерастворимых оксидов металлов, во-первых, возрастает процентное содержание фагоцитов в крови легочных капилляров, а во-вторых, происходит их дополнительная простимуляция в результате одномоментного многоточечного связывания с клеточной мембраной субмикроскопических пылевых частиц. В результате аутоагрессия фагоцитов на коронарные сосуды сердца и кардиомиоциты особенно возрастает. По указанной причине аэрозоли конденсации практически не растворимых и нетоксичных оксидов металлов могут быть фактором риска развития профессиональных кардиомиопатии. *Н.Р.Палеев* [11, 12] еще в 70-х гг. описал некоронарогенные изменения миокарда различной природы. Он высказал мнение, что патогенез их возникновения связан с миолизом, в результате которого органеллы погибших кардиомиоцитов становятся аутоантигенами и развивается иммунное воспаление. Мы полагаем, что данные о значении аэрозолей конденсации и роли свободных радикалов в возникновении некоронарогенных поражений миокарда не противоречат, а развивают эти представления, уточняя этиологический фактор и возможный механизм образования аутоантигенов в сердечной мышце. Доказано, что избыток свободных радикалов способен окислить все основные макромолекулы организма – белки, ДНК, липиды [13, 14]. При этом, по-видимому, может происходить изменение антигенной структуры макромолекул и развитие типичных аутоантигенных заболеваний [15]. Нельзя исключить подобный механизм возникновения патологических изменений и под влиянием аэрозолей конденсации низкотоксичных оксидов металлов.

Заключение

Опираясь на полученные данные, можно предположить, что в реальных производственных условиях длительного воздействия практически нерастворимых субмикроскопических пылевых частиц вторичным органом-мишенью становится сердце. Обладая неспецифическим влиянием на ткани сердца, высокодисперсные пылевые частицы аэрозолей конденсации могут в итоге вызвать структурные и функциональные изменения, по своим проявлениям относящиеся к КМП. Значимость подобного пути развития профессиональной КМП может возрасти при получении наночастиц и широком использовании нанотехнологий.

Литература

1. *Артюнина Г.П., Чащин В.П., Игнаткова С.А., Остапяк З.Н.* Проблемы профессиональной патологии у рабочих в никель-кобальтовой промышленности. Гиг. и сан. 1998; 1: 9–13.
2. *Чекунова М.П., Минкина Н.А., Суворов И.М., Чекоданова Н.В.* Действие тяжелых металлов на сердечную мышцу. Гиг. труда 1983; 3: 22–25.
3. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология. (Роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург: ЕМНЦ ПОЗРПП; 2003.
4. *Кушаковский М.С.* Метаболические болезни сердца. СПб. 2000.
5. *Флоря В.Г.* Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения; Кардиология 1997; 5: 63–70.
6. Международная классификация болезней, 10й пересмотр. М.; 1996. 338.
7. *Вермель А.Е., Никитина Л.С., Барабанов А.А., Дасаева Л.А.* Кобальтовая кардиомиопатия у рабочих, занятых на производстве твердых сплавов. Тер. арх. 1991; 4: 101–104.
8. *Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т.* Профессиональные заболевания от воздействия дыма оксида цинка. Киров: КМИ; 2000.
9. *Манушлов Б.М.* Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизма этого явления в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1994.
10. *Коган А.Х.* Фагоцитзависимые кислородные свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестн. РАМН 1999; 2: 3–10.
11. *Палеев Н.Р., Гуревич М.А.* Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы. Клин. мед. 1998; 9: 4–8.
12. *Палеев Н.Р., Левина Л.И.* Некоронарогенные заболевания сердца: миокардиты, кардиомиопатии, дистрофии миокарда. В кн.: Диагностика и лечение внутренних болезней. М.: Медицина; 1991; т. 1: 205–250.
13. *Дубинена Е.Е., Шугалай И.В.* Окислительная модификация белков. Успехи соврем. биол. 1993. 113 (1): 71–81.
14. *Дурнев А.Д., Середенин С.Б.* Мутагены. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. М.: Медицина, 1998.
15. *Лисицина Т.А., Иванова М.М., Дурнев А.Д.* Активные формы кислорода и патогенез ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Вестн. РАМН 1996; 12: 15–19.
16. *Измеров Н.Ф.* Прошлое, настоящее и будущее профпатологии. Медицина труда и пром. экол. 2001; 1: 1–9.

Поступила 30.06.08
© Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т., 2008
УДК 616.127-057-02

А.А.Лобанов, Р.А.Кочкин, С.В.Андронов

Профилактика обострений ХОБЛ с помощью ингаляций микрочастиц металлического серебра у рабочих промышленных предприятий Ямала

ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, г. Надым

A.A.Lobanov, R.A.Kochkin, S.V.Andronov

Prevention of exacerbations of COPD using inhaled silver micro-particles in industrial workers in Jamal

Summary

Placebo controlled trial of efficacy of inhales silver micro-particles for prevention of exacerbations of chronic obstructive lung diseases (COPD) was carried out in industrial workers in Jamal. The study duration was 360 days (180 days of therapy and 180 days of follow-up without treatment). The patients (120 persons) were divided into 3 groups: the 1st group received inhalations of dry aerosol of silver micro-particles, the 2nd group was administered dry aerosol of sodium chloride (placebo), and the 3rd group did not receive any preventive treatment. In the group received silver inhalations exacerbations decreased twice, duration of exacerbations decreased to one third and the physical tolerance increased when compared to the placebo group.

Резюме

Среди работников промышленных предприятий Ямала проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности ингаляций микрочастиц металлического серебра, применяемых для профилактики обострений ХОБЛ, длительностью 360 дней (180 дней ингаляции, 180 дней наблюдение). Больные (120 человек) разделены на 3 группы: получающих ингаляции сухого аэрозоля микрочастиц металлического серебра, получающих плацебо (сухой аэрозоль натрия хлорида) и группу контроля, не получающую профилактического лечения. Применение ингаляций сухого аэрозоля микрочастиц металлического серебра позволило в 2 раза снизить количество обострений, на $^1/_2$ уменьшить длительность обострений по сравнению с группой плацебо и контроля и способствовало повышению толерантности к физической нагрузке, положительной динамике кашля и увеличению проходимости бронхов.

В условиях Крайнего Севера органы дыхания испытывают значительную адаптивную нагрузку, в результате чего дополнительный производственный контакт с полютантами способствует развитию легочной патологии. Преобладание в местной структуре профессий, связанных с работой на холоде и контактом с полютантами (сварочным аэрозолем, цементной пылью, продуктами горения и компонентами природного газа), способствует высокой распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди трудоспособного населения Ямала. Характерное для северян снижение активности местных защитных факторов слизистой дыхательных путей приводит к частым респираторным вирусным инфекциям с последующими нарушениями трахеобронхиального дренажа и персистированием патогенной микрофлоры в дыхательных путях, что требует назначения курсов антибактериальной терапии [1]. Вместе с тем частое применение антибиотиков у данной группы пациентов приводит к формированию резистентных штаммов микроорганизмов и необходимости заменять одни антибиотики другими, что неизбежно увеличивает затраты на лечение, повышает риск развития аллергических реакций и дисбактериоза, сокращает резерв антибиотиков для терапии в экстренных случаях. Кроме того, большинство инфекционных обострений ХОБЛ связано с вирусной инфекцией, при которой антибиотики играют лишь вспомогательное значение, не оказывая воздействия на вирусы.

Одним из перспективных направлений решения данной проблемы является применение серебра, ионы которого способны подавлять широкий спектр микроорганизмов, в том числе вирусов, грибков, полирезистентной к антибиотикам бактериальной флоры. Препараты серебра пригодны для длительного профилактического применения и малотоксичны для клеток макроорганизма [2]. Ингаляционный путь введения серебра позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно к месту воздействия, несмотря на его низкую растворимость. Это дает возможность использовать не соединения серебра, а микрочастицы металлического серебра. Применяя микрочастицы металла, можно избежать раздражающего действия, характерного для большинства солей серебра, токсического действия лигандов, достичь большей длительности пребывания частиц серебра на слизистой дыхательных путей. Для достижения эффекта достаточна ингаляционная доза в 20 раз меньше допустимых нормативов (код 46-22-4) [3]. В дыхательных путях микрочастицы серебра продвигаются по ходу мукоцилиарного клиренса. В участках с сохраненной активностью мерцательного эпителия частицы серебра задерживаются недолго, в то время как в местах с поврежденным эпителием происходит медленная,

длительная диффузия ионов серебра с поверхности частиц.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности метода профилактики обострений ХОБЛ с помощью ингаляций микрочастиц металлического серебра.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 120 больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения. Диагноз устанавливался на основании критериев GOLD (пересмотр 2003 г.). Обострение ХОБЛ регистрировалось согласно критериям *N.R.Anthonisen* [4]. Все пациенты имели контакт с профессиональными вредностями (контакт с цементом и / или сварочным аэрозолем) на протяжении 15,6 ± 1,5 года, среди них постоянно курящих было 85 %. Исследование на всех этапах контролировалось этическим комитетом. После информированного согласия пациенты были разделены на 3 группы стартовой численностью по 32–36 человек в каждой. Распределение в группы происходило в случайном порядке (с помощью генератора случайных чисел MVC). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести ХОБЛ по шкале BODE (*body mass index, obrtruction, dyspnea, exercise*), количеству обострений в год. Расчет должной выборки показал адекватность численности групп. В группе воздействия (1-й) пациенты получали ингаляции сухого аэрозоля смеси микрочастиц металлического серебра (в дозе 2 мг в сутки) и микрочастиц натрия хлорида, в группе плацебо (2-я) – ингаляции сухого аэрозоля натрия хлорида. Для исключения возможного положительного влияния ингаляций натрия хлорида была сформирована группа контроля (3-я), пациенты которой не получали никакого профилактического лечения.

Длительность исследования составила 360 дней. На протяжении 180 дней пациенты 1 раз в день принимали ингаляции. Далее на протяжении 180 дней пациенты не принимали ингаляции, но находились под наблюдением. Анализировались количество и длительность обострений, количество дней нетрудоспособности и случаев назначений антибиотиков в течение года, проводилась спирография с помощью спирографа *Super Spiro* (Великобритания). Выраженность кашля оценивалась по шкале *J.A.Hsu et al.* [5]. Проводился тест с 6-минутной ходьбой, оцениваемый в процентах от должного. В группе воздействия использовался препарат для ингаляций, который представляет собой белый порошок без цвета и запаха, состоящий из механической смеси частиц натрия хлорида (дисперсностью 50–100 мкм) и частиц металлического серебра пластинчатой формы (марки СП-2), полученных методом электровзрыва (дисперсность – 5 мкм, удельная поверхность по БЭТ – 0,6–1,2 м^2/г, массовое содержание серебра – 99 %). Масс-медианный аэродинамический диаметр частиц вдыхаемого аэрозоля (MMAD) составил 5,1 мкм ± 2,1 мкм.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ *Statistika 6.0*. Сравнение групп выполнено с использованием критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Данные представлены в формате *M* (среднее арифметическое) ± *SD* (стандартное отклонение).

Ингаляции сухого аэрозоля микрочастиц металлического серебра проводились с помощью специально разработанного нами для этих целей индивидуального ингалятора "Ксеролайзер", позволяющего снизить раздражающее действие аэрозоля натрия хлорида [6].

Результаты и обсуждение

При анализе обострений ХОБЛ выявлено, что в группе воздействия количество и длительность обострений были достоверно меньше, чем в группах плацебо и контроля ($p < 0,001$). Причем достоверные отличия между группами плацебо и контроля отсутствовали ($p = 0,07$), как показано в табл. 1.

При анализе количества обращений за медицинской помощью (по поводу обострений ХОБЛ), количества дней нетрудоспособности и назначений антибиотиков выявлены статистически достоверные различия как между группами воздействия и контроля, так и между группами плацебо и контроля ($p < 0,05$). Статистически достоверные различия данных показателей между группами воздействия и плацебо не были получены ($p > 0,05$), как показано в табл. 2.

При анализе клинических симптомов наблюдалась наиболее выраженная динамика 2 показателей: толерантности к физической нагрузки и кашля. Толерантность к физической нагрузке был достоверно выше в группе воздействия по сравнению с группой контроля на 180-й и 360-й дни ($p < 0,05$). В группе плацебо динамика данного показателя была несколько выше, чем в группе контроля, однако уровень статистической значимости различий достигнут не был ($p = 0,09$) (рис. 1). При анализе

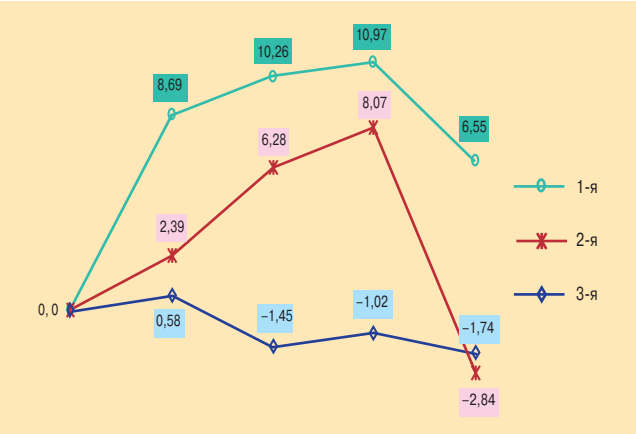
Таблица 1
Количество и длительность обострений ХОБЛ

Группы	Сравнение групп	Количество обострений за год (*M* ± *SD*)		Длительность обострений (*M* ± *SD*), дней / год	
1-я (Ag)		1,0 ± 0,37		11,5 ± 1,5	
	(1-я – 2-я)	1,06	$p < 0,001$	5,0	$p = 0,007$
	(1-я – 3-я)	1,37	$p < 0,001$	7,0	$p < 0,001$
2-я (плацебо)		2,06 ± 0,78		16,5 ± 5,5	
	(2-я – 3-я)	0,31	$p = 0,07$	2,0	$p = 0,05$
3-я (контроль)		2,37 ± 1,07		18,5 ± 8,5	

Таблица 2

Обращения, назначения антибиотиков, нетрудоспособность в результате обострений ХОБЛ

Группы	Сравнение групп	Количество обращений за год ($M \pm SD$)		Количество дней нетрудоспособности за год ($M \pm SD$)		Количество случаев назначения антибиотиков за год ($M \pm SD$)	
1-я (Ag)		0,30 ± 0,56		2,8 ± 1,5		0,10 ± 0,20	
	(1-я – 2-я)	0,0	$p = 1,0$	0,0	$p = 1,0$	0,02	$p = 0,92$
	(1-я – 3-я)	0,33	$p = 0,03$	6,07	$p < 0,001$	0,43	$p < 0,001$
2-я (плацебо)		0,3 ± 0,67		2,8 ± 1,8		0,12 ± 0,25	
	(2-я – 3-я)	0,33	$p = 0,03$	6,07	$p < 0,001$	–0,45	$p < 0,001$
3-я (контроль)		0,63 ± 0,81		8,87 ± 8,60		0,53 ± 0,68	

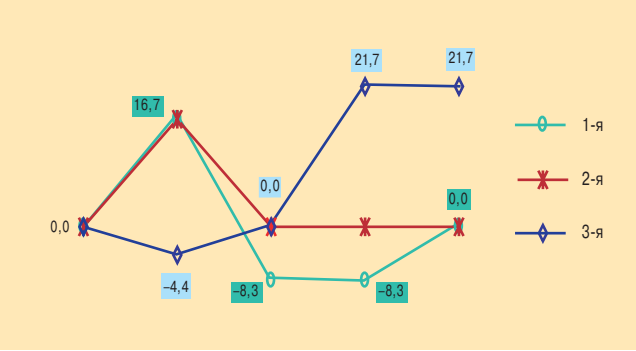


Сравнение между группами

$M_x – M_y$, % от исх.	15	30	180	360
1-2-я	6,3	3,0	3	9,3
1-3-я	8,1	11,7	12*	8,3*
2-3-я	1,8	7,7	9	–1,1

Рис. 1. Динамика результатов 6-минутного шагового теста (6-МШТ), % от исходного значения
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

интенсивности кашля наблюдалась двухфазная динамика в группах воздействия и плацебо. На протяжении 15 дней отмечалось увеличение интенсивности кашля (в сочетании с облегчением отхождения мокроты) с последующим ее снижением (в сочетании с уменьшением количества мокроты). Вместе с тем в группе плацебо не было выявлено уменьшение интенсивности кашля ниже исходного, в то время как в группе воздействия наблюдалось значительное и длительное падение интенсивности кашля ниже исходных величин (рис. 2).

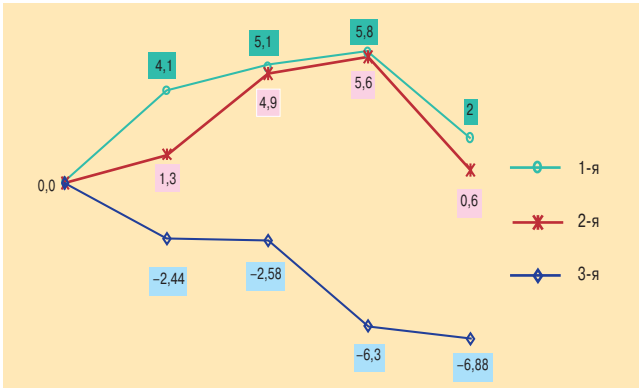


Сравнение между группами

$M_x – M_y$, % от исх.	15	30	180	360
1-2-я	0	–8,33	–8,33	0
1-3-я	21	–8,33	–30,1***	–21,7**
2-3-я	21	0	–21,7**	–21,7**

Рис. 2. Динамика кашля, % от исходного значения
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При анализе показателей функции внешнего дыхания наблюдалась наиболее выраженная динамика объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$). Положительная динамика данного показателя имела место как в группе воздействия, так и в группе плацебо. Увеличение $ОФВ_1$ в группах контроля и плацебо было достоверно выше, чем в группе контроля. Разница показателей в группах воздействия и плацебо заключалась в более раннем по срокам повышении $ОФВ_1$ (на 15-й день наблюдения) и меньшем снижении данного показателя после окончания лечения (рис. 3). Анализ побочных эффектов препарата показал, что за период исследования только у 4 человек отмечались побочные явления – сильный кашель во время ингаляции и першение в гортани. Вместе с тем количество пациентов с данными жалобами было равным в группах воздействия и плацебо (2 человека), что, по-видимому, объясняется раздражающим действием натрия хлорида. В ходе исследования не были зафиксированы случаи аргирии, заболеваний печени, почек, органов пищеварения, кроветворения, увеличения бронхиальной обструкции.



Сравнение между группами

$M_x – M_y$, % от исх.	15	30	180	360
1-2-я	4,4	–0,02	–0,06	2,02
1-3-я	8,46	10,08*	14,83*	9,82
2-3-я	4,43	10,09*	14,89*	7,8

Рис. 3. Динамика $ОФВ_1$, % от исходного значения
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Заключение

Ингаляционное применение микрочастиц металлического серебра у больных ХОБЛ позволяет снизить в 2 раза количество обострений и сократить их длительность на $^1/_2$ по сравнению с группами контроля и плацебо, способствует увеличению толерантности к физической нагрузке, положительной динамике кашля и увеличению проходимости бронхов.

Литература

1. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П.* Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
2. *Есменская Н.Б., Ершов Ю.А., Плетенева Т.В.* Применение лекарственных препаратов серебра за рубежом. В кн.: Сборник трудов "Серебро в медицине и технике". Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999; 4: 43–46.
3. *Аванесов Л.И.* (ред.). Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ. М.; 2004.
4. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al.* Antibiotic therapy in excerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 194–204.
5. *Borg G.* Simple rating methods for estimation of perceived exertion. Wenner-Gren Center Int. Symp. Ser. 1976; 28: 39–47.
6. А.с. 33010 МПК A 61M 25/00. Индивидуальное устройство для ингаляций сухого аэрозоля / Буганов А.А., Лобанов А.А., Саламатина Л.В., Попов А.И. / Россия/.– ф. № 2007119248; Заявлено 30.06.2007; Опубл. 10.10.07, Бюл. № 23.

Поступила 26.06.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-057-084

В.В.Косарев, А.В.Жестков, С.А.Бабанов, А.И.Косов

Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Росздрава", Самара

V.V.Kosarev, A.V.Zhestkov, S.A.Babanov, A.I.Kosov

Clinical and functional features of occupational lung disorders caused by exposure of low-fibrogenic industrial aerosols

Summary

Clinical, bronchoscopic, functional, and echocardiographic peculiarities of pneumoconiosis and dust related bronchitis caused by exposure of mixed limestone and dolomite dust are describes in the paper. Authors have studied a rate of biological aging under exposure of low-fibrogenic aerosols. Relationship has been demonstrated between functional and structural disorders of respiratory and cardiovascular systems in dust related respiratory pathology caused by exposure of limestone and dolomite dusts. A difference between actual and predicted biological age is shown to be used as a marker of premorbid conditions in workers exposed to industrial dust.

Резюме

В работе изучены клинические, бронхоскопические, функциональные и эхокардиографические особенности пневмокониоза и пылевого бронхита, вызванных влиянием известняково-доломитовой пыли. Изучен темп биологического старения при воздействии малофиброгенных аэрозолей. Показана взаимосвязь функциональных и структурных изменений респираторной и сердечно-сосудистой систем при пылевых патологиях легких. Разница индивидуального и должного биологического возраста может использоваться в качестве диагностического критерия развития преморбидного состояния у рабочих пылевых производств.

Одно из первых ранговых мест в структуре бронхолегочных заболеваний занимают профессиональные заболевания органов дыхания. Они являются самой распространенной формой профессиональной патологии, так как доля различных видов промышленных аэрозолей среди других производственных вредностей наиболее велика. Чаще всего у лиц, контактирующих с фиброгенными, в том числе и с малофиброгенными, промышленными аэрозолями, встречаются пневмокониоз и профессиональный пылевой бронхит. Основной причиной снижения трудоспособности, повышения уровня инвалидности и смертности при хронических профессиональных заболеваниях легких является развитие хронического легочного сердца с его последующей декомпенсацией. Проблема профессиональных пылевых заболеваний легких лежит в области кардиопульмонологии, т. к. при бронхиальной обструкции уже в ранние сроки заболевания развивается легочная гипертензия, а в дальнейшем – сердечная недостаточность [1–4].

Целью нашего исследования была оценка респираторно-гемодинамических нарушений при пневмокониозе и пылевом бронхите у лиц, контактирующих на производстве с высокими концентрациями малофиброгенных промышленных аэрозолей (известняково-доломитовая пыль), а также разработка критериев прогноза при данной патологии на основе клинико-функциональных исследований.

Материалы и методы

В условиях Самарского областного центра профпатологии на базе клиник Самарского ГМУ Росздрава были обследованы пациенты с пылевой патологией легких, развившейся под воздействием известняково-доломитовой пыли. Все они были разделены на несколько групп. В 1-ю группу, контрольную, вошли 50 рабочих промышленных предприятий, которые не контактировали с профессиональными вредностями, не имели заболеваний легких, хронических заболеваний других органов и систем и, по данным клинического обследования, были признаны здоровыми. Пациенты, составившие 2–6-ю группы, были представителями различных профессий и работали в ОАО "Сокское карьероуправление" (карьер по производству нерудных строительных материалов – строительного щебня и т. д.) с высокими концентрациями известняково-доломитовой пыли (по санитарно-гигиеническим характеристикам, концентрация известняково-доломитовой пыли на рабочем месте колебалась от 7 до 12 мг/м^2).

Во 2-ю группу вошли 30 человек, длительно контактировавших с высокими концентрациями известняково-доломитовой пыли, у которых отсутствовали клинико-рентгенологические признаки поражения легких. Третью группу составили 53 больных с установленным диагнозом пневмокониоза 1-й стадии, вызванного воздействием известняково-доломито-

вой пыли. Рентгенологическая характеристика процесса соответствовала интерстициальной форме от S1 до U2. У всех пациентов заболевание было медленно прогрессирующим; у 32 человек была обнаружена эмфизема легких (ЭЛ), у 28 – дыхательная недостаточность (ДН) I степени, у 13 – II степени.

Четвертая группа была сформирована из 16 больных пневмокониозом, развившимся под воздействием известняково-доломитовой пыли; рентгенологическая характеристика процесса соответствовала узелковой форме от q2 до r2. Пневмокониоз по характеру течению в этой группе также был медленно прогрессирующим; у 11 человек была выявлена ЭЛ, у 11 – ДН I степени, у 5 – ДН II степени. В 5-ю и 6-ю группы вошли больные пылевым профессиональным бронхитом (ППБ) I и II стадий (14 и 28 человек соответственно).

Возраст и стаж работы в группе контактирующих с промышленными аэрозолями был достоверно меньше ($p < 0,05$), чем среди больных. Подавляющее большинство (77,3 %) составили мужчины, женщин было только 22,7 %. Если проанализировать распределение больных по стажу работы в условиях воздействия известняково-доломитовой пыли, то следует отметить, что основную группу составили лица со стажем работы > 10 лет (85,8 %).

Проводилось клиническое обследование всех больных (перкуссия, аускультация, общие анализы крови, мочи, мокроты). Состояние легочного рисунка, его сосудистого и интерстициального компонентов изучали посредством стандартной рентгенографии органов грудной полости. Бронхоскопическое исследование выполняли при помощи бронхоскопа *FB-3C Olumpus* (Япония) с применением местной анестезии (1%-ный раствор лидокаина). Вентиляционную функцию легких проводили на компьютерном пневмотахографе *Custo Vit* (Австрия). После инструктажа и обучения дыхательному маневру обследуемый делал вдох до уровня общей емкости легких и максимальный выдох до уровня остаточного объема. При оценке функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировались показатели форсированного выдоха: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), абсолютный ($ОФВ_1$) и относительный ($ОФВ_1$ / ЖЕЛ) объемы форсированного выдоха за 1-ю с, пиковая скорость выдоха (ПСВ), мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ ($МОС_{25}$; воздушный поток по бронхам мелкого калибра). Эти объемные и скоростные показатели были выбраны как мало зависящие от условий проведения и имеющие диагностическую ценность. После определения исходного уровня бронхиальной проходимости ингалировался фенотерол в дозе 0,8 мг, спустя 15 мин после ингаляции проводилась повторная оценка ФВД.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате *Hewlett Packard Sanos1000* (Япония) в режимах М и двумерном из левой парастернальной позиции на уровне концов створок митрального клапана по стандартной методике [1].

Для определения биологического возраста (БВ), который можно использовать в качестве критерия диагностики ранних донозологических изменений в состоянии здоровья работающих, использовали методику НИИ геронтологии АМН СССР. БВ выявляли путем регистрации следующих показателей: систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.) – трехкратное измерение с интервалом в 5 мин, для расчета используется наименьшее значение; продолжительности задержки дыхания после глубокого вдоха (ЗДВ, с) – трехкратное измерение с интервалом в 5 минут, для расчета служит наибольшее значение; продолжительности статической балансировки (СБ, с) – стоя на левой ноге без обуви с закрытыми глазами, с опущенными руками, без предварительной подготовки, трижды с интервалом в 5 минут, при расчете применяется наилучший результат; показателя субъективной оценки здоровья (СОЗ, у. е.) – результаты анкетирования по 29 вопросам. Искомый показатель рассчитывали по интегральной формуле:

$$БВ = 26,985 + 0,215 \times САД - 0,149 \times ЗДВ - 0,151 \times СБ + 0,723 \times СОЗ$$

Рассчитанные значения индивидуального БВ каждого обследуемого сравнивались с должными значениями биологического возраста (ДБВ), который характеризует популяционный стандарт старения:

$$ДБВ = 0,629 \times КВ + 18,56,$$

где КВ – календарный возраст обследуемого.

Определялась разница между БВ и ДБВ.

Результаты и обсуждение

При 1-й стадии пневмокониоза, развившегося под воздействием известняково-доломитовой пыли, у 32 человек была обнаружена ЭЛ, у 28 – ДН I степени, у 13 – II степени. При узелковом пневмокониозе были выявлены: ЭЛ – у 11 больных, ДН I степени – у 11, II степени – у 5 пациентов. При ППБ I стадии у 3 больных из 14 имелись клинико-рентгенологические признаки ЭЛ. Из всех пациентов с ППБ I стадии у 2 была диагностирована ДН I степени. При II стадии ППБ признаки ЭЛ были отмечены у 24 пациентов, пневмосклероз – у всех 28 больных (у 21 человека он носил диффузный характер), у 16 больных была диагностирована ДН I степени, у 11 – II степени, у 1 – III степени.

Клиническая симптоматика при пневмокониозе и ППБ была скудна и неспецифична. В основном во всех группах пациентов беспокоила одышка смешанного характера на фоне разной степени выраженности физической нагрузки, реже в покое. С несколько меньшей частотой при пневмокониозе и пылевом бронхите встречались жалобы на кашель, характер которого (сухой или влажный) не зависел от вида и степени выраженности патологического процесса. В группах обследуемых в 16,6 % (2-я группа), в 50,9 % (3-я группа), в 56,3 % (4-я группа), в 57,1 % (5-я группа) и в 57,1 % случаев (6-я группа) выявлялась боль в грудной клетке, которая по своему характеру, условиям возникновения и прекращения, локализации и продолжительности не носила

коронарогенного характера и у большинства пациентов была связана с актом дыхания. При перкуссии при интерстициальном пневмокониозе в 1,8 % случаев наблюдалось притупление перкуторного звука, в 50,9 % случаев выслушивался коробочный оттенок перкуторного звука, в 7,5 % случаев звук был мозаичным. В 4, 5 и 6-й группах коробочный оттенок перкуторного звука определялся у 68,8; 42,9 и 100,0 % пациентов. Сухие хрипы выслушивались у 18,9 и 43,8 % больных с интерстициальной и узелковой формами пневмокониоза, влажные хрипы – у 100,0 и 92,9 % больных ППБ I и II стадий соответственно, а также у 15,0 % (2-я группа), 18,8 % (3-я группа) и у 7,1 % обследованных при II стадии ППБ.

При бронхоскопическом обследовании у 100 % больных 3–6-й групп в бронхиальной слизистой были обнаружены атрофические и субатрофические изменения, а у 18 (60,0 %) пациентов из 2-й группы – явления атрофического и субатрофического характера.

В группе пациентов, длительно контактировавших на рабочем месте с известняково-доломитовой пылью, определяется повышение вязкостного дыхательного сопротивления (ВДС; $p < 0,001$), снижение $МОС_{25}$ ($p < 0,01$) и $ОФВ_1$ / ЖЕЛ ($p < 0,05$). Уровень максимального потока при форсированном выдохе также был снижен во 2-й группе ($p < 0,001$).

Отмечается постепенное нарастание комплексного показателя обструкции дыхательных путей – ВДС – от 1-й группы к 4-й. При I стадии известняково-доломитового пневмокониоза объемные и скоростные показатели ФВД достоверно не отличались от аналогичных параметров во 2-й группе, за исключением достоверного снижения $ОФВ_1$ ($p < 0,01$), $МОС_{25}$ ($p < 0,05$) и повышения ВДС ($p < 0,01$).

Отмечается постепенное снижение показателя максимального $ОФВ_1$ от 1-й группы к 4-й. Таким образом, определение уровня максимального потока при форсированном выдохе может использоваться в качестве прогностического признака прогрессирования пневмокониотического процесса в легочной ткани. Величина ЖЕЛ при форсированном выдохе достигает достоверного снижения в 4-й группе ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной (табл. 1). При I стадии ППБ отмечается достоверное снижение относительной величины $ОФВ_1$ ($p < 0,05$), максимального потока ($p < 0,001$), $МОС_{25}$ ($p < 0,01$) и повышение ВДС ($p < 0,001$). Достоверность различий данных показателей между группой контактирующих с промышленными аэрозолями и больными пылевым бронхитом I стадии отсутствует. При II стадии ППБ к указанным изменениям присоединяется снижение ФЖЕЛ ($p < 0,05$) и $ОФВ_1$ / ЖЕЛ ($p < 0,01$).

Поэтому для выявления механизмов обструктивного синдрома, а также его морфологического и функционального компонентов у всех обследованных больных с пневмокониозом и ППБ проводилась ингаляционная проба с селективным β_2-симпатомиметиком – фенотеролом. Избирательно действующий на β_2-рецепторы бронхолегочного аппарата фенотерол влияет на внутриклеточные механизмы соотношения концентрации циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ. Стимуляция им рецепторного аппарата приводит к преобладанию цАМФ, тормозящего поступление ионов кальция в клетку, что и обусловливает бронходилатацию. Полученные результаты при фармакологической пробе с фенотеролом, оцениваемые по показателям ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$ / ЖЕЛ, ПСВ, $МОС_{25}$, ВДС, свидетельствуют, что при всех формах пылевой патологии применение симпатомиметика фенотерола вызывает улучшение бронхиальной проходимости, степень которой зависит от вида патологического процесса, от функционального состояния адренергических рецепторов и их роли в процессе развития бронхиальной обструкции при разных формах пылевой патологии легких. При пневмокониозе, независимо от формы процесса, стимуляция адренорецепторов не вызывает существенного улучшения бронхиальной проходимости.

Отсутствие у обследованных пациентов с интерстициальной формой пневмокониоза достоверного улучшения показателей ФВД после фармакологической пробы с фенотеролом указывает на то, что в генезе нарушения бронхиальной проходимости при известняково-долмитовом пневмокониозе преобладают морфологические компоненты, обусловленные необратимым фиброзным изменением легочной паренхимы. Функциональный компонент обструкции (бронхоспазм) не играет здесь существенной роли, что необходимо учитывать при его коррекции в клинической практике.

При узелковой форме пневмокониоза при значительном и достоверном снижении вентиляционных параметров стимуляция β_2-адренорецепторов фенотеролом вызывала незначительное и недостоверное

Таблица 1

Показатели ФВД у больных известняково-доломитовым пневмокониозом, ППБ и у лиц, контактирующих с малофиброгенными промышленными аэрозолями

Группы обследуемых	ФЖЕЛ, %	$ОФВ_1$, %	$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	ПСВ	$МОС_{25}$, %	ВДС
1-я ($n = 50$)	109,8 ± 2,4	106,3 ± 4,1	105,3 ± 2,2	110,6 ± 3,7	109,2 ± 3,3	82,3 ± 3,1
2-я ($n = 30$)	106,8 ± 5,1	99,7 ± 5,2	93,8 ± 4,1*	90,5 ± 3,3***	94,5 ± 1,8**	102,4 ± 1,4***
3-я ($n = 53$)	101,0 ± 5,3	92,0 ± 3,6**	89,2 ± 2,6***	79,8 ± 4,9***	89,8 ± 3,1***	113,8 ± 2,4***
4-я ($n = 16$)	96,3 ± 4,2 *	88,3 ± 3,2**	87,5 ± 3,5***	67,4 ± 4,5***	95,8 ± 4,7**	115,6 ± 3,6***
5-я ($n = 14$)	101,9 ± 4,7	98,6 ± 3,7	92,9 ± 3,2*	89,3 ± 2,8***	96,6 ± 3,7**	107,6 ± 3,9***
6-я ($n = 28$)	96,9 ± 2,1*	91,3 ± 2,5**	86,4 ± 2,3***	84,4 ± 4,6***	95,1 ± 4,1**	110,2 ± 2,4***

Примечание. * – достоверность различий с показателями контрольной группы при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

улучшение бронхиальной проходимости. Это свидетельствует о значении структурно-морфологических изменений бронхиального дерева в генезе обструктивных расстройств при узелковой форме пневмокониоза. Клинико-функциональная картина, наблюдаемая после пробы независимо от формы пневмокониоза, свидетельствует, что в основе бронхообструктивного синдрома при пневмокониозе лежат, по всей видимости, не только механизмы спазма бронхов, но и сужение просвета дыхательных путей, вызванное воспалительным отеком. В целом наблюдается синергетический эффект взаимодействия ограничительного и обструктивного синдромов, что можно считать клинико-функциональным критерием известняково-доломитового пневмокониоза.

При ППБ бронхиальная обструкция не менее выражена, чем при пневмокониозе, но механизм ее иной. При I стадии пылевого бронхита (без пневмосклероза) под влиянием фенотерола наблюдается наибольшее восстановление бронхиальной проходимости. Это позволяет сделать вывод, что при I стадии ППБ ведущей причиной вентиляционных нарушений являются функциональные обратимые механизмы, среди которых наиболее важный – изменение функционального состояния β_2-адренорецепторов. Их медикаментозная стимуляция в начальной стадии заболевания имеет выраженный бронхолитический эффект. Положительная реакция после пробы с фенотеролом с отчетливым увеличением потоковых показателей при относительном сохранении исходных величин ФЖЕЛ характерна для бронхитического варианта генерализованной обструкции бронхолегочного аппарата. При данном функциональном типе эластические свойства легких, очевидно, не претерпевают значительных изменений, что подтверждается нормальными объемными показателями.

Учитывая, что $ОФВ_1$ / ЖЕЛ (индекс Тиффно) отражает суммарную бронхиальную проходимость, ПСВ – состояние крупных бронхов, а $МОС_{25}$ – тонус мелких бронхов, можно полагать, что фенотерол влияет на бронхиальную проходимость на всем протяжении бронхиального дерева. При II стадии ППБ, который сопровождается ЭЛ и пневмосклерозом, патогенез бронхиальной обструкции существенно отличается от I стадии. Бронхиальная обструкция в данном случае обусловливается и функциональными, и морфологическими компонентами. Стимуляция фенотеролом адренорецепторов при II стадии ППБ приводит к улучшению бронхиальной проходимости, уменьшает отек бронхиальной стенки и подавляет функцию бронхиальных желез. Однако устранение проявлений функционального компонента обструкции не восстанавливает при II стадии ППБ бронхиальную проходимость.

По результатам исследования ФВД у больных со II стадией ППБ развивается стойкая генерализованная обструкция, т. к. прирост по потоковым параметрам не поднимается до значений, достоверность различия которых с исходными величинами не позволяет подтвердить положительный фармакологический тест. Ингаляция фенотерола на II стадии ППБ приводит к снятию спазма бронхов, однако при сформировавшейся необратимой патологии легочной системы (ЭЛ, пневмосклероз) вентиляционные показатели не могут подняться до уровня нормы.

При ультразвуковой локации сердца в группе контактируюших на рабочем месте с промышленными аэрозолями отмечается увеличение диастолического размера правого желудочка с достоверной разницей в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При 1-й стадии интерстициального пневмокониоза диастолический размер правого желудочка достоверно увеличен в сравнении как с контрольной, так и со 2-й группой ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

При узелковой форме пневмокониоза диастолический размер правого желудочка увеличен ($p < 0,001$). Достоверность различий данных показателей между интерстициальной и узелковой формой пневмокониоза не установлена ($p > 0,05$). Выявленная направленность изменений данных показателей свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда правого желудочка по мере развития пневмокониоза. Значения эхокардиографических показателей в обследованных группах представлены в табл. 2 и 3.

При ультразвуковой локации левого желудочка сердца во 2-й группе отмечается тенденция к увеличению конечного систолического размера (КСР) левого желудочка ($p > 0,05$), снижению конечного диастолического размера (КДР; $p > 0,05$), увеличению конечного систолического объема (КСО; $p > 0,05$), снижению конечного диастолического объема (КДО; $p > 0,05$). При I стадии интерстициального пневмокониоза КСР левого желудочка увеличен

Таблица 2

Эхокардиографические параметры у больных известняково-доломитовым пневмокониозом и лиц, контактирующих с малофиброгенными промышленными аэрозолями

Группы обследуемых	КСР, мм	КДР, мм	КСО, мл	КДО, мл
1-я ($n = 50$)	34,8 ± 1,1	52,0 ± 2,1	49,1 ± 2,0	128,2 ± 2,4
2-я ($n = 30$)	35,6 ± 0,9	51,1 ± 2,4	53,1 ± 2,8	123,8 ± 3,1
3-я ($n = 53$)	38,2 ± 1,2*	49,9 ± 1,4	62,3 ± 2,4**	119,8 ± 2,9
4-я ($n = 16$)	38,8 ± 1,4*	49,1 ± 1,7	64,8 ± 2,9**	114,8 ± 3,2*
5-я ($n = 14$)	36,8 ± 1,5	50,6 ± 1,3	56,4 ± 1,6*	121,4 ± 1,9
6-я ($n = 28$)	37,9 ± 1,2*	50,1 ± 1,4	1,6 ± 1,9**	116,3 ± 1,7*

Примечание: * – достоверность различий с показателями контрольной группы при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Эхокардиографические параметры у больных известняково-доломитовым пневмокониозом, ППБ и у лиц, контактирующих с малофиброгенными промышленными аэрозолями

Группы обследуемых	УО, мл	МО, л	ФВ, %	ФУ, %
1-я (n = 50)	78,2 ± 2,8	5,6 ± 1,1	63,1 ± 1,9	34,0 ± 1,8
2-я (n = 30)	70,5 ± 1,9*	4,9 ± 0,8*	56,8 ± 2,1*	30,3 ± 1,6*
3-я (n = 53)	57,9 ± 2,9**	3,8 ± 1,3**	48,3 ± 1,8**	23,6 ± 1,9***
4-я (n = 16)	53,4 ± 3,2**	3,6 ± 1,4**	45,7 ± 2,7**	22,4 ± 2,1***
5-я (n = 14)	67,2 ± 2,4*	4,6 ± 1,6*	54,3 ± 1,8*	27,4 ± 1,3**
6-я (n = 28)	54,7 ± 3,9**	3,7 ± 1,2**	47,1 ± 2,5**	24,3 ± 1,4***

Примечание: * – достоверность различий с показателями контрольной группы при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

($p < 0,05$), КДР снижен ($p > 0,05$), КСО левого желудочка увеличен ($p < 0,01$), а КДО – снижен ($p > 0,05$). При узелковой форме пневмокониоза отмечается увеличение КСР ($p < 0,05$), КСО ($p < 0,01$) и снижение КДО ($p < 0,05$). Тенденция к снижению КДР не имела ни в одной из групп статистически достоверных различий по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$). Перегрузки сердца в виде одновременного увеличения КДО и КСО не были характерны для обследованных пациентов.

Ударный (УО) и минутный объемы (МО) были снижены уже в группе контактирующих на рабочем месте с промышленными аэрозолями ($p < 0,05$). Достоверность падения значений УО и МО при I стадии интерстициального пневмокониоза была более значима ($p < 0,01$). При узелковой форме пневмокониоза наблюдалась статистически недостоверная тенденция к дальнейшему снижению указанных параметров ($p > 0,05$).

Показатели фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения циркулярных волокон миокарда (ФУ) были снижены во 2-й группе ($p < 0,05$). Значения ФВ и ФУ при узелковой форме известняково-доломитового пневмокониоза достоверно не отличались от аналогичных параметров при интерстициальной форме пневмокониоза, но достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

При I стадии ППБ отмечается повышение КДР ($p < 0,01$). При II стадии ППБ увеличение КДР правого желудочка достоверно в сравнении как с контрольной группой ($p < 0,001$), так и с больными ППБ I стадии ($p < 0,05$). КСР левого желудочка при ППБ достоверно увеличен только при II стадии заболевания ($p < 0,05$). КДР левого желудочка при ППБ имеет недостоверную тенденцию к снижению. КСО был повышен как при I ($p < 0,05$), так и при II стадии ППБ ($p < 0,01$). КДО при ППБ имел тенденцию к снижению, которое было достоверным только при II стадии заболевания, но уровень достоверности не был высоким ($p < 0,05$).

При I стадии ППБ отмечается снижение УО ($p < 0,05$), МО ($p < 0,05$), ФВ ($p < 0,05$), ФУ ($p < 0,01$). При II стадии ППБ также наблюдается падение показателей УО ($p < 0,01$), МО ($p < 0,01$), ФВ (p < 0,01), ФУ ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют, что разница между БВ и ДБВ во всех группах, кроме контрольной, была положительной. Обращает на себя внимание, что уже в группе контактирующих с промышленными аэрозолями на рабочем месте разница между БВ и ДБВ достоверно повышена ($p < 0,05$), что говорит о несомненном влиянии известняково-доломитовой пыли на интенсивность биологического старения.

Таким образом, значение показателя разницы между БВ и ДБВ может использоваться в качестве диагностического признака развития преморбидного состояния у рабочих пылевых производств. При интерстициальной форме пневмокониоза этот показатель был увеличен по сравнению с группой пациентов, контактировавших с профессиональными вредностями, однако коэффициент Стьюдента не достиг значения, необходимого для признания достоверности различия ($p > 0,05$). В то же время, по сравнению с контрольной группой, при интерстициальном пневмокониозе увеличение показателя БВ-ДБВ статистически более достоверно ($p < 0,01$). При узелковом пневмокониозе интенсивность биологического старения, характеризуемая значением БВ-ДБВ, также была повышена. В сравнении с контрольной группой интенсивность биологического старения при узелковом пневмокониозе была статистически значима ($p < 0,01$), при переходе от интерстициальной к узелковой форме пневмокониоза увеличение БВ-ДБВ не было достоверным ($p > 0,05$).

Анализ интенсивности биологического старения по интегральному показателю БВ-ДБВ при I стадии пылевого бронхита демонстрирует достоверное увеличение данного показателя в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При II стадии ППБ значение БВ-ДБВ было увеличено более достоверно, чем при I стадии заболевания ($p < 0,01$), но сравнение данного показателя при обеих стадиях выявило недостоверность межгрупповых различий ($p > 0,05$). Полученная разница между основными и контрольной группой свидетельствует о том, что длительный профессиональный контакт с промышленными аэрозолями с последующим развитием пневмокониоза или пылевого бронхита ускоряет темп биологического старения человека.

Заключение

Таким образом, изучение соотношения показателей ФВД и сердечно-сосудистой системы при пылевых

заболеваниях легких, вызванных воздействием известняково-доломитовой пыли, показало, что развитие вентиляционных нарушений сказывается, прежде всего, на сократительной способности миокарда. По мере формирования рентгенологических признаков пневмокониоза и хронического пылевого бронхита, сопровождающегося нарастанием степени клинических изменений и вентиляционных расстройств, формируются эхокардиографические симптомы гипертрофии и дилатации правого желудочка, типичные для хронического легочного сердца. Прогрессирование нарушений ФВД при пылевых заболеваниях легких приводит к снижению сократительной способности миокарда.

У клинически здоровых лиц, контактирующих с высокими концентрациями известняково-доломитовой пыли, первичными физиологическими маркерами респираторного неблагополучия могут быть признаны изменения таких показателей, как индекс Тиффно, максимальная ПСВ, скорость потока при выдохе на уровне мелких бронхов и ВДС. У рабочих, страдающих пылевыми бронхитами, отмечается развитие стойкой генерализованной бронхиальной обструкции. Функциональным признаком пневмокониоза является формирование смешанного (обструктивный и рестриктивный) типа нарушения внешнего дыхания.

Эхокардиографические изменения, характеризующие размеры камер сердца, состояние центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда, свидетельствуют о снижении сократительной способности как правого, так и левого желудочка и формировании гипокинетического варианта центральной гемодинамики на ранних стадиях развития пылевой патологии легких, развившейся под воздействием известняково-доломитовой пыли. Наиболее информативными параметрами, характеризующими функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, являются УО, МО, ФВ, ФУ, определение которых позволяет с высокой достоверностью выявлять гемодинамический дисбаланс при пневмокониозе и ППБ уже на ранних стадиях развития заболевания.

Представляется целесообразным определение БВ на этапе предварительного медицинского осмотра (при приеме на работу), что позволит выявить лиц с изначально низкими резервами организма, а также с учетом данных периодических медицинских осмотров судить о степени влияния известняково-доломитовой пыли на изменение скорости процессов старения.

Литература

1. *Акуэль К.* Скрининговая оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Медицина труда и пром. экол. 1997; 10: 40–41.
2. *Измеров Н.Ф., Суворов Г.А., Радионова Г.К., Корбакова А.И.* Новые методические подходы к изучению и оценке состояния здоровья в медицине труда. Медицина труда и пром. экол. 1997; 3: 1–6.
3. *Кузнецов С.И.* Комплексный подход к ранней диагностике пылевых заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1993.
4. *Мокина Н.А.* Эпидемиологические, клинико-функциональные и лабораторные аспекты различных клинических форм профессионального пылевого бронхита: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Самара; 1998.
5. *Войтенко В.П., Токарь А.В., Полюхов А.М.* Методика определения биологического возраста человека. В кн.: Биологический возраст. Наследственность и старение: Геронтология и гериатрия. Киев; 1984. 133–137.

Поступила 14.04.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-057-092

Н.А.Мокина, В.А.Агеева, П.А.Капишников

Пути оптимизации диагностических подходов при хронической обструктивной болезни легких профессиональной природы

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

N.A.Mokina, V.A.Ageeva, P.A.Kapishnikov

Paths to improve diagnostic approach in chronic obstructive pulmonary disease with occupational etiology

Summary

The aim of this work was to study functional and diagnostic characteristics of COPD caused by exposure of occupational hazards (chronic dust related bronchitis) using conventional and novel diagnostic methods. The study involved 52 patients (28 males, 24 females) having a history of long-term exposure to low to moderate concentrations of silica dust at the workplace. Of them, 31 % were smokers, 11 % were ex-smokers quitting the smoking ≥ 1 year before, 58 % never smoked. All were diagnosed with moderate COPD. We analyzed findings of spirometry, body plethysmography, and amplitude-frequency characteristics of respiratory sounds using bronchophonography. The functional "image" of COPD caused by occupational hazards included mixed obstructive and restrictive disorders, lung emphysema signs in body plethysmography, significant obstructive disorders in bronchophonography in all the patients, bilateral diffuse and focal abnormalities of lung perfusion in multi-projectional perfusion scintigraphy, worse spirometric values in smokers compared with non-smokers.

Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение функционально-диагностических характеристик хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), вызванной воздействием профессиональных факторов (хронического пылевого бронхита) с применением традиционных и новых методов исследования. В исследовании участвовали 52 пациента (28 мужчин и 24 женщины), которые имели в анамнезе длительный контакт с низкими и средними концентрациями кремниевой пыли на производстве. Из них 31 % курили, 11 % прекратили курение более 1 года назад, 58 % никогда не курили. У всех больных была среднетяжелая ХОБЛ. Оценивали показатели спирометрии, бодиплетизмографии, анализировали амплитудно-частотные характеристики дыхательных шумов при бронхофонографии. Изученная нами функционально-диагностическая картина ХОБЛ профессиональной природы характеризовалась обструктивно-рестриктивными нарушениями и признаками эмфиземы легких по бодиплетизмографии, выраженными обструктивными нарушениями по результатам бронхофонографии у всех больных, билатеральными диффузно-очаговыми нарушениями легочной перфузии при многопроекционной перфузионной сцинтиграфии легких и более низкими показателями спирометрии у курящих больных по сравнению с некурящими.

В структуре профессиональной патологии заболевания органов дыхания – одна из ведущих причин инвалидизации и смертности. В отечественной профпатологии эквивалентом диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) до сих пор является хронический пылевой бронхит или хронический бронхит токсико-химической этиологии, в то время как в зарубежной практике он заменен диагнозом хронической обструктивной болезни от воздействия профессиональных факторов [1, 2].

В связи с ведущей ролью экспертизы при установлении диагноза профессионального заболевания одним из приоритетов является выбор корректного плана обследования, в котором центральные позиции занимают методы исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Современная система тестирования ФВД предусматривает последовательность выполнения отдельных функциональных проб от простых к более сложным, что имеет как диагностическое, так и экономическое значение. Этапы функционального обследования, как правило, включают пикфлоуметрию, спирометрию, бодиплетизмографию. Пикфлоуметрия (ежедневное измерение пиковой скорости выдоха – ПСВ и объема форсированного выдоха за 1-ю с – $ОФВ_1$) дает возможность как первичной диагностики, так и мониторинга течения заболевания и эффективности его лечения. Наиболее информативным и доступным по стоимости методом функциональной диагностики при ХОБЛ на сегодня считается спирометрия [2]. Наряду со спирометрическим методом, для углубленного исследования ФВД применяется бодиплетизмография (БПГ) – один из наиболее информативных и сложных методов, позволяющий определить легочные объемы, трахеобронхиальное сопротивление, эластические свойства легочной ткани и грудной клетки и оценить некоторые другие параметры легочной вентиляции [3].

В настоящее время появился новый метод функциональной диагностики – акустический анализ дыхательных звуков, уже получивший распространение в педиатрической практике, чаще всего в отечественной литературе называемый бронхофонографией (БФГ) [4, 5]. Выявлено, что БФГ дает возможность объективно оценить характеристику респираторных звуков, которые не выявляются при физикальном обследовании, а появление пиков на респирограмме (на частоте > 5 000 Гц) свидетельствует о наличии синдрома бронхиальной обструкции (СБО). По высоте пиков и зна-

чению локального максимума можно судить о степени его выраженности [6]. В процесс сканирования респираторного цикла входят: оценка его длительности; мгновенный спектр процесса дыхания с интеграцией в 3 частотных диапазонах, включая те, которые не фиксируются при выслушивании традиционным фонендоскопом (0,2–12,6; 1,2–5,0 и 5,0–12,6 кГц); "акустический эквивалент" работы дыхания, который рассчитывается как площадь под кривой на бронхофонограмме во временной области (единица измерения – нДж). Результат компьютерной обработки данных сканирования на экране компьютера (графическое изображение бронхофонограммы) получил название "паттерн дыхания" (ПД) [7].

Целью настоящей работы явилось подробное изучение функционально-диагностических характеристик при ХОБЛ, сформировавшейся под воздействием профессиональных факторов (хроническом пылевом бронхите), с применением традиционных и новых методов исследования.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 52 пациента (28 мужчин и 24 женщины), которые имели в анамнезе длительный контакт с низкими и средними концентрациями кремниевой пыли на производстве. Средняя продолжительность контакта с производственной пылью составляла 19 лет. Из наблюдаемых нами больных курили 31 %, не курили 69 %. Из последних 11 % полностью отказались от курения > 1 года назад, 59 % никогда не курили. Все больные по клинико-функциональным показателям соответствовали среднетяжелой стадии ХОБЛ IIA [8].

Спирометрия была проведена с помощью аппарата *Super Spiro* (*Micro Medica*l, Великобритания). Результаты исследований скоростных функциональных показателей легких были представлены в координатах "поток–объем". Мы определяли такие параметры, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ПСВ, $ОФВ_1$, мгновенные объемные скорости на 25, 50, 75 % выдоха $МОС_{25–75}$, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ. Кроме того, оценивался такой параметр, как "возраст легких", рассчитываемый исходя из лучших показателей среди 3 попыток, в зависимости от должных величин. Должные значения показателей ФВД соответствовали стандартам Европейского сообщества стали и угля. Показатели симптомов оценивались с помощью международного вопросника для больных ХОБЛ [9].

БПГ выполняли посредством аппарата *Pneumoscreen-II* (*Erich Jaeger Gmbh,* Германия). Оценивались общее сопротивление дыхательных путей (ОСДП), специфическое сопротивление дыхательных путей (ССДП), внутригрудной объем газа (ВГО), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), жизненная емкость легких на вдохе ($ЖЕЛ_{ВД}$).

Для изучения электронного паттерна дыхания использовался аппарат КДК "Паттерн" (Россия), состоящий из датчика, аналогового цифрового преобразователя и программы компьютерного анализа. Принцип его работы заключается в фиксировании и последующем исследовании амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов и позволяет визуализировать и объективно оценивать звуковые характеристики дыхания. Статистические данные анализировали с помощью программы *Statistica 5.0.*

Результаты и обсуждение

Рентгенологическая картина у большинства больных характеризовалась усилением и деформацией легочного рисунка преимущественно в прикорневой зоне и в той или иной степени выраженными признаками эмфиземы легких. Эндоскопически у большинства больных определялась картина хронического диффузного атрофического бронхита. Многопроекционная перфузионная сцинтиграфия легких (МПСЛ) выявила наличие множественных очагов гипоперфузии по всем легочным полям с преимущественным поражением средне-нижних отделов [10–12]. Как правило, очаги имели неправильную форму и сливались между собой, формируя зоны снижения капиллярного кровотока. В результате общего анализе крови и мочи, биохимического анализа крови у обследованных больных (общий белок, фракции, серомукоид, С-реактивный белок, холестерин, β-липопротеиды, билирубин общий и фракции, мочевина, фибриноген) отклонения от нормальных значений не определялись.

У пациентов отмечались нарушения ФВД смешанного (обструктивного и рестриктивного характера) с преобладанием обструкции, слабообратимой через 15 мин после ингаляции 200 мкг сальбутамола: средняя обратимость $ОФВ_1$ – 6,2 % (при стандарте положительной пробы ≥ 12 % по $ОФВ_1$). Хотя средний возраст пациентов составлял 54 года, по данным спирометрии, средний "возраст легких" у обследованных больных равнялся 67 годам, что свидетельствовало о значительной редукции функциональных возможностей легких при ХОБЛ профессионального происхождения. При поступлении все больные предъявляли жалобы на кашель, одышку при физической нагрузке разной степени выраженности, отделение мокроты, затруднения при выполнении повседневных дел. Большинство вышеуказанных симптомов, оцененных по международному вопроснику для больных ХОБЛ, находились на уровне ≥ 1

Рис. 1. Показатели шкалы симптомов по дневникам пациентов

(при рекомендуемом уровне от 0 до 1), что свидетельствовало о значимой клинической манифестации патологии [2, 8], как показано на рис. 1.

Показатели спирометрии соответствовали II степени тяжести ХОБЛ [2]. При этом наиболее существенное снижение было характерно для ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и ПСВ при относительно сохранном показателе $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ. Из параметров БПГ значительно повышены были ОСДП, ООЛ при снижении $ЖЕЛ_{вд}$ и ОЕЛ. Такое изменение показателей БПГ подтверждало значительный спад функциональных возможностей легких, вызванный эмфиземой легких и пневмосклерозом (табл. 1).

В ходе электронного акустического анализа дыхательных звуков было установлено, что в группе у 70 % пациентов акустический паттерн дыхания (АПД) соответствовал среднетяжелой бронхиальной обструкции (звуковые колебания средней амплитуды фиксировались в высокочастотной области – > 5 кГц). У 30 %

Таблица 1
Показатели спирометрии и БПГ, %долж.

ФВД	Значение
Спирометрия	
$ОФВ_1$	72
ФЖЕЛ	63
ПСВ	71
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ	94
$МОС_{75}$	76
$МОС_{50}$	73
$МОС_{25}$	81,4
БПГ	
ОСДП	502
ООЛ	116
ОЕЛ	51
ЖЕЛвд	43

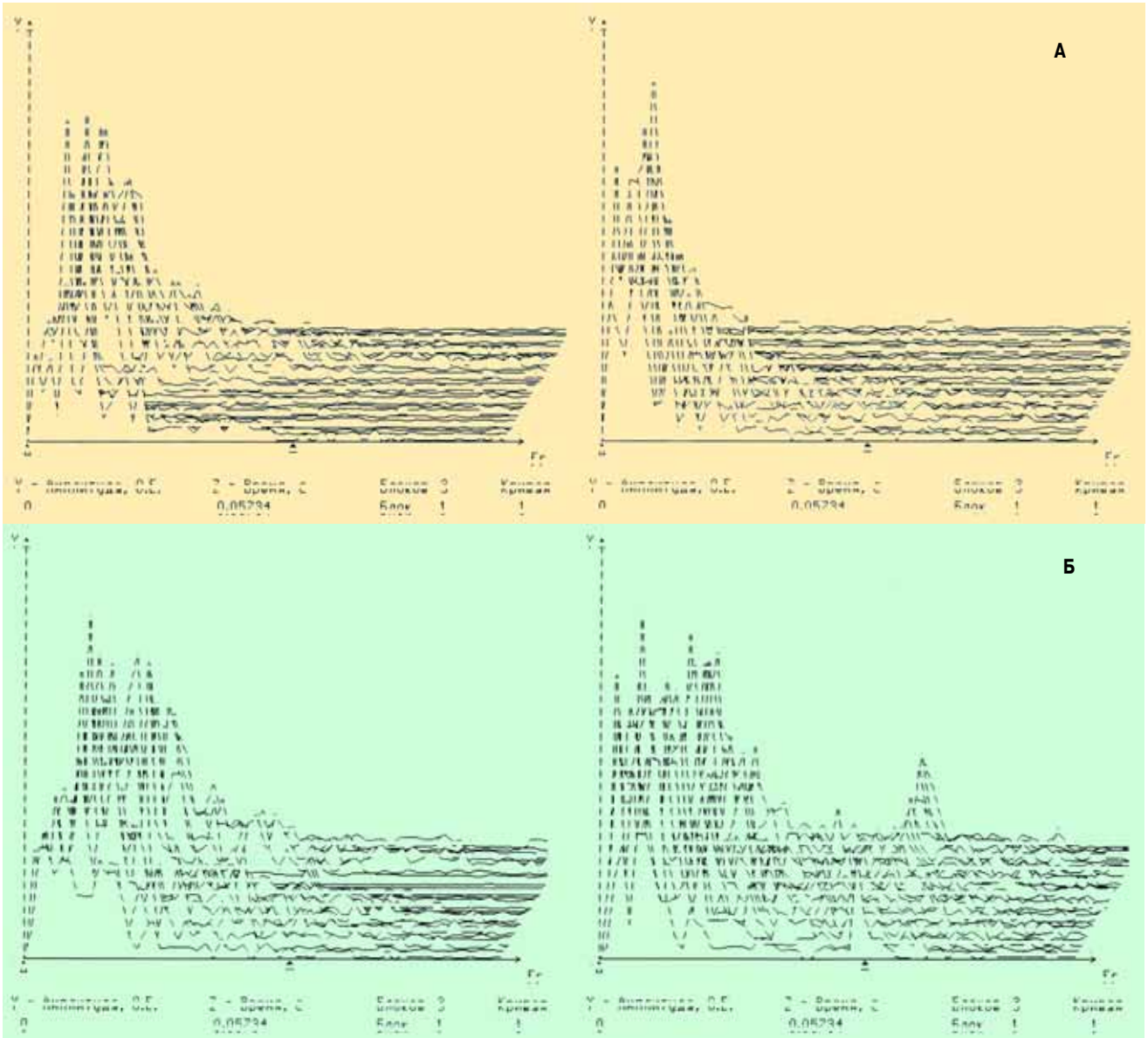


Рис. 2. Пример акустических паттернов дыхании: А – при среднетяжелой бронхиальной обструкции, Б – при тяжелой бронхиальной обструкции

больных АПД соответствовал тяжелой бронхиальной обструкции – звуковые колебания высокой амплитуды регистрировались в постоянном режиме в разных диапазонах частот: > 5 кГЦ, 5 кГЦ и < 5 кГЦ (рис. 2).

Установлено, что средний индекс курения (ИК) у обследованных больных составлял 19 пачек / лет. Слабой и средней степень никотиновой зависимости (по тесту Фагерстрема) была у 75 и 25 % пациентов соответственно, сопровождаясь слабой мотивацией к отказу от курения. Мотивация к продолжению курения была связана с поддержкой при нервном напряжении у 100 %, с желанием получить стимулирующий эффект – у 67 %, сильным желанием курить – у 67 %, потребностью манипулировать сигаретой – у 33 %, привычкой и желанием получить расслабляющий эффект – у 25 % больных [13] (рис. 3).

Показатели спирометрии у курящих с диагнозом ХОБЛ были ниже в среднем на 9 %, по сравнению с некурящими и бывшими курильщиками (табл. 2). Статус курения у пациентов с ХОБЛ характеризуется высоким ИК при слабой мотивации к отказу от курения; курение в основном служит для них средством снижения нервного напряжения и получения стимулирующего эффекта.

Клинический пример

Больной П.П., 58 лет, поступил в марте 2007 г. в Самарский областной центр профпатологии для очередного ежегодного обследования. У этого пациента 12 лет назад был установлен диагноз профессионального заболевания. В настоящее время диагноз сформулирован как "Хронический пылевой бронхит, II стадия. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Дыхательная недостаточность II степени". Из профессионального анамнеза известно, что больной работал в течение 28 лет прессовщиком. В профессиональной деятельности он имел постоянный контакт с пылью, содержащей свободный диоксид кремния от 3 до 10 % в фактической концентрации 5,7 мг/м² (предельно допустимая концентрация (ПДК) – 6,0 мг/м²), аэрозолем марганца до 3,8 мг/м² (ПДК – 0,3 мг/м²), пылью свинца до 0,008 мг/м² (ПДК – 0,01 мг/м²). Работа относилась ко II классу вредности и опасности согласно "Гигиеническим критериям оценки условий труда по показателям вредности и опасности производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса".

Рис. 3. Мотивация к курению

Таблица 2

Оценка показателей ФВД у курящих и некурящих

Показатель	Некурящие	Курящие
$ОФВ_1$, л	2,8 ± 1,0*	2,0 ± 0,8*
ФЖЕЛ, л	3,0 ± 1,2*	2,1 ± 0,9*
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	98,0 ± 3,0*	94,0 ± 5,0*

Примечание: * – $p \le 0,05$.

При осмотре пациент жаловался на одышку при быстрой ходьбе и подъеме по лестнице выше 2 этажа, кашель, возникающий систематически по утрам и в течение дня. Вне обострения отделялась мокрота сероватого цвета в количестве 1,5 яичной рюмки, в период острых респираторных вирусной инфекций мокрота была желтого цвета, объем ее составлял около 2 яичных рюмок. Пациент правильного телосложения, конституция нормостеническая. При аускультации тоны сердца глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 85 мин$^{-1}$, артериальное давление – 138 и 73 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие низкотональные хрипы, частота дыхательных движений – 20 мин$^{-1}$. Данные электрокардиограммы и эхокардиограммы пациента за 2007 г. не претерпели существенной динамики, по сравнению с периодом 2003–2006 гг. В ходе рентгенологического исследования легких значительные изменения за 2003–2007 гг. не выявлены. Легочные поля эмфизематозные, в нижних отделах легких – двусторонний пневмосклероз. Корни фиброзные. Легочный рисунок деформирован. Синусы свободные. Тень сердца – в норме. При поступлении отмечались нарушения ФВД смешанного характера I степени с преобладанием обструкции. Проба с бронхолитиком была положительной (сальбутамол, 200 мкг), обратимость по $ОФВ_1$ составила + 12 %. На бронхофонограмме определялся АДП среднетяжелой бронхиальной обструкции. МПСЛ показала наличие множественных глубоких сливающихся субсегментарных дефектов перфузии с обеих сторон с преимущественным поражением средне-нижних отделов. Пациент был курильщиком, ИК – 22 пачки / лет при средней степени зависимости 5 баллов. Мотивация к курению была преимущественно связана с желанием получить стимулирующий эффект (7 баллов), поддержку при нервном напряжении (12 баллов), а также с сильным желанием закурить (11 баллов) и привычкой (7 баллов) [13].

Заключение

Таким образом, изученная нами функционально-диагностическая картина ХОБЛ профессиональной природы характеризуется наличием обструктивно-рестриктивных нарушений и признаков эмфиземы легких (по бодиплетизмографии), преобладанием выраженных обструктивных нарушений (по БФГ) у всех больных, билатеральными диффузно-очаговыми нарушениями легочной перфузии (по данным МПСЛ) и более низкими показателями спирометрии у курящих больных по сравнению с некурящими.

Литература

1. *Васильева О.С.* Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы. Пульмонология 2007; 6: 5–11.
2. *Rosenstok L., Cullen M., Brodkin C., Redlich C.* Textbook of clinical occupational and environmental medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 322–328.
3. *Balmes J., Becklake M., Blanc P. et al.* American thoracic society statement on occupational contribution to the burden of airway disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 787–797.

4. *Геппе Н.А.* Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практ. руководство для врачей. М.; 2008.
5. *Геппе Н.А., Мокина Н.А.* Опыт использования бронхофонографии в оценке эффективности небулайзерной терапии у детей с бронхиальной астмой. В кн.: Сборник трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. 2–5 окт. 2007 г. Казань. Казань; 2007. 144, № 47.
6. *Геппе Н.А., Мокина Н.А.* Санаторная помощь в профилактике инвалидности у детей с бронхиальной астмой. М.; 2007.
7. *Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.* Акустический анализ дыхательных звуков; состояние вопроса. Пульмонология 2005; 6: 105–112.
8. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1 = 2&l2 = 1&intId = 989
9. *Doherty D.E., Chapman K.R., Martinez F.J., Belfer M.H.* The value of early diagnosis for effective management of chronic obstructive pulmonary disease. Fam. Pract. 2007; 56 (10, suppl. value): S1–S24.
10. *Мокина Н.А., Капишников П.А., Орешак В.А.* Сцинтиграфическая оценка бронхорасширяющего эффекта сальметерола при профессиональном пылевом бронхите. В кн.: Материалы I Национального конгресса терапевтов. Москва. 1–3 нояб. М.; 2006 г. 144.
11. *Мокина Н.А., Капишников П.А.* Комплексная оценка вентиляционно-перфузионных нарушений у пациентов с хроническим пылевым бронхитом. В кн.: Сборник трудов XVII национального конгресса по болезням органов дыхания. 2–5 октября 2007 г. Казань; 2007. 144.
12. *Королюк И.П., Косарев В.В., Капишников А.В.* Лучевая диагностика пылевых заболеваний легких. Самара; 2004.
13. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика ХОБЛ, вызванной курением табака: Метод. рекомендации. М.; 2001.

Поступила 28.05.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-057-07

И.В.Демко [1], А.Г.Толкушин [2], С.Н.Козлов [3], А.Г.Чучалин [4]

Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения

1 – кафедра внутренних болезней ФГУ "Красноярская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития России", г. Красноярск;

2 – ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг", Москва;

3 – кафедра клинической фармакологии ФГУ "Смоленская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития России";

4 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

I.V.Demko, A.G.Tolkushin, S.N.Kozlov, A.G.Chuchalin

Pharmacoeconomic analysis of maintenance treatment in bronchial asthma

Summary

Uncontrolled course of asthma leads to ineffective consumption of healthcare resources and increase in indirect costs due to work-off days, disability and increased mortality. The aim of this pharmacoeconomic study was economic substantiation of maintenance treatment in asthma. Pharmacoecomonic analysis was performed retrospectively using data of clinical and population-based trial, monitoring of drug prices and sales, law papers. Maximal rate of achievement of long-term asthma control was 75 % (according to the GOAL study), the mean cost of medications for asthma treatment was 16,006.42 rubles per 1 patients per a year. Length of inpatient stay, calls for emergency service, unscheduled visits to a doctor and work-off days were 22.88; 4.46; 2.28; and 22.80 vs. 0.136; 0; 0.08; and 0.008 in uncontrolled and fully controlled asthma, respectively. The costs provided by unscheduled consumption of healthcare resources were 37,872 and 12223.73 rubles per 1 patient per a year, respectively. The total cost was 25,642.25 rubles per 1 patient per a year under use of maintenance treatment and 37,872.12 rubles per 1 patient per a year without the maintenance therapy. Therefore, the saving effect was 12,230 rubles. In conclusion, maintenance treatment for achieving the full asthma control is economically reasonable and well-founded.

Резюме

Неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения и росту непрямых затрат, обусловленных пропуском работы, инвалидизацией и преждевременной летальностью. Цель данного фармакоэкономического исследования – экономическое обоснование поддерживающей противоастматической терапии (ППАТ). Фармакоэкономический анализ был проведен ретроспективно по данным клинических и популяционных исследований, мониторинга цен и продаж лекарственных средств, нормативно-правовых актов. Максимальная частота достижения длительного контроля над БА составила 75 %. Средняя стоимость противоастматических лекарственных средств на одного больного в год составила 16 006,42 рублей. Число койко-дней, вызовов скорой медицинской помощи, внеплановых визитов к врачу и дней временной нетрудоспособности при неконтролируемой БА составило соответственно 22,88; 4,46; 2,28 и 22,80 против 0,136; 0,0,08 и 0,008 при контролируемой БА. Общие затраты, связанные с незапланированным использованием ресурсов, в группах контролируемой и неконтролируемой БА составили 223,73 и 37 872,12 р. на 1 больного в год соответственно. Общие затраты при использовании ППАТ составили 25 642,25 р., а при ее отсутствии – 37 872,12 р. на 1 больного в год. Экономия превысила 12 230 рублей. Таким образом, использование ППАТ, направленной на достижение максимального контроля над БА, фармакоэкономически целесообразно и обосновано.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое значительно ограничивает повседневную активность пациентов и сопровождается существенным экономическим и социальным бременем для государства. В настоящее время в мире проживает около 300 млн больных БА, а ежегодная смертность от этого заболевания составляет 250 тыс. человек [1].

В общей популяции в последние 10 лет отмечен рост заболеваемости БА, что отчасти связано с улучшением качества ее диагностики и привлечения внимания к этому заболеванию со стороны специалистов. В период с 1995 г. по 1996 г. после издания 1-й национальной программы по БА в РФ официальная заболеваемость выросла более чем на 30 % с неуклонным повышением распространенности в последующие годы. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, она относится к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека. Так, в частности, распространенность БА среди взрослого населения превышает 5 %, а среди детей – 10 % [2, 3].

При этом по-прежнему растет уровень летальности и инвалидизации от БА. В структуре инвалидности по болезням органов дыхания удельный вес БА составляет 64,9 % (в трудоспособном возрасте – 80,9 %) [4]. Следует отметить, что летальность от БА в России превосходит средние общемировые показатели [1].

Все это способствовало разработке и внедрению международного руководства по лечению и профилактике бронхиальной астмы – GINA, опирающегося на позиции доказательной медицины. Согласно GINA, целью лечения БА является достижение

контроля заболевания, т. е. такого состояния, когда оно абсолютно не беспокоит пациента. Контроль БА подразумевает не только отсутствие симптомов и нормальную функцию легких, но и устранение признаков воспаления в нижних дыхательных путях.

Современные подходы к терапии позволяют добиться контроля БА в большинстве случаев. Однако отсутствие контроля заболевания приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения, а также росту непрямых затрат, обусловленных пропуском работы, инвалидизацией и преждевременной летальностью. Продолжает оставаться невыясненным вопрос об экономическом обосновании применения поддерживающей противоастматической терапии (ППАТ) и ее влиянии на бюджет. Для решения этих проблем было проведено целенаправленное фармакоэкономическое исследование.

Материалы и методы

Фармакоэкономический анализ был проведен ретроспективно и базировался на данных, полученных из разных источников (таких как клинические и популяционные исследования, мониторинг цен и продаж лекарственных средств (ЛС), нормативно-правовые акты), ввиду чего были сделаны следующие допущения.

1. Исходя из современных международных и российских рекомендаций по ведению пациентов с БА (о стремлении к достижению контроля над заболеванием), использовали данные о максимально возможной частоте контроля.
2. Считали, что пациенты получают лечение в полном соответствии с рекомендуемыми режимами (полная комплаентность).
3. Считали, что экономические потери государства вследствие временной нетрудоспособности складываются из недополученного единого социального налога (26 %), подоходного налога (13 %) и пособия по временной нетрудоспособности. При расчете пособия по временной нетрудоспособности исходили из средней заработной платы россиян (10 128 р. в месяц). Ввиду того, что в контексте использования данных проведенных исследований определить соотношение первых 2 дней к остальным дням временной нетрудоспособности не представляется возможным, было сделано допущение о полном возмещении дней нетрудоспособности за счет государства. Это допущение полностью нивелируется, если больной работает в госбюджетном учреждении.
4. Поскольку даже при контролируемой БА у пациента должна быть возможность использовать препарат для быстрого купирования симптомов, считали, что количество упаковок быстродействующих β_2-адреномиметиков будет составлять 1 упаковку по 200 доз сальбутамола в год. Минимальное количество упаковок сальбутамола при неконтролируемой БА – 2 в год.
5. Стоимость системных кортикостероидов не учитывали ввиду ее незначительности.
6. Не учитывали затраты, связанные с потерей производительности труда вследствие отсутствия контроля БА.
7. При учете использования высоких доз комбинации сальметерола / флутиказона пропионата (САЛ / ФП; 50 / 500 и 25 / 250 мкг) для лечения ХОБЛ исходили из того, что все упаковки по 50 / 500 мкг расходуются на ХОБЛ, что составляет 70 % от всех продаж САЛ / ФП (50 / 500 и 25 / 250 мкг) для лечения ХОБЛ.

Исследование состояло из 4 основных этапов:

1) определение частоты достижения контроля БА при использовании ППАТ на основании данных клинических исследований;
2) анализ затрат на лекарственную терапию на основании рекомендуемых режимов и данных об оптовых ценах и количестве проданных упаковок ЛС в Российской Федерации в 2007 г. ("Фармэксперт");
3) анализ затрат, связанных с отсутствием контроля БА на основании данных крупного российского исследования о количестве ресурсов здравоохранения (госпитализации, вызовы скорой помощи, амбулаторные посещения) и временной нетрудоспособности [5] и данных нормативно-правовых актов о стоимости ресурсов здравоохранения и потерь вследствие временной нетрудоспособности;
4) определение общих затрат и размера экономии бюджета.

На 1-м этапе исследования для определения максимально возможной частоты достижения контроля БА изучали данные, полученные в клинических исследованиях противоастматических препаратов. Известно, что наилучший контроль данного заболевания достигается при использовании комбинированных препаратов [6]. В результате информационного поиска было проанализировано несколько крупных клинических исследований комбинированных противоастматических ЛС (AHEAD, COMPASS, COSMOS, SMILE, STAY, STEP, STEAM и GOAL). Критериями эффективности в них служили количество дней без симптомов БА, ночные пробуждения, обострения, необходимость в использовании коротходействующих препаратов и частота достижения контроля заболевания (длительного или кратковременного). В зависимости от дизайна те или иные критерии эффективности фигурировали в качестве основных и дополнительных конечных точек, либо отсутствовали. Для целей настоящего фармакоэкономического исследования использовали данные о частоте достижения контроля над заболеванием.

На 2-м этапе исследования определяли среднюю стоимость ЛС на одного человека в год (TCDrug) на основе данных о количестве проданных упаковок (NPack) и средневзвешенных оптовых ценах (CPack) по России в целом (данные ЦМИ "Фармэксперт"), количестве ингаляций ЛС в упаковке лекарственного препарата и рекомендуемых режимах применения (данные инструкций по медицинскому применению).

Для этого поэтапно рассчитывали количество человек, которые использовали ЛС (NDrug), и стоимость одной ингаляции ЛС (CI) по формулам:

$$NDrug = \frac{\sum NP}{\frac{T}{na}\sum \frac{NIP}{NID}} \quad (1);$$

$$CI = \frac{CP}{NIP} \quad (2);$$

$$TCDrug = \frac{\sum (CI \cdot NP \cdot NIP)}{NDrug} \quad (3),$$

где NDrug – количество человек, которые использовали ЛС, чел.; CI – стоимость одной ингаляции ЛС, руб./инг.; TCDrug – средняя стоимость ЛС на одного человека в год, р./чел./год; NP – количество проданных упаковок ЛС в год, уп.; T – временной горизонт исследования (365 дней); na – количество ассортиментных позиций ЛС (6); NIP – количество ингаляций ЛС в упаковке ассортиментной позиции, инг./уп.; NID – количество ингаляций ЛС в сутки, инг./сут.; CP – оптовая цена каждой ассортиментной позиции ЛС, р./уп.

Ввиду того, что САЛ / ФП имеет показания для лечения ХОБЛ, исходя из допущения 7, отдельно рассчитывали частоту САЛ / ФП в дозе 25 / 250 мкг для лечения ХОБЛ по формуле:

$$W(Ast\ 25/250) = W(Sum\ 25/250) - \frac{W(50/500) \cdot 30\,\%}{70\,\%} \quad (4),$$

где W(Ast25/250) – кол-во упаковок САЛ / ФП 25 / 250 мкг для лечения БА; W(Sum25/250) – суммарное количество упаковок САЛ / ФП 25 / 250 мкг; W(50/500) – частота использования САЛ / ФП 50 / 500 мкг; 70 % – частота использования САЛ / ФП 50 / 500 мкг в терапии ХОБЛ; 30 % – частота применения САЛ / ФП 25 / 250 мкг для лечения ХОБЛ.

На 3-м этапе исследования проводили анализ затрат, связанных с незапланированным использованием ресурсов здравоохранения и временной нетрудоспособностью ввиду отсутствия контроля БА по формуле:

$$TCR = \sum CR \cdot NR \quad (5),$$

где TCR – общие затраты, связанные с незапланированным использованием ресурсов на одного человека в год, р.; CR – удельная стоимость ресурсов здравоохранения или временной нетрудоспособности, р.; NR – количество ресурсов на одного человека в год.

Источниками информации об удельной стоимости и количестве ресурсов здравоохранения служили Постановление Правительства РФ от 15 мая 2007 г. № 286 "О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2008 год" и материалы исследования, в котором участвовали > 5 тыс. больных БА [5].

Стоимость койко-дня, вызова скорой помощи и амбулаторного визита к врачу в соответствии с нормативами финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи (удельная стоимость) на 2008 г. составляла 1 376,50, 245,80 и 1022,90 р. соответственно.

Удельная стоимость дня временной потери трудоспособности рассчитана на основе пособия по временной нетрудоспособности, выплачиваемого из Фонда социального страхования, единого социального налога и подоходного налога физических лиц (26 и 13 %, согласно Налоговому Кодексу РФ), исходя из средней заработной платы россиян (10 128 р., по данным Росстата за 2007 г.) по формуле:

$$C(BHT) = \frac{MS}{NDM}(VB + SST + IT) \quad (6),$$

где C(BHT) – удельная стоимость дня временной нетрудоспособности, р./день; MS – средний месячный заработок (10 125 р./мес.); NDM – количество рабочих дней в месяце (22 дня); VB – объем пособия (100 %); SST – единый социальный налог (26 %); IT – подоходный налог (13 %).

На заключительном, 4-м, этапе исследования определяли общие затраты на основе полученных ранее данных по формуле:

$$TC = TCDrug + TCR^{control} \cdot WC + TCR^{uncontrol} \cdot WUC \quad (7),$$

где TCDrug – средняя стоимость ЛС на одного человека в год, р.; $TCR^{control}$ – общие затраты, связанные с незапланированным использованием ресурсов в год при контролируемой БА, р.; $TCR^{uncontrol}$ – общие затраты, связанные с незапланированным использованием ресурсов в год при неконтролируемой БА, р.; WC – частота достижения контролируемой БА, %; WUC – частота случаев, когда контроль БА достигнут не был, %.

Влияние на бюджет (экономия или потери) использования поддерживающего лечения рассчитывали по формуле:

$$BI = TC^{maint} - TC^{sympt} \quad (8),$$

где BI – влияние на бюджет; TC – общие затраты в группе поддерживающей (*maint*) и симптоматической (*sympt*) терапии.

Методика расчета имеет достаточно универсальный характер и при наличии необходимых исходных данных может быть использована для сравнительного фармакоэкономического анализа различных противоастматических лекарственных средств.

Результаты и обсуждение

Максимальная частота достижения длительно контролируемой БА составила 75 % (исследование GOAL). В других клинических исследованиях частота достижения контролируемой БА (краткосрочный контроль) не превышала 50 % (47,4 % в исследовании

Таблица 1

Исходные данные и результаты промежуточных этапов анализа средней стоимости ЛС (на примере САЛ / ФП) на 1 человека в год

Ассортиментная позиция САЛ / ФП, мкг	Количество доз в упаковке	Количество упаковок*	Количество доз	Ингаляций в сутки	На сколько хватит упаковки	Цена, р./уп.**	Стоимость дозы, р. / доза	Общая стоимость, р.
	NIP	NP	NIP × NP	NID	NIP / NID	CP	CI	CI × NIP × NP
25 / 50	120	46 044	5 525 280	4	30	754,36	6,29	34 733 751,84
25 / 125	120	112 672	13 520 640	4	30	1 274,21	10,62	143 567 789,12
25 / 250	120	189 958	22 321 248	4	30	1 695,41	14,13	315 363 892,75
50 / 100	60	46 828	2 809 680	2	30	896,81	14,95	41 995 818,68
50 / 250	60	83 471	5 008 260	2	30	1 516,53	25,28	126 586 275,63
50 / 500	60	24 409	0	2	30	2 186,92	36,45	0,00
кол-во человек: NDrug = 41 373,86						Средняя стоимость САЛ / ФП на человека в год: TCDrug = 16 006,42		

Примечание: * – количество упаковок ЛС, проданных в 2007 г., по данным мониторинга ЦМИ "Фармэксперт"; ** – средние оптовые цены в 2007 г., по данным мониторинга ЦМИ "Фармэксперт".

STEAM, 45 % – STAY, 43,7 % – COMPASS, 31,2 % – SMILE).

Исходные данные и результаты промежуточных расчетов анализа средней стоимости ЛС приведены в табл. 1.

Средняя стоимость противоастматического лекарственного средства в пересчете на 1 человека в год, рассчитанная по формуле 3, составила 16 006,42 рублей.

Третий этап анализа характеризуется учетом ресурсов здравоохранения и их стоимости при контролируемой и неконтролируемой БА. По данным, представленным в исследовании *И.В.Демко* [5], при неконтролируемом течении БА требовалось значительно большее количество ресурсов здравоохранения. Как видно из представленных в табл. 2 данных, при неконтролируемой БА количество койко-дней, вызовов скорой медицинской помощи, неплановых визитов к врачу и дней временной нетрудоспособности составило соответственно 22,88; 4,46; 2,28 и 22,80 против 0,136; 0, 0,08 и 0,008 при контролируемой БА.

Исходя из имеющихся данных, с учетом допущения 3 по формуле 6 рассчитана стоимость 1 дня временной нетрудоспособности, которая составила 639,91 рублей.

Общие затраты, связанные с незапланированным использованием ресурсов, в группах контролируемой и неконтролируемой БА в расчете на 1 человека в год составили 223,73 и 37 872,12 р. соответственно.

В результате проведения финальных расчетов выявлено, что общие затраты при использовании ППАТ составили 25 642,25 р., а при ее отсутствии – 37 872,12 р. на 1 человека в год (по формуле 7). Экономия, таким образом, превышает 12 230 р. (по формуле 8). Масштаб экономии увеличивается кратно количеству человек, переведенных на ППАТ.

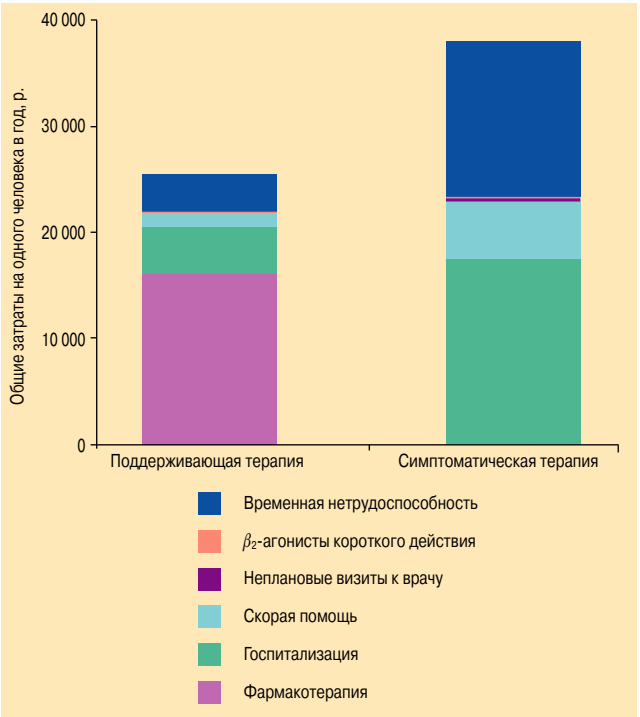


Рисунок. Диаграмма общих затрат в разрезе ее структуры в сравниваемых группах

Таблица 2

Исходные данные, промежуточные и конечные результаты расчетов затрат в группах контролируемой и неконтролируемой БА

Название ресурса	Количество ресурсов на 1 человека в год		Стоимость единицы ресурса, р.	Общая стоимость на 1 человека в год, р.	
	контролируемая БА	неконтролируемая БА		контролируемая БА	неконтролируемая БА
Койко-дни в стационаре	0,14	22,88	758,90	106,25	17 363,63
Вызовы скорой помощи	0	4,46	1 213,30	0,00	5 411,32
Неплановые визиты к врачу	0,08	2,28	133,30	10,66	303,92
Потери государства вследствие дней временной нетрудоспособности	0,008	22,8	639,91	5,12	14 589,84
Короткодействующие β-агонисты	1	2	101,70	101,70	203,40
			Сумма:	223,73	37 872,12

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметерол/флутиказона пропионат)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. ... СОСТАВ ПРЕПАРАТА. ... МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. ... ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. ... СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. ... РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. ... ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ... ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ... ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. ... ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. ...

Литература: 1. Bateman ED et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-44. 2. Woodcock AA et al. Prim Care Respir J 2007; 16: 155-61. 3. Bateman ED et al. Eur Respir J 2007; 29: 56-62.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию GlaxoSmithKline
по адресу: Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес Парк "Крылатские Холмы",
тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы

При рассмотрении структуры затрат (рисунок) в сравниваемых группах выявлено, что в группе ППАТ наибольший удельный вес (> 60 %) имеют затраты на противоастматический препарат. Несмотря на отсутствие затрат, связанных с применением ППАТ, затраты в группе симптоматического лечения значительно выше. Основной вклад вносят затраты, связанные с госпитализациями (45 %) и временной нетрудоспособностью (38 %).

Следует отметить, что недостатком анализа "влияния на бюджет" является отсутствие учета эффективности, в частности социальной (влияния на качество жизни или полезности). Однако ввиду того, что качество жизни при достижении контролируемой или неконтролируемой БА различается значительно, можно сделать предположение о превосходстве поддерживающего лечения по сравнению с симптоматическим по этому показателю, и, как следствие, строгое доминирование с позиции анализа "затраты-полезность".

Заключение

Анализ публикаций о проведенных клинических исследованиях ППАТ выявил, что максимальная частота достижения контроля БА составляет 75 % (при использовании САЛ / ФП). В результате проведенных расчетов установлено, что общие затраты при использовании ППАТ на одного человека в год значительно меньше по сравнению с его отсутствием (25 642,25 р. против 37 872,12 р.). Таким образом, использование ППАТ, направленной на достижение максимального контроля БА, фармакоэкономически целесообразно и обосновано.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн".

Литература

1. *Masoli M., Fabian D., Holt S. et al.* The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469–478.
2. *Чучалин А.Г.* Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 8 (4): 6–22.
3. Геппе Н.А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (7): 353–358.
4. *Григорьева Н.О.* Качество жизни и инвалидизация больных бронхиальной астмой. Вестн. СПбГМА им. И.И.Мечникова. 2006; 3: 23–27.
5. *Демко И.В.* Оптимизация диагностических и лечебных программ для больных бронхиальной астмой на модели крупного промышленного города: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
6. *Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur. Respir. J. 2008; 31: 143–178.
7. *Bateman E.D., Bousquet J., Keech M.L. et al.* The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. Eur. Respir. J. 2007; 29: 56–62.
8. *Bateman E.D. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
9. *Johanesson G., Andreasson E.B., Larsson P.E., Volgelmeier C.F.* Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. Pharmacoeconomics 2006; 24 (7): 695–708.
10. *Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al.* Reduction of asthma exacerbations with budesonude in combination with formoterol for reliever therapy: a double-blind study. Lancet 2006; 368: 744–753.
11. *Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al.* Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368: 744–753.
12. *Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B. et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006; 129 (2): 246–256.
13. *Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al.* Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur. Respir. J. 2005; 26 (5): 819–828.
14. Постановление Правительства РФ от 15 мая 2007 г. № 286 "О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2008 год". М.; 2007.
15. Федеральный закон от 29 дек. 2006 г. № 255-ФЗ "Об обеспечении пособиями по временной нетрудоспособности, по беременности и родам граждан, подлежащих обязательному социальному страхованию". М.; 2006.

Поступила 14.07.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 615.234.03

А.Е.Плюхин, Т.Б.Бурмистрова

Профессиональная бронхолегочная патология, развившаяся под воздействием хризотилового асбеста

ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

A.E.Plyukhin, T.B.Burmistrova

Occupational bronchopulmonary pathology cause by exposure of chrysotile asbestos

Summary

Investigation of various asbestos-induced lung diseases caused by exposure of chrysotile and chrysotile dust allowed description clinical, radiological, and functional features of occurrence, presentation, course, and outcomes of respiratory pathology, such as chrysotile asbestosis, occupational bronchitis and lung carcinoma in workers at asbestos industry. There is a reduction in morbidity of chrysotile asbestosis together with increasing prevalence of chronic bronchitis in modern asbestos industry. Morbidity of asbestosis-induced lung diseases is strongly and directly related to the length of service and level of pollution at the workplace. Preventive measures should include prevention of development of asbestos-induced diseases and rehabilitation of workers aimed to keeping health and restore adaptive reserve.

Резюме

В статье исследуются различные формы асбестообусловленных заболеваний легких, вызванных воздействием хризотила и хризотилсодержащей пыли. Их изучение позволило выявить клинико-рентгено-функциональные особенности формирования, проявления и течения бронхолегочной патологии – хризотилового асбестоза, профессионального бронхита и рака легких – и их исходы у работников асбестовых предприятий. В условиях современных асбестовых предприятий наряду со снижением частоты хризотилового асбестоза нарастает частота хронического бронхита. Выявлена прямая зависимость частоты асбетообусловленных заболеваний легких от стажа работы и уровня запыленности рабочих зон. Профилактические мероприятия должны включать предупреждение формирования асбестообусловленных заболеваний и превентивную реабилитацию рабочих с целью сохранения здоровья и восстановления адаптационного резерва.

Воздействие асбестосодержащей пыли на органы дыхания работников, занятых добычей и производством асбеста и асбестосодержащих материалов, сопряжено с опасностью развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии: асбестоза, асбестового фиброза плевры, профессионального бронхита, рака легких и мезотелиомы плевры. Оценивая состояние научных исследований по проблеме асбестоза и анализируя данные отечественных специалистов с учетом международного опыта, необходимо отметить, что ряд проблем остаются дискуссионными, особенно вопросы оценки опасности асбеста, частоты и степени выраженности асбестообусловленных заболеваний, их диагностики [1, 2].

Противоречивость сведений отечественных и зарубежных авторов о характере, частоте и степени выраженности асбестообусловленных заболеваний можно объяснять недостаточной изученностью проблемы патологии органов дыхания, вызываемых пылью хризотилового асбеста – хризотила. Асбест – собирательное название волокнистых минералов группы серпентинитов (хризотил) и амфиболов (амозит, антофиллит, крокидолит, тремолит и др.). Исследования последних лет свидетельствуют, что хризотил является во всех отношениях наименее вредной разновидностью асбеста; особо отмечаются различия в биологическом действии волокон амфиболового асбеста и асбеста серпентиновой группы (хризотилового асбеста) [3].

В РФ добывается и применяется только хризотиловый асбест – хризотил. Большое внимание специалистов в области профессиональной патологии всегда уделялось выявлению асбестоза и злокачественных заболеваний легких [4].

Материалы и методы

В условиях клиники ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва, проведено углубленное обследование 571 больного. Период наблюдения в институте у 278 из них составил от 5 до 45 лет. Из них 120 человек подвергались воздействию асбестопородной пыли на предприятиях горно-обогатительного комбината – ГОК, 156 человек имели контакт с асбестоцементной пылью на комбинате асбестоцементных изделий – КАЦИ, 141 и 154 человека подвергались воздействию преимущественно "чистой пыли" хризотилового асбеста (заводы асбестотекстильных и асбестотехнических изделий – МАТИ и ЕАТИ соответственно). Проведен анализ результатов массового медицинского осмотра 774 рабочих в условиях производства: 504 из них трудились на ГОК и 270 человек – на КАЦИ.

Углубленное клиническое обследование наряду с характеристикой клинических проявлений заболевания, включало оценку функции внешнего дыхания (ФВД) с изучением бронхиальной проходимости, степени насыщения крови кислородом. Для определения степени выраженности обструктивного синдрома проводилась ингаляционная проба с бронхолитиками. Рентгенологические исследования

органов дыхания в условиях стационара включали рентгенографию легких, их компьютерную и линейную томографию. Анализ рентгенограмм и компьютерных томограмм проводился в соответствии с международной (ILO, 2000 г.) и отечественной (1996 г.) классификациями пневмокониозов [5].

Основную часть обследованных составляли рабочие со стажем ≥ 20 лет (56,4 %). Среди обследованных лиц преобладали старшие возрастные группы (≥ 50 лет).

Результаты и обсуждение

Проведенное углубленное обследование выявило высокий процент заболеваний легких в структуре всех заболеваний (22,9 %). В последние 10–15 лет в результате снижения уровней запыленности рабочих зон волокнами хризотилового асбеста случаи впервые выявленного асбестоза стали реже регистрироваться и наметилась повышенная заболеваемость бронхитом среди рабочих асбестовых производств.

Клиническое обследование 571 больного на различных асбестовых предприятий показало, что в структуре бронхолегочной патологии у рабочих, имеющих контакт с асбестопородной пылью, на долю профессиональных асбестообусловленных заболеваний легких приходилось 27,5 %. Из них 20,6 % составляли больные с профессиональным бронхитом, 5,6 % – с асбестозом, в единичных случаях встречалась бронхиальная астма (БА).

Среди больных, подвергавшихся воздействию асбестоцементной пыли, профессиональные асбестообусловленные заболевания бронхолегочной системы составили 33,1 %, среди них 22,4 % – профессиональный бронхит, 8,7 % – асбестоз, 1,5 % – рак легких и 0,5 % – БА (рис. 1). На предприятии асбестотекстильных изделий в структуре профессиональной бронхолегочной патологии, развившейся под воздействием преимущественно "чистой" пыли хризотила, основную часть (41,7 %) составили: профессиональный бронхит – 24,4 %, реже асбестоз – 16,8 % и в единичных случаях рак легкого – 0,5 %. На комбинате асбестотехнических изделий, где преобладали высокие концентрации хризотилсодержащей пыли, структура заболеваний легких была аналогична структуре патологий, развившихся под воздействием преимущественно "чистой" пыли хризотила, но при этом отмечалось нерезкое уменьшение доли профессионального бронхита (19,7 %) и возрастала доля асбестоза (25,7 %). Рак легкого отмечался в единичных случаях (0,8 %). При этом следует подчеркнуть, что среди всей выявленной патологии органов дыхания у работников всех асбестовых предприятий частота профессиональной асбестообусловленной патологии легких (профессиональный бронхит, асбестоз, БА и рак легких) была ниже, чем частота заболеваний общего характера (хронический бронхит, постпневмонический пневмосклероз, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких и др.): ГОК – 27,5 и 72,5 %, КАЦИ – 33,1 и 66,9 %, МАТИ – 41,7 и 58,3 %, ЕАТИ – 46,2 и 53,8 % соответственно.

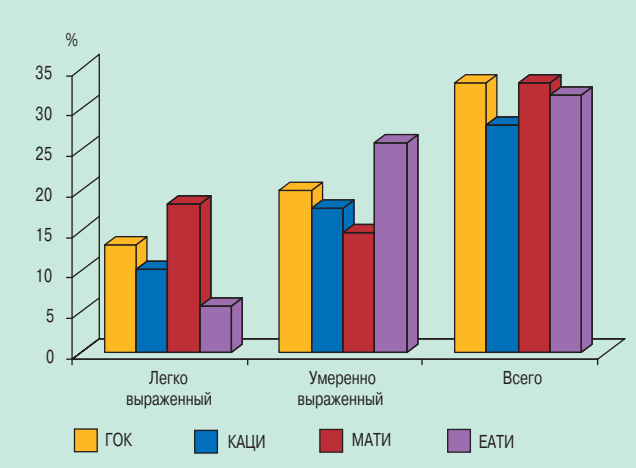


Рис. 1. Частота профессионального бронхита среди обследованных лиц

Оценка клинической картины бронхолегочной патологии основывалась на жалобах больных, данных объективного и физикального обследования, а также санитарно-гигиенической характеристике условий труда каждого конкретного больного асбестовых предприятий.

В соответствии с современной отечественной классификацией профессионального бронхита ("Клиника, диагностика профессионального бронхита и трудовой прогноз", 2000 г.) [6] и на основании выявленных клинико-функциональных проявлений у 67 больных (11,7 ± 1,4 %) определялся легко выраженный бронхит, а у 113 человек (19,8 ± 1,9 %) был диагностирован умеренно выраженный бронхит, из числа которых у 18 пациентов (3,2 ± 0,7 %) был астматический бронхит.

Выявлена достаточно высокая частота и распространенность профессионального бронхита среди рабочих различных производственных групп всех асбестовых предприятий (ГОК – 33,3 %, КАЦИ – 28,2 %, МАТИ – 33,3 %, ЕАТИ – 31,8 %). При оценке особенности клинико-функционального проявления профессионального бронхита при воздействии пыли хризотилового асбеста было выявлено, что чаще легко выраженный бронхит встречался среди лиц в большим стажем работы, подвергавшихся воздействию преимущественно пыли "чистого" хризотила (18,4 %), асбестопородной пыли (13,3 %) и реже среди лиц, контактирующих с асбестоцементной пылью (10,3 %) и хризотилсодержащей пылью в низких концентрациях (5,8 %). Умеренно выраженный бронхит чаще развивался при воздействии высоких концентраций хризотилсодержащей и асбестоцементной пыли (26,0 и 20,2 % соответственно).

Данные клинико-функциональных, рентгенологических и лабораторных исследований с учетом ретроспективного и проспективного анализа показали, что профессиональный бронхит имеет длительный латентный период формирования и медленно прогрессирующее течение, а также характеризуется малосимптомной клинической картиной без четких признаков обострения и воспаления. Периоды обострения клинически сглажены – без повышения

температуры тела, усиления кашля и выделения мокроты, редко осложняются инфекционным компонентом. Эта форма профессионального бронхита отличается нерезкими и умеренно выраженными нарушениями легочной вентиляции по обструктивному и смешанному типу, с начальной и нерезко выраженной гипоксемией. При рентгенологическом исследовании определяется нерезкий диффузный интерстициальный фиброз, который может сочетаться с изменениями плевры. Основным осложнением бронхита является эмфизема легких с незначительной степенью выраженности (I и реже I-II степеней), которая не ведет к острым нарушениям вентиляции легких. Тяжелые формы профессионального бронхита, вызванного воздействием хризотилсодержащей пыли, выявлены не были. Стаж, при котором развивается данная форма, составлял 17,2–24,7 года при легко выраженном бронхите и 21,3–26,3 лет – при умеренно выраженном.

Все вышеперечисленные признаки позволяют сделать вывод, что основным фактором риска развития профессионального бронхита является хризотилсодержащая пыль, характеризующаяся наличием волокнистых структур природного происхождения. Четко очерченный клинико-рентгено-функциональный симптомокомплекс, особенность респираторных изменений, течения и исходы бронхита дают возможность сформулировать основные критерии, на основании которых можно выделить хронический бронхит, сформировавшийся под воздействием хризотилсодержащей пыли, в самостоятельную форму профессионального заболевания.

Основной целью настоящего исследования явилась оценка клинико-функциональной и рентгенологической картины хризотилового асбестоза.

Асбестоз, развившийся под воздействием пыли хризотилового асбеста, выявлен среди 571 обследованных в 21,9 % случаев (у 125 человек). В основу дифференциации его клинико-рентгенологических форм легли рентгенографические признаки поражения паренхимы легких и плевры (висцеральной и париэтальной) [7]. Паренхимальная форма хризотилового асбестоза с преимущественным поражением паренхимы – диффузный интерстициальный фиброз – выявлена у 7,7 % обследованных, смешанная (паренхимально-плевральная) форма хризотилового асбестоза – сочетание диффузного паренхимального фиброза и поражения плевры – у 14,0 % пациентов. Плевральная форма хризотилового асбестоза с изолированным поражением висцеральной и париэтальной плевры определялась весьма редко (0,2 % случаев). Смешанная форма хризотилового асбестоза встречалась в 2 раза чаще, чем паренхимальная, и значительно чаще, чем изолированная плевральная форма.

Оценка частоты хризотилового асбестоза среди работников асбестовых предприятий показала, что эта профессиональная патология легких определялась в 9,2; 10,9; 23,4 и 41,6 % случаев соответственно на предприятиях ГОК, КАЦИ, МАТИ и ЕАТИ (рис. 2). Паренхимальная форма хризотилового асбестоза чаще встречалась у работников, имевших контакт с преимущественно "чистой" пылью хризотила (12,5 %), чем у лиц, подвергавшихся воздействию асбестопородной и асбестоцементной пыли (2,5 %). Смешанная форма хризотилового асбестоза в основном развивалась под воздействием хризотилсодержащей пыли различного состава – асбестопородной и асбестоцементной, а также при высоком ее содержании (29,9 %). Изолированная плевральная форма хризотилового асбестоза определялась в единичных случаях только у больных, имевших контакт с асбестопородной пылью (0,8 %). Сочетание хризотилового асбестоза с бронхитом чаще отмечалось при воздействии высоких концентраций пыли "чистого" хризотилового асбеста и при контакте с асбестопородной пылью (у 34,4 и 54,5 % обследованных соответственно). Реже хризотиловый асбестоз с бронхитом наблюдался у больных, подвергавшихся воздействию низких концентраций пыли "чистого хризотила" и асбестоцементной пыли (15,2 и 5,5 % случаев соответственно).

Полученные нами данные свидетельствуют, что хризотиловый асбестоз от воздействия хризотила и хризотилсодержащей пыли характеризуется умеренно выраженным интерстициальным фиброзом паренхимы легких с нерезкими поражениями висцеральной и значительно реже – париэтальной плевры. Выделенные формы хризотилового асбестоза (паренхимальная, плевральная и паренхимально-плевральная, или смешанная), развившегося под воздействием хризотилсодержащей пыли различного состава, характеризуются легкими рентгенологическими изменениями, редко осложняются инфекцией, туберкулезом, имеют длительный латентный период развития и медленно прогрессирующее течение. При хризотиловом асбестозе клиническая картина слабо выражена, имеет скудную симптоматику: сухой кашель или кашель с трудно отделяемой слизистой мокротой, легкая одышка, сглаженный "плевральный синдром", изменения ФВД и гипоксемия носят начальный характер, преобладают изменения бронхиальной проходимости по смешанному типу. Тяжелые клинико-рентгенологические формы хризотилового асбестоза и мезотелиомы плевры не выявлены. Стаж, при котором формируется паренхимальная форма хризотилового асбестоза, составляет

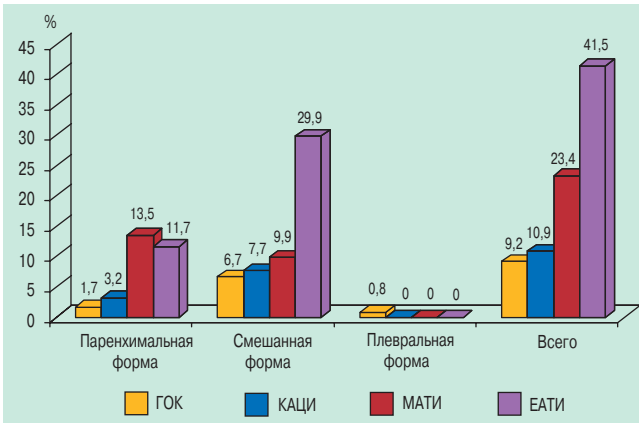


Рис. 2. Частота различных форм хризотилового асбестоза у рабочих асбестовых предприятий

18–30 лет, а при смешанной и плевральной формах – 24,0–34,5 года. В связи с этим, согласно полученным нами результатам, мы считаем термин "хризотиловый асбестоз" научно обоснованным.

Рак легких в наших исследованиях за 25-летний период наблюдения диагностирован у 6 человек (5 мужчин и 1 женщины) из 571 обследованных в клинике (1,05 ± 0,4 %). Среди них 3 пациентов имели контакт с асбестоцементной пылью и 3 больных подвергались воздействию высоких концентраций "чистой" хризотилсодержащей пыли. Все диагнозы рака легких верифицированы в условиях онкологических клиник. В 3 случаях определялся периферический рак легкого, в 1 случае – рак верхушки правого легкого, в 2 случаях – центральный рак легких. Средний возраст заболевших составил 65,5 ± 3,2 года, при стаже работы во вредных условиях 28,3 ± 3,2 года (*min–max* – 22–35 лет). Все мужчины имели длительный стаж табакокурения. У 3 пациентов рак легкого развился на фоне профессионального бронхита, у 2 больных – смешанной формы хризотилового асбестоза, у 1 пациента – начальных проявлений хризотилового асбестоза. Все случаи рака легких признаны профессиональными. Оценка профмаршрута, специальности и технологического процесса показала, что больные раком легкого имели контакт с хризотилсодержащей пылью в сочетании с облигатными канцерогенами (хром, никель и акрилонитрил), а трое из них подвергались воздействию и других вредных факторов (асбестобакелитовой и графитовой пыли, фенол-формальдегидных смол). Среди этих пациентов ни один не подвергался воздействию только "чистой" хризотилсодержащей пыли. За весь период наблюдения признаки мезотелиомы плевры выявлены не были.

Заключение

Таким образом, анализируя результаты настоящего исследования, можно прийти к следующему заключению. Фиброгенные свойства хризотилового асбеста очевидны: при профессиональном контакте с хризотилом развиваются хризотиловый интерстициальный (паренхимальный) фиброз легких и поражения плевры – хризотиловый асбестоз. В то же время из всех известных типов асбестовых волокон хризотиловый асбест обладает наименьшей фиброгенной и потенциальной канцерогенной опасностью. Это подтверждается полученными данными, которые свидетельствуют о том, что в условиях современных асбестовых предприятий, наряду со снижением частоты хризотилового асбестоза, нарастает частота хронического бронхита. Как показал ретроспективный и проспективный анализ результатов углубленного клинического обследования больных и рабочих, подвергавшихся воздействию хризотилсодержащей пыли, отмечена однонаправленность частоты профессионального бронхита и хризотилового асбестоза. Среди всех обследованных выявлена прямая четкая зависимость частоты асбестообусловленных заболеваний легких от стажа работы и уровня запыленности рабочих зон. Наши исследования еще раз подтвердили, что хризотиловый асбест относится к классическим промоторам. Для него характерен длительный латентный период развития заболеваний, обратимость действия и наличие порога, ниже которого патологии, вызванные хризотилом, не обнаруживаются. Это дает основание утверждать, что при низких уровнях хризотилового асбеста повышенный риск формирования заболеваний – хризотилового асбестоза, профессионального бронхита, поражений плевры, рака легких и мезотелиом плевры – отсутствует.

В связи с этим на современном этапе, с учетом действующего фактора хризотилсодержащей пыли, профилактические мероприятия должны включать 2 основных направления: предупреждение формирования асбестообусловленных заболеваний и проведение т. н. превентивной реабилитации рабочих с целью сохранения здоровья и восстановления после адаптационного срыва.

Таким образом, изучение различных форм асбестообусловленных заболеваний легких позволило выявить клинико-рентгено-функциональные особенности формирования, проявления, течения и исхода соответствующей бронхолегочной патологии – хризотилового асбестоза, профессионального бронхита и рака легких – у работников асбестовых предприятий.

Литература

1. *Измеров Н.Ф.* Хризотиловый асбест: Российский опыт в медицине труда. В кн.: Международная конф. "Безопасность и здоровье при производстве и использовании асбеста и других волокнистых материалов". Екатеринбург; 2002. 13–18.
2. *Elovskaya L., Burmistrova T., Pliukhin A.* Clinical, X-ray and hygienic aspects of bronchi and pulmonary pathologies according to the type of chrysotile dust. In: The 10th International conference on occupational respiratory diseases, Beijing, 19–22 April 2005: Book of Abstracts. Beijing; 2005: 132.
3. *Кашанский С.В.* Некоторые аспекты социально-гигиенического мониторинга условий труда и здоровья работающих на Баженовском месторождении хризотил-асбеста. В кн.: Тезисы Междунар. конфер. "Социальная ответственность работодателя за здоровье работников". М.; 2003. 44.
4. *Лихачева Е.И., Вагина Е.Р., Ярина А.Л. и др.* Пылевые заболевания органов дыхания от воздействия хризотил-асбеста. В кн.: 1-й Всероссийский съезд профпатологов: Тезисы докладов. Тольятти; 2000. 220.
5. Классификация пневмокониозов. Метод. указания № 95/235. М.; 1996.
6. *Милишникова В.В.* Критерии диагностики, решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите. В кн.: Актуальные вопросы профпатологии: Сборник материалов. Ростов н/Д; 2002. 18–28.
7. *Бурмистрова Т.Б.* Рентгенологические критерии диагностики изменений легких и плевры при профессиональном контакте с хризотил-асбестом. В кн.: Международная конф. "Безопасность и здоровье при производстве и использовании асбеста и других волокнистых материалов". Екатеринбург; 2002. 61–70.

Поступила 14.04.08
© Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б., 2008
УДК [616.233 + 616.24]-057-02

В.В.Разумов[1, 2], *Н.А.Шацких*[2], *М.П.Задорожная*[1]

Пылевая патология органов дыхания и легочная гипертония

1 – ГОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздрава", г. Новокузнецк;
2 – ГУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк

V.V.Razumov, N.A.Shatskikh, M.P.Zadorozhnaya

Dust related respiratory pathology and pulmonary hypertension

Summary

Hemodynamic parameters of right and left heart ventricles and both greater and lesser blood circulations were studied using Doppler echocardiography in 129 patients with arterial hypertension, 54 patients with dust related respiratory pathology and 97 subjects of two control groups. Relying on the results we concluded that (1) the right heart ventricle and pulmonary circulation are targets for arterial hypertension, (2) pressure increase in arteries of lesser circulation occurs at the initial stage of dust related respiratory disease, (3) and the research of pulmonary hemodynamics with functional load should be obligatory when examining relationship between the disease and the profession.

Резюме

У 129 пациентов с гипертонической болезнью, 54 больных пылевой патологией органов дыхания и 97 лиц 2 контрольных групп допплерэхокардиографически определены гемодинамические параметры обоих желудочков сердца и кругов кровообращения. По результатам исследования делаются выводы, что правый желудочек сердца и малый круг кровообращения являются органами-мишенями для гипертонической болезни, что повышение давления в артериях малого круга кровообращения начинается на начальной стадии пылевых заболеваний органов дыхания и что исследование легочной гемодинамики с использованием функциональной нагрузки должно быть обязательным при выявлении зависимости патологии от профессиональной деятельности.

Данные о существовании не только гипоксических, но воспалительных и других стимулов ремоделирования легочных сосудов [1, 2] как морфологического субстрата легочной гипертонии (ЛГ) требуют пересмотра укоренившегося в профпатологии представления ЛГ как осложнения далеко зашедшей бронхолегочной патологии (БЛП). Принято считать, что формирование ЛГ и легочного сердца (ЛС) не является критерием диагностики профессиональной БЛП. Изменение профиля цитокинов и медиаторов межклеточных взаимодействий, потенциально способных ремоделировать мышечные и стромальные компартменты сердца и сосудов, сопутствует всем стадиям хронического воспаления пылевой этиологии [3–6]. *А.У.Аманбекова* выявила у больных на начальных стадиях пылевой патологии органов дыхания (ППОД) транзиторную ЛГ и гипертрофию межжелудочковой перегородки при отсутствии нарушений газового состава крови [7]. В ходе анестезиологического и реанимационного пособий у работающих шахтеров с черепно-мозговыми травмами обнаружены непредвиденные и неадекватные ответные реакции систем гемодинамики и газообмена, которые позволяют предположить существование скрытых отклонений в этих функциональных системах, принимающих чрезвычайно опасный характер в реанимационной ситуации [8].

С другой стороны, разнообразные данные относительно ремоделирующего воздействия вазоактивных субстанций на миокард левого желудочка (ЛЖ) и сосуды большого круга кровообращения (БКК) при гипертонической болезни (ГБ) позволяют предположить возможность распространения этих эффектов на миокард правого желудочка (ПЖ) и сосуды малого круга кровообращения (МКК). Об этом также свидетельствует обилие публикаций о гипотензивном эффекте приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у лиц с вторичной пульмоногенной ЛГ. Имеются и экспериментальные наблюдения развития фиброза не только в предсердиях, желудочках и аорте, но и в легочной артерии при продолжительном введение крысам ангиотензина-II [9]. Косвенно на возможность не опосредованного, а непосредственного влияния ГБ на уровень легочного артериального давления (ЛАД) указывает существенное ухудшение прогноза у больных с БЛП при присоединении к ней ГБ, приводящее к декомпенсации обычно до того умеренно протекавшей вторичной пульмоногенной ЛГ. Зрелый и пожилой возраст работников ко времени диагностики у них ППОД объяснят довольно высокую частоту присоединения к ней ГБ [10], составляющую, по сведениям некоторым авторов, до 60 % случаев [11]. В прошлом из-за недостаточной информации о клеточных и молекулярных звеньях патогенеза отягчающее влияние ГБ на течение БЛП объяснялось развитием недостаточности ЛЖ, прекапиллярной ЛГ с возрастанием легочного артериального давления через рефлекс *Ф.Я.Китаева* [12]. Однако теперь сводить весь патогенез ЛГ и ЛС к рефлексам *Китаева* и *Эйлера–Лильестранда* было бы анахронизмом. Тем не менее программы Всемирной организации здравоохранения, Международного общества артериальной гипертонии, а также отечественные рекомендации по дальнейшему изучению патогенности АД и артериальной гипертонии (АГ) сосредоточены на органах, кровоснабжение которых обеспечивается сосудами БКК [13]. В этих программах МКК и ПЖ не

включены в перечень структур, потенциально подверженных повреждению со стороны тех же самых механизмов, которые вызывают поражение органов-мишеней при АГ.

Целями исследования явились изучение МКК и ПЖ как структурных мишеней для ГБ и проверка предположения о повышении ЛАД как начальном проявлении профессиональной ППОД.

Материалы и методы

Обследовано 129 пациентов с ГБ (симптоматический характер АГ был исключен) в возрасте 27–70 лет (средний возраст – 51,7 ± 1,1 года). Среди обследованных не было лиц с контролируемым уровнем АГ. ГБ I, II и III стадии была выявлена соответственно у 20,2; 45,0 и 34,8 % больных. АГ I, II и III степени была диагностирована соответственно у 31,8; 42,6 и 25,6 % пациентов. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0, I, II, III и IV функциональных классов (согласно NYHA) по результатам теста с 6-минутной ходьбой наблюдалась соответственно у 38,8; 30,2; 20,9 и 10,5 % больных.

Контрольную группу ($КГ_{ГБ}$) составили 27 практически здоровых лиц в возрасте 31–70 лет (средний возраст – 46,8 ± 2,0 года), не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы и БЛП. В связи с отсутствием возрастного изменения уровня ЛАД различие между больными ГБ и $КГ_{ГБ}$ по возрасту не считалось принципиальным, тем более что оно было статистически недостоверным ($\chi^2 = 6,40$; d. f. = 4).

В группу пациентов вошли 54 мужчины с антракосиликозом или пылевым бронхитом, не страдавших ГБ. При обследовании ни одного из них не было клинических и рентгенологических признаков гемодинамической недостаточности ЛЖ, а по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования – гипертрофии его миокарда.

У больных с БЛП средний возраст составил 50,4 ± 0,7 года, продолжительность профессионального стажа – 25,3 ± 0,8 года. Несмотря на значительный стаж, 41 % больных с БЛП продолжали работать в условиях повышенной запыленности. У пациентов с БЛП значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) равнялось 86,4 ± 2,5 %, т. е. в целом было нормальным, хотя у 36 % из них значения ЖЕЛ были < 80,0 %. Значение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) в этой группе в среднем достигало 72,2 ± 2,5 %. Показатели $ОФВ_1 \geq 80$ %, от < 80,0 до ≥ 70,0 % и < 70,0 % отмечались у 39,0; 25,0 и 36,0 % больных соответственно.

Контрольная группа по отношению к пациентам с БЛП ($КГ_{БЛП}$) была сформирована из 45 практически здоровых мужчин, не работавших в условиях запыленности и не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы и БЛП. Средний возраст в этой группе составил 48,5 ± 1,1 года. Распределение возрастных частот между $КГ_{БЛП}$ и больными с БЛП было недостоверным ($\chi^2 = 4,8$; d. f. = 2).

У всех больных ГБ, БЛП, лиц $КГ_{ГБ}$ и $КГ_{БЛП}$ в покое допплерэхокардиографически изучены показатели сердечной гемодинамики обоих желудочков, центральной и периферической гемодинамики обоих кругов кровообращения – всего 120 параметров. Кроме того, у лиц $КГ_{БЛП}$ и больных с БЛП после эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования выполнялась 10-минутная антиортостатическая проба (АОП), после которой ЭхоКГ исследование повторялось. Основным гемодинамическим показателем состояния МКК считали среднее давление в легочной артерии (ЛАДср), определяемое в мм рт. ст. по формуле *A.Kitabatake* [14] и в норме не превышающее в состоянии покоя 20,0 мм рт. ст., а после физической нагрузки – 26,0 мм рт. ст. Показателем состояния ПЖ считали толщину передней его стенки в диастоле ($ТПСПЖ_Д$), полагая нормальным ее значение ≤ 5 мм.

Силу влияния клинических и ЭхоКГ признаков (организованные признаки) на уровень $ЛАД_{ср}$ и $ТПСПЖ_Д$ (результативные признаки) определяли однофакторным дисперсионным анализом. Сила влияния (η^2_x), выраженная в процентах, показывала, на какую часть результативного признака от общего их числа оказывал влияние организованный признак.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований определялась $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенность ГБ. Величина ЛАДср составила у лиц $КГ_{ГБ}$ 14,1 ± 2,9, а у больных ГБ – 19,7 ± 5,7 мм рт. ст., т. е. достигла практически верхней границы нормы. ЛГ имелась у 50,5 % больных ГБ. Уровни $ЛАД_{ср}$ соответственно I, II и III степеням АГ равнялись 17,1 ± 4,6; 21,0 ± 6,0 и 22,3 ± 4,9 мм рт. ст.; соответственно I, II и III стадиям ГБ – 15,7 ± 4,2; 18,5 ± 4,7 и 23,6 ± 5,2 мм рт. ст. и соответственно 0, I, II и III-IV классам ХСН – 15,6 ± 3,9; 21,1 ± 4,3; 22,4 ± 4,6; 26,0 ± 1,7 мм рт. ст.

У больных ГБ по результатам дисперсионного анализа из 120 факторов 60 достоверно оказывали влияние на уровень $ЛАД_{ср}$. Первые из них в порядке убывания η^2_x на $ЛАД_{ср}$ располагались в следующей последовательности: удельное и общее легочное сопротивление (УЛС и ОЛС) – 49,3 и 40,9 %; $ТПСПЖ_Д$ – 28,0 %; гипертрофический вариант ремоделирования миокарда ЛЖ – 26,3 %; стадия ГБ – 25,5 %; время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (ВИРМЛЖ) – 25,2 %; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – 24,4 %; время ускорения митрального потока предсердного наполнения $АТа_{МК}$ – 21,1 %; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу ($ТМЖП_Д$) -17,1 %; время ускорения трикуспидального потока быстрого наполнения $АТе_{ТК}$ – 16,0 %; АД пульсовое – 15,6 %; отношение трансмитральных потоков быстрого и предсердного наполнения ($Ve_{МК}$ / $Va_{МК}$) -14,8 %; скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ЛЖ – 13,6 %; отношение трикуспидальных потоков быстрого и предсердного наполнения $Ve_{ТК}$ / $Va_{ТК}$ – 3,4 %; АД систолическое – 13,0 %. Первых 15 факторов с наибольшей η^2_x на уровень $ЛАД_{ср}$ оказалось достаточно для выявления $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенных законо-

мерностей у больных ГБ. Уровень $ЛАД_{ср}$ определялся величиной сосудистого легочного сопротивления. Первоочередность влияния на уровень $ЛАД_{ср}$ массаметрических показателей сердца и характеристик диастолической релаксации, связанных с мышечным и соединительно-тканными его компонентами, расценена как косвенное доказательство ремоделирования аналогичных структур и в сосудах МКК. Роль вазомоторных воздействий на уровень ЛАДср, доказываемая влиянием на него характеристик системного АД, была второстепенной. Объемные и гемодинамические показатели ПЖ ощутимого влияния на уровень $ЛАД_{ср}$ не оказывали.

У лиц $КГ_{ГБ}$ только УЛС МКК достоверно влияло на уровень нормального $ЛАД_{ср}$ – 24,1 %. Однако рассмотрение лиц $КГ_{ГБ}$ и больных ГБ как единой группы, не изменив существенно приоритетность $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенности факторов, существенно повысило их силу влияния на уровень $ЛАД_{ср}$. Значения η^2_x факторов у всего контингента обследованных соответственно их вышеизложенной последовательности у больных ГБ имели следующие выражения – 52,6; 45,4; 26,0; 32,1; 34,9; 34,6; 31,1; 9,4; 23,6; 17,1; 24,0; 29,0; 16,8; 23,8 и 24,7 %. Выявившееся обстоятельство трактовалось нами как доказательство потенциальной $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенности факторов даже при нормальном уровне артериального давления.

Сила влияния класса ХСН была достаточно высокой – 37,4 %. Для оценки $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенности застойных явлений в МКК при ХСН аналогичный дисперсионный анализ проведен среди лиц с ХСН и без нее. При отсутствии ХСН ($КГ_{ГБ}$ и часть больных с ГБ) $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенность ассоциировалась с показателями диастолической релаксации миокарда и характеристиками системного АД, указывая на вазомоторные влияния на уровень $ЛАД_{ср}$ и воздействие на него начального фиброзирующего ремоделирования в легочных сосудах. При возникновении ХСН приоритетность факторов в их влиянии на $ЛАД_{ср}$ изменилась, и первостепенное значение стало принадлежать показателям ремоделирования миокарда. Вазомоторные (функциональные) влияния на уровень $ЛАД_{ср}$ отошли на второй план.

Посредством дисперсионного анализа у больных ГБ определены факторы, достоверно влияющие на $ТПСПЖ_{Д}$. Очередность убывания их η^2_x на $ТПСПЖ_{Д}$ была следующей: $Ve_{ТК}$ / $Va_{ТК}$ – 30,1 %; гипертрофический вариант ремоделирования миокарда ЛЖ – 26,3 %; ВИРМЛЖ – 26,2 %; ИММЛЖ – 25,5 %; ММЛЖ – 23,2 %; уровень $ЛАД_{ср}$ – 24,5 %; $ТМЖП_{Д}$ и $ТМЖП_{С}$ – 21,8 и 17,9 %; $АТе_{ТК}$ – 15,4 %; $Ve_{ТК}$ – 15,1 % и толщина задней стенки ЛЖ в диастоле – 14,1 %.

На 2-м этапе исследования изучено состояние гемодинамики МКК у больных с БЛП. Значения $ЛАД_{ср}$ в покое находились в группе $КГ_{БЛП}$ в пределах 9,0–19,7 (13,6 ± 0,5) мм рт. ст., у больных с БЛП – 9,4–21,7 (15,3 ± 0,4) мм рт. ст. Причем у 9,3 % пациентов с БЛП $ЛАД_{ср}$ было > 20,0 мм рт. ст. После АОП у лиц КГБЛП $ЛАД_{ср}$ осталось прежним – 13,3 ± 0,5 мм рт. ст., находясь в интервале 9,0–21,7 мм рт. ст. У больных с БЛП после АОП $ЛАД_{ср}$ поднялось до 19,9 ± 0,6 мм рт. ст., причем у 57,4 % из них $ЛАД_{ср}$ превысило 20,0 мм рт. ст., а у 11,1 % – поднялось > 26,0 мм рт. ст. В целом у пациентов с БЛП ЛГ в покое и / или при АОП была выявлена в 14,8 % случаев.

У больных с БЛП соответственно значениям ЖЕЛ ≥ 80,0 % и < 80,0 % $ЛАД_{ср}$ в покое равнялось 14,5 ± 0,6 и 15,9 ± 0,6 мм рт. ст., а после АОП – 17,9 ± 0,8 и 22,5 ± 0,8 мм рт. ст. В группах с показателями $ОФВ_1$ ≥ 80 %, < 80,0 – ≥ 70,0 % и < 70,0 % $ЛАД_{ср}$ в покое составило 13,7 ± 0,7; 15,8 ± 1,0 и 15,8 ± 0,7 мм рт. ст., а после АОП – 16,8 ± 1,0; 20,5 ± 1,2 и 21,4 ± 1,0 мм рт. ст. соответственно. Таким образом, нарушение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) сопровождались повышением $ЛАД_{ср}$.

По данным дисперсионного анализа, на $ЛАД_{ср}$ покоя оказывали влияние в $КГ_{БЛП}$ только 6 факторов, располагавшиеся в порядке убывания η^2_x следующим образом: СИПЖ и КДОПЖ – 19,9 и 19,2 %; $Va_{ТК}$ и $Ei_{МК}$ – 18,7 и 18,5 %; ОЛС – 14,2 % и время сокращения МЖП – 12,5 %. Характер гемодинамических факторов, связанных с $ЛАД_{ср}$ у больных с БЛП был другим, их численность и сила влияния на $ЛАД_{ср}$ – бóльшей: LBTC – 25,2 %; КСОПЖ – 25,1 %; $SBТ_{Д}$ – 23,6 %; SBTC – 21,9 %; КДОПЖ – 19,7 %; LBTД – 19,7 %; $СПЖ_{С}$ – 16,4 %; УЛС – 14,9 %; $ТПСПЖ_{С}$ – 14,6 % и $Ve_{ТК}$ – 11,5 %. Таким образом, приоритетностью влияния на уровень $ЛАД_{ср}$ в $КГ_{БЛП}$ обладали показатели выброса ПрЖ и его диастолической функции, у больных с БЛП – преимущественно линейные и поверхностные размеры ПрЖ и выносящего тракта.

При АОП у лиц $КГ_{БЛП}$ на уровень ЛАДср оказывали достоверное влияние только 2 параметра правожелудочковой гемодинамики прежней функциональной модальности – СИПЖ и МОКПЖ. Их η^2_x на $ЛАД_{ср}$ составляла 21,5 и 17,2 % соответственно. Связь значений $ЛАД_{ср}$ в покое и при АОП выражалась величиной в 13,5 %. У пациентов с БЛП при АОП влияние на уровень $ЛАД_{ср}$ оказывали факторы, не совпадающими с таковыми у лиц КГБЛП при АОП. Количество этих факторов стало бóльшим по сравнению с состоянием покоя, и изменилась приоритетность влияния на $ЛАД_{ср}$: LBTД – 19,8 %; КСОПЖ – 15,0 %; КДОПЖ – 13,7 %; УЛС и ОЛС – 10,2 и 10,0 % соответственно. Некоторые факторы, имевшие влияние на значения $ЛАД_{ср}$ в покое, влияли также и на значения $ЛАД_{ср}$ при АОП, являясь его предикторами – LBTC – 27,1 %; $СПЖ_{С}$ – 17,9 %; $ТПСПЖ_{С}$ – 17,0 %; УЛС – 16,8 %. Некоторые факторы, не влиявшие на уровень ЛАДср в покое, оказывали воздействие на уровень $ЛАД_{ср}$ при АОП: КДОПЖ – 17,5 %; $ТМЖП_{Д}$ – 16,8 %; КСОПЖ – 14,6 %; $СПРЖ_{Д}$ – 13,0 %; СПП – 12,2 %; ОЛС – 11,5 %; ФВПЖ – 10,0 %; $LПЖ_{С}$ – 9,5 %. При АОП выявилась достоверная обратная связь между величинами $ЛАД_{ср}$ ЖЕЛ и $ОФВ_1$ – 33,3 и 12,1 %. Прогностичность уровня $ЛАД_{ср}$ покоя на $ЛАД_{ср}$ при АОП выражалась значением 33,4 %.

Профессиональные факторы (продолжительность стажа, возраст начала и окончания работы в условиях запыленности, класс вредности фактора запыленности) не оказывали достоверно влияния на уровень $ЛАД_{ср}$. Небольшое влияние на $ЛАД_{ср}$ массометрических и диастолических показателей сердца объяснялось тем, что у пациентов не было АГ, гипертрофии миокарда ЛЖ и ХСН.

Заключение

Системное АД обладает $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенной потенцией, уже начиная с нормальных его уровней. С развитием ГБ риск возрастает. При ГБ еще до возникновения ХСН повышается сопротивление в сосудах МКК, что обусловлено происходящим в них перемоделированием. Косвенным доказательством этого является ремоделирование миокарда обоих желудочков. При появлении ХСН значимость $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенных ремоделирующих процессов возрастает, а вазомоторные, функциональные эффекты нарушенной регуляции сосудистого тонуса отходят на второй план. Уровень $ЛАД_{ср}$ не является решающим в развитии гипертрофии миокарда ПЖ. Не менее существенными факторами для ее возникновения, чем постнагрузка, являются морфогенетические преобразования в мышечной и соединительно-тканных структурах сердца. По результатам исследования можно заключить, что сосуды МКК и ПЖ являются структурными мишенями для ГБ. У этих больных определение $ЛАД_{ср}$ и состояния правожелудочковой гемодинамики в целом является не менее актуальным, чем в группе риска.

Развитие ЛГ может происходить уже на начальных стадиях профессиональной БЛП, являясь в таких случаях не ее осложнением, а начальным проявлением. Обнаружить ЛГ помогает функциональная нагрузка. Достоверное влияние на уровень $ЛАД_{ср}$ линейных и объемных гемодинамических параметров, относительно невысокая $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенность при АОП объемной нагрузки на МКК, а также преимущественно рестриктивные, а не обструктивные нарушения ФВД указывают на потерю эластичности сосудами МКК как на проявление системных эффектов хронического воспаления. При присоединении к БЛП ГБ потенцирующие друг друга $ЛАД_{ср}$-гипертензиогенные эффекты могут утяжелять прогноз вторичной пульмоногенной ЛГ. При экспертизе связи легочной патологии с профессией проведение ЭхоКГ должно быть обязательным в связи с малой чувствительностью других методов к начальному повышению $ЛАД_{ср}$.

Литература

1. Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертонии. Пульмонология 2006; 6: 12–52.
2. *Авдеев С.Н.* Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 177–207.
3. *Фрейдлин И.С., Тотолян А.А.* Клеточные и медиаторные механизмы патогенеза воспаления в бронхах и легких. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.). Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998. 308–386.
4. *Schins R.P., Borm H.J.* Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review. Ann. Occup. Hyg. 1999; 43 (1): 7–33.
5. *Zhai R., Ge X., Li H. et al.* Differences in cellular and inflammatory cytokines profiles in the bronchoalveolar lavage fluid in bagassosis and silicosis. Am. J. Industr. Med. 2004; 46 (4): 338–344.
6. *Еселевич С.А.* Состояние про- и противовоспалительных звеньев хронического воспаления у больных пневмокониозами и пылевым бронхитом: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006.
7. *Аманбекова А.У.* Сравнительная оценка показателей гемодинамики в зависимости от степени оксигенации при хронических пылевых бронхитах. В кн.: Гигиена труда и профпатология. Новокузнецк; 2003. 10–13.
8. *Чурляев Ю.А., Мороз В.В., Вартанян А.Р. и др.* Динамика адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы у горнорабочих угледобывающих предприятий Юга Кузбасса в зависимости от стажа подземных работ. В кн.: Экстренная медицинская помощь при чрезвычайных ситуациях техногенного характера в крупном промышленном центре. Новокузнецк; 2007. 110–115.
9. *Weber K.T., Brilla C.G.* Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992; 20 (1): 48–54.
10. *Привалова Л.И., Белынская Е.А.* К оценке значения вегетотонуса для прогнозирования вероятности развития силикоза. В кн.: Профессиональные болезни пылевой этиологии. М.; 1986. 39–47.
11. *Палеев Н.Р., Чирейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И.* Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Тер. арх. 1999; 9: 52–56.
12. *Лихачева Е.И., Вагина Е.Р., Халевина С.Н.* Хроническое легочное сердце при токсико-пылевых бронхитах. В кн.: Профессиональные болезни пылевой этиологии. М.; 1986. 56–64.
13. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации / Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (3): 5–30.
14. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation 1983; 68 (2): 302–309.

Поступила 14.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-003.656-06:616.131-008.331.1

Н.С.Соркина, Л.П.Кузьмина, Л.А.Дуева, Т.Б.Бурмистрова, Т.Ю.Стасенкова, В.А.Стесикова, О.И.Румянцева, С.Г.Комарова, Л.В.Хабусова, Л.М.Безрукавникова

Патоморфоз заболеваний бронхолегочной системы у работающих в контакте с аэрозолями цветных металлов

ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

N.S.Sorkina, L.P.Kuzmina, L.A.Dueva, T.B.Burmistrova, T.Yu.Stasenkova, V.A.Stesikova, O.I.Rumyantseva, S.G.Komarova, L.V.Khabusova, L.M.Bezrukavnikova

Pathomorphology of bronchopulmonary diseases in workers exposed to colored metal aerosols

Summary

Etiopathogenic features and diagnostic criteria of occupational diseases studying in workers engaged in colored metallurgy have been given in the paper. Polyvalent sensitization to metal allergens (nickel, chrome, beryllium, manganese) was found. A toxic effect of nickel on DNA was shown that could be used as a biomarker of exposure for biological monitoring in colored metallurgy workers. Biochemical investigations determined the main pathogenic mechanisms underlying pathomorphology of bronchopulmonary diseases caused by the exposure of colored metals, such as activation of lipid peroxidation, "proteolysis – antiproteolysis" imbalance, growing significance of infection. This is the first study demonstrating clinical and biochemical parallels between characteristics of development and course of respiratory pathology caused by the exposure of colored metals. Infectious, inflammatory, toxico-allergic, and destructive processes predominated in this pathology. Preventive and rehabilitation strategies have been developed.

Резюме

В статье представлены результаты изучения этиопатогенетических особенностей формирования профессиональных, производственно обусловленных заболеваний у работающих в цветной металлургии, определены критерии их диагностики. Выявлена поливалентная сенсибилизация к основным металлам-аллергенам (никель, хром, марганец, бериллий). Установлено токсическое влияние никеля на ДНК, что может служить биомаркером экспозиции и использоваться для биологического мониторинга у работающих в цветной металлургии.

Результаты биохимических исследований определили основные патогенетические механизмы, лежащие в основе патоморфоза бронхолегочной патологии при воздействии аэрозолей цветных металлов: активация перекисного окисления липидов и дисбаланс в системе "протеолиз-антипротеолиз", возрастание роли инфекционного фактора. Впервые выявлены клинико-биохимические параллели между особенностями формирования и течением бронхолегочной патологии, сформировавшейся под воздействием аэрозоля цветных металлов с преобладанием инфекционно-воспалительного, токсико-аллергического, воспалительно-деструктивного компонентов, и биохимическим профилем организма. Разработаны методы профилактики и реабилитации.

Цветная металлургия – одна из самых ресурсоемких составляющих производства в РФ, которая определяет технологический уровень экономического развития страны. В состав отрасли входит большое количество промышленных предприятий, отличающихся как разнообразием факторов, так и их активностью. Несмотря на широкое применение высоких технологий, в отрасли используется и ручной труд, и работники вынуждены постоянно контактировать с профессиональными вредностями.

Современная технология получения цветных металлов характеризуется воздействием на работающих и объекты окружающей среды комплекса вредных факторов, к которым относятся как сами цветные металлы (медь, цинк, свинец, алюминий, олово, марганец, никель, хром, бериллий), так и вредные газы, образующиеся при нагревании и горении органических и маслянистых компонентов шихты и выделяющихся при плавке. В воздухе рабочей зоны обнаруживаются полициклические ароматические углеводороды, оксиды серы, фосфора, фтористый водород, угарный газ.

На Кольчугинском заводе цветных металлов, персонал которого находится под наблюдением клиницистов и гигиенистов в течение почти 30 лет, при сопоставлении отдельных нозологических форм в прошлые годы и в настоящее время устанавливаются принципиальные отличия, свидетельствующие об изменении структуры бронхолегочной патологии за счет как частоты встречаемости (в процентном соотношении), так и патоморфоза нозологических форм профзаболеваний, выявления особенностей течения известных ранее болезней, увеличения частоты их сочетания с общей патологией.

Решение экспертных и социальных вопросов в условиях перехода системы социальной защиты на страховые принципы обусловливает необходимость разработки и внедрения новых методологических подходов к оценке критериев профессиональной и производственно обусловленной патологии. Целью настоящего исследования явилось изучение этиопатогенетических особенностей формирования профессиональных, производственно обусловленных заболеваний у работающих в цветной металлургии,

а также определение критериев диагностики и разработка методов профилактики и реабилитации пациентов.

Материалы и методы

В ходе санитарно-гигиенических исследований, проведенных на Кольчугинском заводе цветных металлов, было выявлено преимущественное поступление в воздух рабочей зоны никеля, меди, цинка, являющихся основными компонентами сплавов. Использующиеся в качестве добавок свинец, бериллий, хром, марганец, олово, алюминий, железо присутствовали в значительно меньших количествах. Установлено ведущее место никеля в составе промышленного аэрозоля.

Анализ воздушной среды показал некоторые различия в интенсивности экспозиции с полиметаллическим аэрозолем у работающих в основных производственных цехах, а именно: в литейных цехах имелись пиковые превышения предельно допустимой концентрации (ПДК) до 10–20 раз в период выгрузки расплавленного металла при среднесменных концентрациях на уровне ПДК. В термических цехах отмечался постоянный невысокий уровень аэрозоля того же состава.

При изучении среднегодовых концентраций металлов в атмосферном воздухе г. Кольчугино выявлено повышенное содержание основных составляющих производственного полиметаллического аэрозоля за счет превышения ПДК никеля, меди, цинка и других металлов. На основании полученных данных можно говорить о формировании зоны экологического неблагополучия.

Данное производство характеризуется комбинированным и комплексным воздействием аэрозоля цветных металлов на работающих, что оказывает существенное влияние на структуру и частоту отдельных нозологических форм бронхолегочной патологии.

В настоящее время в связи с экономическим спадом и изменением структуры производства, снижением общего уровня жизни рабочих изменились пути поступления комплекса цветных металлов в организм: наряду с ингаляционным, промышленные аэрозоли попадают в организм и пероральным путем.

Всего в исследовании участвовали 972 человека. Большинство из них были мужчинами (81,3 %), женщины составили 18,7 %. Возраст рабочих варьировал от 18 до 62 лет и в среднем равнялся 42,24 ± 0,71 года.

Среди обследуемых были представители различных профессий: плавильщики, отжигальщики, нагревальщики, прокатчики, крановщики, сварщики, электрики и другие. В группу сравнения вошли служащие административно-хозяйственной части (АХЧ).

Для решения поставленных задач была предложена схема, включающая в себя как основополагающие клинико-функциональный, рентгено-морфологический комплексы, так и специально разработанные методы биохимических, иммунологических, генетических исследований, направленные на дифференциацию патогенетических различий основных форм заболеваний.

Профессиональный диагноз устанавливался на основании санитарно-гигиенических условий труда, данных анамнеза, положительных результатов аллерго-иммунологического тестирования с профессиональными аллергенами.

В структуре выявленной патологии бронхолегочной системы выделяются следующие нозологические формы: бронхиальная астма (БА), хронический бронхит (ХБ), экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА). Те же формы определялись и среди больных непрофессиональной легочной патологией.

Результаты и обсуждение

Данные по распределению данных нозологических форм в зависимости от профессии представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание высокая распространенность ХОБ у плавильщиков, подвергающихся воздействию интермиттирующих пиковых концентраций полиметаллического аэрозоля. Вместе с тем БА чаще болеют работники термических цехов (прокатчики, нагревальщики), работающие в условиях постоянного воздействия невысоких концентраций производственного аэрозоля того же состава. ЭАА наблюдался исключительно у рабочих термических цехов. При этом легочная патология чаще диагностировалась у мужчин, что может быть связано как с фактором курения, так и с преимущественной занятостью их в профессиях, где неблагоприятное влияние производственного аэрозоля на органы дыхания максимально (литейщики, нагревальщики, прокатчики).

При рентгенологическом исследовании выявлен большой процент регионарных изменений с формированием бронхоэктазий, спаечных процессов как

Таблица 1

Частота нозологических форм бронхолегочной патологии в зависимости от профессии

Профессия	Профессиональная легочная патология, %			Непрофессиональная легочная патология, %	
	ХБ	ПБА	ЭАА	ХОБ	БА
Плавильщик	25,0	4,3	–	24,0	2,0
Прокатчик	20,0	8,0	3,5	20,0	–
Слесарь	7,0	1,75	–	21,0	7,0
Крановщица	2,2	–	–	22,7	–
Служащие АХЧ	–	–	–	18,5	10

Примечание: ПБА – профессиональная бронхиальная астма, ХОБ – хронический обструктивный бронхит.

Таблица 2
Рентгенологические изменения у лиц разных профессий

Профессия	Диффузный пневмосклероз, %	Регионарный пневмосклероз, %	Бронхоэктазии, %	Плевральные спайки, %
Литейщики	16,2	65,0	32,0	31,0
Прокатчики, нагревальщики	26,8	53,0	28,0	22,0
Крановщицы	15,0	50,0	15,0	25,0
Слесари	23,0	72,0	15,0	42,0
Служащие АХЧ	14,2	48,0	1,8	31,0

следствия перенесенных пневмоний. Тенденция к поздней (запоздалой) диагностике воспалительных заболеваний легких характерна для всех обследованных больных, что, вероятно, связано с отсутствием должного внимания к возможности развития данной патологии и недостаточно эффективным лечением.

Выявленные воспалительно-деструктивные рентгенологические изменения (табл. 2) достаточно тесно коррелируют с биохимическими маркерами (белки острой фазы, показатели деструкции).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о все возрастающей роли инфекционного фактора в патоморфозе современных форм хронической бронхолегочной патологии в данном производстве.

Доказательством патоморфоза бронхолегочной системы у работающих на Кольчугинском заводе цветных металлов могут служить данные иммуноаллергологического обследования. Результаты иммунологического обследования свидетельствуют о наличии поливалентной сенсибилизации к основным металлам-аллергенам (никель, хром, марганец, бериллий) практически у всех высокостажированных рабочих при различных нозологических формах бронхолегочной патологии. Гиперчувствительность немедленного типа (специфические IgE-антитела к металлам) выявляется у 63 % больных БА и ХБ, несколько реже – при ЭАА (в 47 % случаев). Также отмечено повышение количества В-лимфоцитов – предшественников антителообразующих клеток – у всех обследованных. Эти данные объясняют выраженность бронхоспастического синдрома в патоморфозе бронхолегочной патологии у работающих в производстве цветных металлов.

Результаты изучения механизмов гиперчувствительности при бронхолегочных заболеваниях от воздействия цветных металлов свидетельствуют о значимости как атопических (IgE-зависимых) реакций, так и о клеточной сенсибилизации, выявляемой у 95 и 79 % человек соответственно. При этом тип аллергических реакций зависит от природы гаптена: так, сенсибилизация к хрому развивается у 90 % больных преимущественно по клеточному механизму (гиперчувствительность замедленного типа). В аллергических реакциях к никелю и марганцу задействована как гиперчувствительность как немедленного, так и замедленного типа. В то же время сенсибилизация к бериллию ограничивается только гуморальными механизмами при отсутствии клеточных.

Большую роль играют комплемент-зависимые реакции 3-го типа, выявляемые при всех формах профессиональной бронхолегочной патологии. Наряду с этим наиболее частое и выраженное повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при гиперчувствительном пневмоните свидетельствует об участии комплемент-зависимых реакций.

Одним из современных направлений исследований неиммунологических механизмов явилось изучение рецепторных и метаболических особенностей у больных с различными формами ПБА. Подобные исследования в области профпатологии проводились впервые.

Показано, что одной из характерных черт болезни является преобладание холинергической системы регуляции над адренэргической. Этот дисбаланс определяется на разных уровнях: на уровне рецепторов клеточных мембран, соотношения внутриклеточных посредников циклических нуклеотидов и метаболических систем, активируемых цАМФ и цГМФ-зависимыми механизмами. Именно под влиянием этих процессов легкость у больных БА возникают бронхоспастические реакции при действии полиметаллического аэрозоля.

Следует считать, однако, что в большинстве случаев обнаруживаемые изменения в соотношении компонентов системы циклических нуклеотидов являются вторичными по отношению к иммунологическим и лишь потенцируют проявление патохимической и патофизиологической фаз иммунных реакций. Однако в ряде случаев они являются ведущим звеном патогенеза, что позволяет выделить неиммунную ПБА (с первично-измененною реактивностью бронхов).

Особый вариант неиммунных механизмов проявляется в патогенезе ПБА с нарушением простагландинового обмена, обусловливающем тяжелое, быстро прогрессирующее течение болезни, раннее развитие осложнений. Вместе с тем при данной форме патологии выявлены изначальные нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы как на уровне центрального, так и на уровне периферического звеньев, что приводит к значительному ослаблению нейрогуморальной регуляции на уровне мембраны клетки. Следует учесть, что большинство металлов, входящих в состав аэрозоля, обладают мембранотоксическим действием.

Низкая резистентность к внешним неблагоприятным факторам (производственным гаптенам, а также к инфекции) и высокий уровень сенсибилизации можно объяснить не только внешней причиной (неблагоприятной промышленной экологической

Таблица 3

Уровень никеля и АТ к ДНК у рабочих, имеющих контакт с аэрозолем цветных металлов, в зависимости от стажа

Стаж работы	< 10 лет (n = 14)	10–19 лет (n = 17)	> 20 лет (n = 21)	Контроль (n = 10)
Никель	4,23 ± 2,94	26,75 ± 6,42$^{\#}$	32,97 ± 4,1$^{*, \#\#}$	12,45 ± 6,75
АТ к ДНК	10,42 ± 0,96	14,64 ± 1,33	26,4 ± 6,95$^{**, \#}$	9,8 ± 4,3

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Достоверность различий по сравнению с группой работающих < 10 лет: $^{\#}$ – $p < 0,05$; $^{\#\#}$ – $p < 0,01$.

средой) – большую роль играет работа на предприятии поколений и возможность генетических мутаций у рабочих молодого возраста. С этой позиции представляет интерес анализ количественного определения никеля в крови и степень повреждения ДНК в ответ на воздействие полиметаллического аэрозоля. С увеличением трудового стажа (> 20 лет) у обследованных лиц было выявлено достоверное увеличение концентрации никеля в сыворотке крови и уровень антител к ДНК (табл. 3).

Установлена зависимость токсического действия никеля на ДНК и его количественного содержания в крови от стажа работы в контакте с аэрозолем цветных металлов. Уровень никеля в крови и степень повреждения ДНК могут служить биомаркерами экспозиции и эффекта соответственно и использоваться для биологического мониторинга в производстве цветных металлов. Степень повреждения ДНК в ответ на воздействие никеля можно рассматривать в качестве биомаркера эффекта у работающей категории обследованных.

В ходе биохимических исследований были выявлены основные патогенетические механизмы, лежащие в основе патоморфоза бронхолегочной патологии при воздействии аэрозолей цветных металлов, которые дополнили представления о взаимосвязи профессионального и инфекционного факторов в патоморфозе профзаболеваний бронхолегочной системы. Участие в формировании патологии и значимость каждого из них определяется в зависимости от нозологической формы, воздействующего фактора, степени ассоциации с инфекцией. Ведущими из них являются активация перекисного окисления липидов, дисбаланс в системе "протеолиз-антипротеолиз", выраженность нарушений в которой возрастает с усилением влияния инфекционного фактора.

Впервые выявлены клинико-биохимические параллели между особенностями формирования и течением бронхолегочной патологии, вызванной воздействием аэрозоля цветных металлов, с преобладанием инфекционно-воспалительного, токсико-аллергического, воспалительно-деструктивного компонентов и биохимическим профилем организма. Полученные данные послужили основой для разработки клинико-биохимических критериев. Тяжелое, быстро прогрессирующее течение болезни с ранним развитием осложнений наблюдалось в группе пациентов с ПБА, ассоциированной с инфекционным фактором, что нашло отражение в изменениях биохимических показателей различной степени выраженности в виде увеличения маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка и α_1-ингибитора протеиназ, дисбаланса протеиназно-ингибиторной системы за счет повышения всех ее составляющих: α_1-ингибитора протеиназ, протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G), суммарного содержания протеиназ и индекса протеолиза, что свидетельствует о напряжении системы с последующим ее истощением и неблагоприятным исходом в итоге. Тяжесть течения заболевания в данной группе обусловлена сочетанным действием факторов инфекционно-воспалительной природы и производственной среды.

Группа пациентов с аллергической формой ПБА характеризуется среднетяжелым течением заболевания, имеющим тенденцию к обратному развитию или стойкой и длительной ремиссии при элиминации аллергена на начальных этапах формирования патологии. Выявлены следующие биохимические изменения: увеличение уровня индивидуальных белков (α_1-кислого гликопротеида, гаптоглобина и С-реактивного белка), состояние протеиназно-ингибиторной системы характеризуется увеличением эластолитической активности сыворотки на фоне нормального содержания α_1-ингибитора протеиназ либо его генетически обусловленного дефицита.

В группе больных с непрофессиональной бронхолегочной патологией четко прослеживается зависимость клинических проявлений болезни от выраженности биохимических показателей. Так, на фоне скудной клинической симптоматики в виде нестойких явлений бронхоспазма и легкой одышки в рентгенологической картине преобладают воспалительно-деструктивные процессы, обусловленные перенесенными острыми воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей. Вполне закономерным является повышение уровня биохимических маркеров деструкции – гаптоглобина и С-реактивного белка – на фоне состояния биологического баланса протеиназно-ингибиторной системы, что свидетельствуют о резерве компенсаторных возможностей организма и удовлетворительном прогнозе при своевременной элиминации аллергена. Установлена значимость генетической предрасположенности в развитии патологии респираторного тракта, особенно БА, при которой имеет место наибольшая частота гетерозиготных вариантов.

Заключение

Проведенные исследования позволили выявить патогенетические особенности формирования и клинического течения патологии бронхолегочной системы у работающих в цветной металлургии

и установить клинико-биохимические критерии ранней диагностики для лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

К основным факторам, определяющим патоморфоз указанных нозологических форм следует отнести:

1) изменившиеся условия труда (снижение действующих концентраций химических веществ в воздухе рабочей зоны);
2) изменение состава промышленного аэрозоля;
3) различный характер воздействия производственных факторов (комбинированный, комплексный, сочетанный);
4) изменение токсикокинетики металлов в организме с учетом их физиологического антагонизма и синергизма;
5) низкую резистентность к внешним неблагоприятным факторам (производственным гаптенам и инфекции) вследствие генетических изменений у работающих;
6) влияние социальных факторов (вредных привычек и низкого уровня жизни).

В ходе ретроспективного анализа заболеваемости у работающих в металлургических цехах выявлено специфическое взаимовлияние профессиональной и непрофессиональной бронхолегочной патологии. Данный факт можно объяснить наиболее существенной и значимой ролью инфекционно-воспалительного фактора в патогенезе непрофессиональной бронхолегочной патологии.

Таким образом, детальный анализ особенностей клинического течения заболевания, патогенетических механизмов, генетических и биохимических изменений у обследуемых рабочих производства цветной металлургии позволяют выделить, наряду с категорией профессиональных, группу производственно обусловленных заболеваний.

Полученные результаты изучения клинико-биохимических особенностей развития и течения непрофессиональной и профессиональной бронхолегочной патологии, сформировавшейся под воздействием аэрозоля цветных металлов, могут служить критериями индивидуального риска развития заболевания, маркерами воспалительных и деструктивных процессов в легочной ткани и стать основой для разработки профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.

Литература

1. *Алешина О.Е., Ожиганова В.Н., Иванова Л.А., Стасенкова Т.Ю.* Особенности заболеваний органов дыхания при производстве и обработке сплавов цветных металлов. Медицина труда и пром. экол. 1999; 5: 36–38.
2. *Артамонова В.Г.* Актуальные проблемы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний. Медицина труда и пром. экол. 1996; 5: 4–6.
3. *Артюнина Г.П, Рочева И.И., Лештаева Н.Р., Михалева В.С., Лазарева Н.В.* Заболевания респираторной системы у работающих в производстве никеля, кобальта, меди. Медицина труда и пром. экол. 1998; 11: 32–36.
4. *Палеев Н.Р.* (ред.). Болезни органов дыхания: Руководство по внутренним болезням. М.: Медицина; 2000.
5. *Васильева О.С.* Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика. Пульмонология 2005; 5: 61–68.
6. *Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г, Петрова М.А. и др.* Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. Генетика 2001; 37 (1): 107–111.
7. *Казимов М.А., Рощин А.В.* Основные закономерности комбинированного действия металлов и их значение в гигиене. Гигиена труда и профзаболевания 1992; 1: 3–7.
8. *Кузьмина Л.П.* Биохимические и генетические показатели индивидуальной чувствительности организма к воздействию промышленных аэрозолей: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1998.
9. *Кузьмина Л.П.* Биохимические аспекты индивидуальной чувствительности к производственным и экологическим факторам. Врач 2001; 5: 14–17.
10. *Мельникова О.В.* Клинико-биохимическая характеристика хронического воспаления при профессиональном бронхите. Медицина труда и пром. экол. 2003; 2: 35–39.
11. *Ожиганова В.Н.* Разработка медико-профилактических мероприятий по предупреждению общих и профессиональных заболеваний (отчет по теме). М.; 2001.
12. *Bleecker E.R., Postma D.S., Meyers D.A.* Genetic susceptibility to asthma in a changing environment. Nature 1996; 383 (6597): 247–250.
13. *Busse W.W.* The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: S77–S79.
14. *Koppelman G.H., Los H., Postma D.S.* Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. Eur. Respir. J. 1999; 13 (1): 2–4.
15. *Pain M.C.F.* Causes of chronic airway disease. Chest 1999; 115: 4–5.
16. *Vermier P.* Differential diagnosis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Anticholinergic inobstructive airways disease. New York; 1993. 48–60.

Поступила 14.04.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК [616.233 + 616.24]-057-091

Н.Д.Сорока[1], С.П.Гомозова[1], И.В.Ильина[2], Е.А.Кречмар[2], Е.А.Антонова[1], Т.Г.Власова[3], С.М.Бердышева[4], О.М.Киселева[5]

Эффективность и безопасность клинического применения сухого экстракта листьев плюща в лечении заболеваний органов дыхания у детей

1 – Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург;
2 – детская городская больница № 19 им. К.А.Раухфуса, Санкт-Петербург;
3 – детская городская поликлиника № 12, Санкт-Петербург;
4 – детская городская поликлиника № 24, Санкт-Петербург;
5 – детская городская поликлиника № 3, Санкт-Петербург

N.D.Soroka, S.P.Gomozova, I.V.Ilyina, E.A.Krechmar, E.A.Antonova, T.G.Vlasova, S.M.Berdysheva, O.M.Kiseleva

Efficacy and safety of dry extract of ivy leaves in therapy of respiratory diseases in children

Summary

Data of morbidity of respiratory diseases in children at Sankt-Petersburg are given in the article. The authors described significance and current features of respiratory diseases in children, showed a role of mucostasis in poor course and importance of mucoactive therapy in community-acquired and in-hospital respiratory pathologies. Results of post-marketing clinical trial of mucoactive efficacy of Prospan in 180 children of 6 months to 17 years of age with wide-spread respiratory diseases have been presented in the article. High mucolytic and bronchodilating activity and good safety profile of Prospan, which is dry extract of ivy leaves, have been demonstrated. No interaction was noted between Prospan and other medications used in the treatment of respiratory diseases in children. Therapy with dry extract of ivy leaves was safe in children with most prevalent co-existing pathology including early age children.

Резюме

В статье представлены данные о распространенности болезней органов дыхания (БОД) среди детей Санкт-Петербурга, определены значение и особенности современного течения БОД у детей. Показана роль мукостаза в неблагоприятном течении бронхолегочных заболеваний, обоснована необходимость мукоактивной терапии и целесообразность ее применения в амбулаторной и госпитальной терапии. Представлены данные постмаркетингового клинического исследования мукоактивной эффективности препарата Проспан (сухого экстракта листьев плюща – СЭЛП) в лечении наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы у 180 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Подтверждена высокая муколитическая и бронходилатационная эффективность препарата при высоком профиле безопасности. Не выявлено взаимодействие с другими лекарственными средствами, применяемыми в комплексной терапии БОД у детей. Отмечена безопасность применения СЭЛП в лечении детей с наиболее распространенной сопутствующей педиатрической патологией, в том числе и в раннем возрасте.

В структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания (БОД) в детском возрасте составляют ведущую группу и являются одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью. Данные большинства крупных медицинских педиатрических центров Санкт Петербурга свидетельствуют о существенном росте в последние годы количества больных детей с длительными сроками разрешения бронхолегочных процессов. Так, по материалам медицинской статистики, доля таких пациентов составляет более 40 %.

Актуальность и медицинское значение неблагоприятно протекающих БОД у детей очевидны, поскольку именно длительные бронхолегочные процессы без полного клинико-рентгенологического и морфологического завершения могут быть источником формирования хронических форм заболеваний. Доказано, что распространенность хронической патологии у детей с затяжными и рецидивирующими БОД достаточно высока и составляет, по данным статистических исследований, 190–230 на 1 000 человек [1]. Затяжные БОД ложатся экономическим бременем как непосредственно на семью больного ребенка, так и на общество целом. Отечественные эксперты подсчитали, что в Российской Федерации средние затраты только на лечебный процесс неблагоприятно протекающих БОД оцениваются в сумму, эквивалентную 1,6 млрд долларов США, а диагностический поиск, диспансерное наблюдение пациентов этой группы требуют дополнительного, несравненно более значительного увеличения экономических затрат. Если ущерб государства от одного случая респираторного заболевания составляет 100–150 долларов США (от 3 000 до 5 000 р.), то ущерб обострения или рецидива болезни только за счет стоимости исключительно базового набора медикаментов увеличивается в среднем на 15–100 долларов (450–3 000 р.). Таким образом, каждый неблагоприятно протекающий эпизод или рецидив бронхолегочного заболевания не только повышает риск осложнений и ухудшает исход, но и увеличивает прямые и непрямые затраты на лечение [2].

Среди основных, непосредственных причин неблагоприятного течения БОД у детей отметим:

- ухудшение уровня здоровья детского населения с увеличением в популяции числа детей с дефектами факторов защиты. Это убедительно показали данные диспансеризации детского населения РФ, проведенной в 2002 году. Было выявлено, что большинство детей, проживающих в РФ, относятся ко II группе здоровья, т. е. имеют некоторые функциональные и морфологические нарушения организма, отклонения в физическом развитии [3];
- наличие у большинства пациентов различных фоновых заболеваний и коморбидных состояний;
- рост резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам, традиционно используемым в педиатрии (особенно к пенициллинам, макролидам, цефалоспоринам I поколения);
- нарушение бронхиальной проходимости (согласно данным медицинской статистики Санкт-Петербурга, это патологическое состояние характерно для 30–40 % детей, страдающих БОД).

Анализируя особенности современного клинического течения БОД у детей, следует отметить, что для большинства заболеваний характерен нетяжелый, но вялотекущий воспалительный процесс, протекающий с нарушением бронхиальной проходимости вследствие избыточной продукции, изменения реологических параметров, нарушения эвакуации бронхиального секрета. Расстройство бронхиальной секреции на фоне любого заболевания чревато формированием мукостаза – патологического состояния, связанного со скоплением секрета в дыхательных путях из-за нарушения его адекватной эвакуации из бронхиального дерева. Нередко именно мукостаз является основной причиной неблагоприятного течения бронхолегочного процесса (затяжного, обструктивного, осложненного).

Клиническими признаками мукостаза могут служить: продолжительный малопродуктивный кашель, наличие густой, трудно отделяемой мокроты, стойкие аускультативные изменения в легких в виде неравномерного проведения дыхания в различные отделы легких и длительных, различной степени звучности средних влажных или сухих хрипов.

Частота наиболее характерных клинических симптомов, возникающих при затяжных формах БОД с явлениям мукостаза, по данным Детского городского пульмонологического центра (ДГПЦ) Санкт-Петербурга, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Частота наиболее характерных клинических симптомов затяжных форм БОД с явлениями мукостаза (по данным ДГПЦ)

Клинические симптомы	Количество больных (n = 120), %
Кашель	58
Мокрота	37
Физикальная симптоматика	56
Бронхообструктивный синдром	28
Наличие всех симптомов	19

Лечение бронхолегочных заболеваний, протекающих с явлениями мукостаза и нарушением бронхиальной проходимости, не противоречит общим принципам лечения БОД и складывается из этиотропной (антибактериальной или противовоспалительной), патогенетической и симптоматической терапии. Однако именно при затяжных вариантах БОД ведущее значение в лечении может иметь патогенетическая терапия, направленная на узловые моменты патологического процесса, с которыми непосредственно связано неблагоприятное течение заболевания. К патогенетически оправданным видам лечения практически при всех формах БОД у детей, прежде всего, принято относить мукоактивную терапию. Современная мукоактивная терапия включает большую палитру лекарственных препаратов с самыми разными механизмами лечебного воздействия.

С учетом ведущего фармакологического эффекта все мукоактивные препараты принято делить на определенные фармакологические группы [4]:

- препараты резорбтивного действия или регидранты секрета дыхательных путей, основным фармакологическим эффектом которых является регидратация бронхиального секрета за счет увеличения транссудации плазмы;
- муколитики (секретолитики), непосредственно влияющие на реологические параметры мокроты;
- мукорегуляторы, регулирующие продукцию секрета и его реологические свойства;
- мукокинетики – отхаркивающие, или секретомоторные, препараты.

Мукокинетики можно отнести к наиболее востребованной в педиатрии группе лекарств, традиционно используемых при БОД как в виде монотерапии, так и в комбинированном лечении.

В группу отхаркивающих средств входят главным образом препараты растительного происхождения, заготовленные, очищенные и тестированные в промышленных условиях и исстари используемые в отечественной врачебной практике. Действующим началом таких препаратов являются главным образом содержащиеся в них алкалоиды и сапонины, раздражающие рецепторы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с рефлекторной стимуляцией блуждающего нерва. Возникающий при этом гастробронхиальный рефлекс усиливает секрецию бронхиальных желез, стимулирует перистальтические сокращения бронхов и бронхиол, увеличивает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, а, следовательно, повышает экспекторацию мокроты [5]. Клинический эффект мукокинетиков обусловлен снижением вязкости мокроты, повышением эффективности работы мукоцилиарного транспорта, оптимизацией продвижения секрета из дистальных отделов в проксимальные, облегчением его выделения из дыхательных путей.

В последние годы в нашей стране зарегистрирован и входит в клиническую практику мукоактивный препарат листьев плюща – *Hedera helix*. Для его производства используется растительное сырье с высоким содержанием сапонинов и α-гедерина. Препарат

является официальным в ряде стран и с успехом многие годы применяется в Германии и Франции как эффективное отхаркивающее средство с мукокинетическим, муколитическим и спазмолитическим эффектом. Клинические исследования, токсикологические испытания и ретроспективный анализ использования сухого экстракта листьев плюща (СЭЛП) у 52 478 детей, включая детей первых лет жизни, проведенные в Германии, доказали эффективность, минимальное количество (сравнимое с плацебо) нежелательных эффектов, хорошую переносимость в рамках рациональной фитотерапии, а также значительное улучшение наиболее важных параметров функции легких, измеренных с помощью спирометрии и бодиплетизмографии [6].

По механизму действия СЭЛП можно отнести к препаратам комплексного фармакологического эффекта. Обладая классическим мукокинетическим и секретолитическим действием, препарат демонстрирует уникальный бронхоспазмолитический эффект за счет специфического вещества α-гедерина, образующегося из сапонинов плюща. Воздействие α-гедерина оптимизирует рециркуляцию β_2-адренорецепторов на поверхность эпителиальных клеток бронхов, увеличивает количество активных β_2-адренорецепторов и усиливает их чувствительность к адреномиметикам, что крайне важно в лечении обструктивных вариантов БОД [7].

С целью оценки клинической эффективности и безопасности применения СЭЛП в комплексном лечении наиболее распространенных воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей, в том числе и обструктивных вариантов БОД, проведено открытое многоцентровое, постмаркетинговое исследование на базе специализированного пульмонологического отделения детской городской больницы № 19 им. К.А.Раухфуса (главный врач – *М.А.Зеленкевич*), детского городского диагностического центра и ряда детских городских поликлиник Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 183 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет (102 мальчика и 81 девочка) с клиническими проявлениями воспалительного заболевания респираторного тракта, которые наблюдались и лечились в зимне-весенний период 2007 г. в лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга (в амбулаторных условиях – 89 %, в стационарных – 11 %). По возрастному составу подавляющее большинство больных (44,3 %) были детьми младшего возраста – первых 5 лет жизни, т. е. относились к наиболее подверженной респираторным заболеваниям возрастной группа. Возрастной состав пациентов представлен в табл. 2.

Из исследования были исключены:

- пациенты, страдающие хроническими, генетически детерминированными, врожденными и системными заболеваниями органов дыхания;
- дети, имеющие фоновую патологию, сопровождающуюся тяжелыми функциональными расстройствами (сахарный диабет, заболевания сердца, печени, почек и других органов);
- дети со средне-тяжелой, тяжелой, плохо контролируемой бронхиальной астмой (БА);
- больные с признаками сенсибилизации к препаратам растительного происхождения в анамнезе.

Таблица 2

Возрастной состав детей – участников исследования

Возрастная группа	Количество пациентов, *n* (%)
До 1 года	8 (4,4)
1–5 лет	73 (39,9)
6–10 лет	51 (27,9)
≥ 11 лет	51 (27,8)

Диагноз респираторного заболевания у всех пациентов был документирован на основании типичных клинических проявлений, характерных изменений лабораторных показателей, а при необходимости – подтвержден рентгенологически. Перечень клинических диагнозов пациентов, включенных в исследование, представлен в табл. 3.

Клинический диагноз был установлен в первые дни болезни у 95,6 % пациентов, в более поздние сроки – у 4,4 % детей, обратившихся за медицинской помощью. Следует отметить определяющую роль вирусной инфекции как ведущего этиологического фактора респираторных заболеваний. В наших наблюдениях < 60 % пациентов имели клинические проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с первых дней заболевания (больные с острым ларинготрахеитом, острым трахеобронхитом, острым бронхитом). Нередко эти симптомы дополнялись ринитом или фарингитом (42 %). Анализ медицинской документации показал, что с вирусной инфекцией был связан и дебют большинства обструктивных вариантов бронхитов, пневмоний, обострений БА.

Более 50 % детей имели неблагоприятный преморбидный фон: отягощенную наследственность (преимущественно по аллергическим заболеваниям, эндокринной и сердечно-сосудистой патологии – 42 %) или сопутствующие заболевания и патологические состояния (53,6 %). Из фоновых состояний следует отметить, прежде всего, высокую частоту заболеваний аллергической природы: атопический дерматит и аллергический ринит, которые встречались у 31,7 % пациентов. Как часто и длительно бо-

Таблица 3

Клинические диагнозы пациентов

Диагноз	Количество пациентов, *n* (%)
Острый ларинготрахеит	6 (3,3)
Острый тахеобронхит	73 (39,9)
Острый бронхит	58 (31,7)
Острый обструктивный бронхит	26 (14,2)
Очагово-сливная бронхопневмония	9 (4,9)
БА	11 (6,0)
Всего	183 (100)

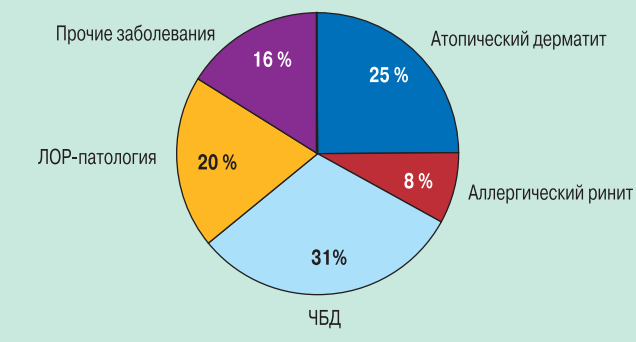


Рис. 1. Характеристика преморбидного фона пациентов

леющие наблюдались 31,6 % детей. Характеристика преморбидного фона представлена на рис. 1.

Все пациенты с момента диагностики заболевания получали комплексное лечение, соответствующее его нозологической форме, с учетом особенностей течения, а также сопутствующей фоновой патологии. Наиболее часто назначались антибактериальные препараты (аминопенициллины, защищенные формы пенициллинов, макролиды, цефалоспорины I поколения), противовоспалительные препараты (фенспирид), антигистаминные препараты (лоратадин, цетиризин), ингаляционные симптоматические средства.

Следует отметить, что ведущими клиническими симптомами бронхолегочных заболеваний практически у всех детей были кашель (93,4 %), экспекторация мокроты (20,8 %) и наличие хрипов в легких (31,2 %). При этом 20,2 % пациентов с острым обструктивным бронхитом и БА имели синдром бронхиальной обструкции (СБО), а 4,9 % детей с очагово-сливной бронхопневмонией – умеренные проявления интоксикации и дыхательной недостаточности.

Для оценки степени выраженности ведущих симптомов до начала лечения сиропом из СЭЛП использовалась балльная система. Характеристика степени выраженности основных симптомов бронхолегочных заболеваний до начала лечения сиропом из СЭЛП представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Среди клинических характеристик бронхолегочных заболеваний участников исследования можно отметить следующие особенности (рис. 2): кашель был ведущим симптомом заболевания (93,4 %) и отсутствовал лишь у 6,6 % детей; по клинической характеристике преобладали пациенты с сухим навязчивым непродуктивным кашлем (66,7 %), сопровождающимся явлениями дискринии с пол-

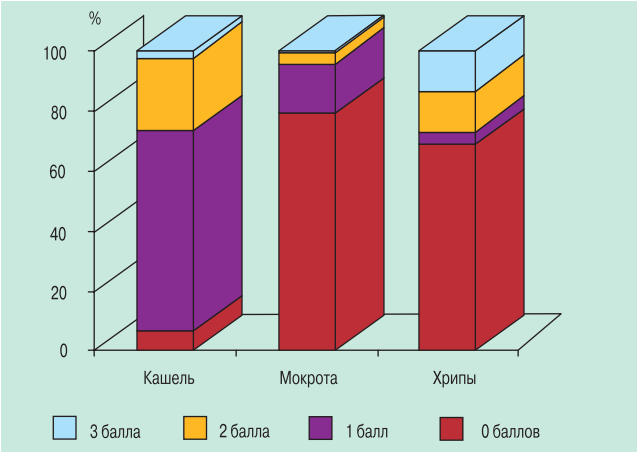


Рис. 2. Характеристика степени выраженности основных симптомов бронхолегочных заболеваний до начала лечения сухим экстрактом листьев плюща

Примечание. Кашель: 0 баллов – отсутствует; 1 балл – сухой; 2 балла – умеренно влажный; 3 балла – влажный. Мокрота: 0 – отсутствует; 1 балл – скудная, сложно откашливаемая; 2 балла – умеренное количество; 3 балла – жидкая в значительном количестве. Хрипы: 0 – отсутствуют; 1 балл – сухие; 2 балла – смешанные; 3 балла – влажные.

ным отсутствием экспекторации мокроты (79,2 %) или экспекторацией скудного трудно отделяемого секрета (16,4 %), с отсутствием хрипов (68,8 %) или смешанными хрипами в легких (13,7 %).

Сироп из СЭЛП назначался в составе комплексной терапии бронхолегочного заболевания в виде муколитического монопрепарата в форме сиропа от кашля в следующих дозах: грудным детям (0-1 год) – по $^1/_2$ чайной ложки 2 раза в день; детям 1–6 лет – по $^1/_2$ чайной ложки 3 раза в день; детям школьного возраста и подросткам – по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Начало лечения препаратом зависело от продолжительности заболевания к моменту обращения за медицинской помощью. Так, 95 % пациентов сироп из СЭЛП был назначен в первые 3 дня болезни, в 4,4 % случаев – в более поздние сроки.

Основными показанием к его применению были:

- нарушение экспекторации мокроты (повышенная вязкость секрета, затруднения при откашливании мокроты);
- клинические признаки мукостаза;
- наличие синдрома бронхиальной обструкции в сочетании с явлениями дискринии.

Продолжительность приема препарата определялась характером заболевания, выраженностью и стойкостью явлений дискринии и обструктивного состояния и составила в среднем 7–10 дней.

Таблица 4

Характеристика степени выраженности основных симптомов бронхолегочных заболеваний до начала лечения

Симптом заболевания	Степень выраженности, *n* (%)			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Кашель	12 (6,6)	122 (66,7)	45 (24,6)	4 (2,1)
Мокрота	145 (79,2)	30 (16,4)	7 (3,9)	1 (0,5)
Хрипы	126 (68,8)	8 (4,4)	25 (13,7)	24 (13,1)

Примечание. Кашель: 0 – отсутствует; 1 балл – сухой; 2 балла – умеренно влажный; 3 балла – влажный. Мокрота: 0 – отсутствует; 1 балл – скудная, сложно откашливаемая; 2 балла – умеренное количество; 3 балла – жидкая в значительном количестве. Хрипы: 0 – отсутствуют; 1 балл – сухие; 2 балла – смешанные; 3 балла – влажные.

Результаты и обсуждение

Эффективность сиропа из СЭЛП оценивалась по единому протоколу согласно обратной динамике основных клинических проявлений заболеваний – кашля, экспекторации мокроты, аускультативной картины, симптомов бронхиальной обструкции – до лечения препаратом, на 3-й и 7-й день от начала терапии.

В ходе исследования оценивались мукоактивные, бронхолитические возможности СЭЛП, особенности его лекарственного взаимодействия с препаратами, традиционно используемыми для лечения большинства бронхолегочных заболеваний в детском возрасте, возможность применения у детей с аллергическими заболеваниями и, прежде всего, с БА.

Динамика кашля на фоне терапии препаратом из СЭЛП характеризовалась его нарастанием к 3-му дню лечения и резким снижению к 7-му дню терапии. Так до назначения препарата кашель зарегистрирован у 93,4 % детей, к 3-му дню – у всех пациентов (100 %), а к 7-му сохранялся лишь у 35,5 % больных, практически полностью исчезая к 10–12 дню приема препарата. Динамика кашля на фоне лечения препаратом из СЭЛП представлена на рис. 3. Изменения выраженности кашлевого рефлекса на фоне лечения были связаны с изменением реалогических параметров мокроты.

Уже к 3-му дню лечения большинство пациентов отметили значительное смягчение кашля, уменьшение его интенсивности, исчезновение сопутствующих кашлю симптомов, таких как тяжесть и болезненность за грудиной, преходящие боли в животе во время кашля, неприятные ощущения при дыхании. Параллельно со сроками лечения менялся и характер кашля от преобладания сухого неэффективного кашля в дебюте лечения (66,7 %) до продуктивного влажного к 3-му дню (96,7 % пациентов, из них умеренно влажный кашель – у 46,9 %; выраженно влажный – у 49,8 %). К 7-му дню лечения редкий кашель сохранялся лишь у 35,5 % и носил исключительно продуктивный характер.

Наиболее манифестными на фоне лечения были изменения со стороны экспекторации мокроты. Если исходно она полностью отсутствовала у 79,2 % детей при наличии сухого навязчивого кашля, а 16,9 % пациентов отмечали сложность при откашливании скудной, вязкой мокроты, то уже к 3-му дню терапии зарегистрировано существенное нарастание числа пациентов (до 95,1 %), у которых мокрота свободно отделялась: 51,9 % детей откашливали ее в умеренном, а 43,2 % – в значительном количестве. Затруднений в экспекторации мокроты не испытывал ни один пациент. К 7-му дню лечения, параллельно с постепенным прекращением кашля, существенно уменьшилось количество пациентов, откашливающих мокроту (до 38 %), причем зарегистрировано снижение объема мокроты до скудного количества у 14,8 % больных, а 23,5 % детей со склонностью к затяжному течению заболеваний продолжали свободно ее откашливать. Динамика изменений мокроты на фоне лечения представлена на рис. 4.

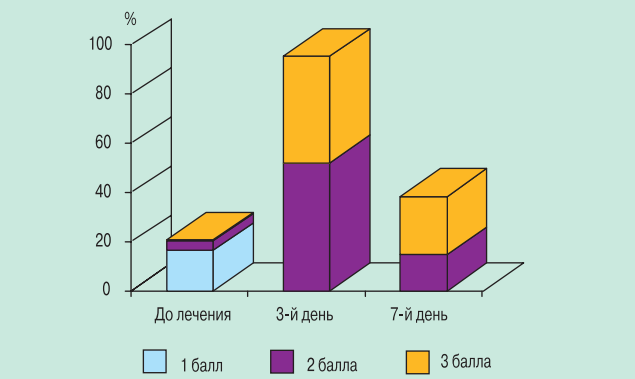


Рис. 4. Динамика количества мокроты на фоне лечения
Примечание. Мокрота: 1 балл – скудная, сложно откашливаемая; 2 балла – умеренное количество; 3 балла – жидкая в значительном количестве.

Динамика аускультативных изменений зависела от клинического варианта заболевания. До лечения преимущественно сухие и смешанные хрипы в легких выслушивались у 43,7 % пациентов. По мере лечения зарегистрировано постепенное уменьшением числа больных с хрипами и изменение характера хрипов в сторону влажных. Так, к 7-му дню лечения хрипы выслушивались только у 10,4 % больных, из них у 8,2 % – влажные. Динамика хрипов на фоне лечения представлена на рис. 5.

Следует отметить очень быструю обратную динамику синдрома бронхиальной обструкции как у пациентов с БА, так и у больных обструктивным бронхи-

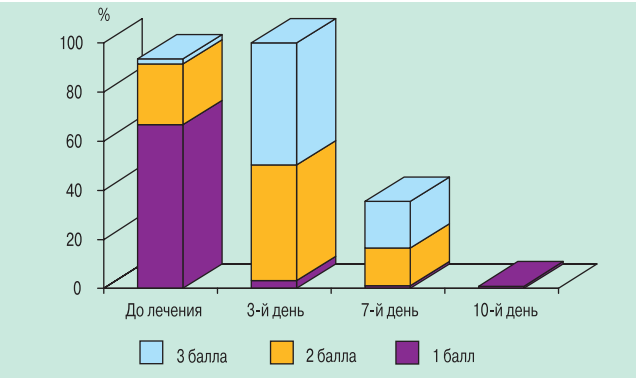


Рис. 3. Динамика кашля на фоне лечения
Примечание. Кашель: 1 балл – сухой; 2 балла – умеренно влажный; 3 балла – влажный.

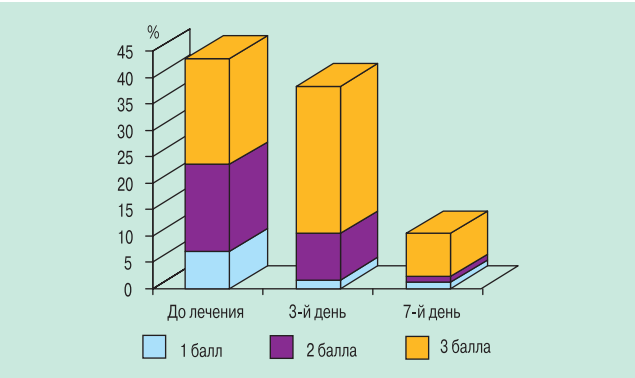


Рис. 5. Динамика хрипов на фоне лечения
Примечание. Хрипы: 1 балл – сухие; 2 балла – смешанные; 3 балла – влажные.

РЕКОМЕНДОВАН С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ ДЕТЯМ

...НАТУРАЛЬНЫЙ И ОЧЕНЬ ВКУСНЫЙ СИРОП ОТ КАШЛЯ...

Наиболее часто рекомендуемый в Германии препарат для детей.

Обладает секретолитическим, бронхолитическим и отхаркивающим действием.

Производитель: Engelhard Arzneimittel GmbH&Co. KG, Германия
Дистрибьютор: ЗАО «Европлант» • www.europlant.ru • www.prospan.ru
Лиц. №19/000762 от 20.01.04, РУ капли П №011382/02-1999 от 10.11.2004, РУ сироп П №011382/01-1999 от 07.09.2004

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

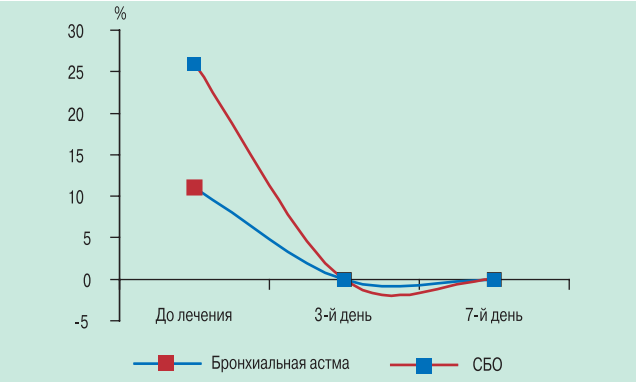


Рис. 6. Динамика СБО на фоне лечения

том. Динамика синдрома бронхиальной обструкции на фоне лечения препаратом представлена на рис. 6.

Уже к 3-му дню лечения зарегистрировано полное разрешение СБО, что связано как с выраженным мукоактивным действием препарата (муколитическим, мукокинетическим), так и непосредственно с прямым бронхолитическим эффектом. Хороший бронходилатационный эффект препарата подтверждается и данными исследования ФВД у больных с бронхиальной обструкцией (табл. 5).

Мы не отметили побочных явлений, связанных непосредственно с приемом препарата. Не выявлено также отрицательных лекарственных взаимодействий между сиропом из СЭЛП и лекарственными препаратами, использованными для комплексного лечения бронхолегочных заболеваний. Отмечено хорошее сочетание с антибиотиками, ингаляционными кортикостероидами, антигистаминными, иммунотропными, противовоспалительными и прочими лекарственными средствами.

Несмотря на растительное происхождение, препарат хорошо переносится пациентами с проявлениями атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной обструкции и БА, а также детьми раннего возраста (до 1 года). Лечебный эффект был оценен как отличный у 60 % пациентов, как хороший у 38 % и как удовлетворительный только у 2 % часто и длительно болеющих детей с затяжным течением бронхолегочных процессов. Отсутствие эффекта не зарегистрировано ни в одном случае.

Таблица 5
Показатели ФВД у детей с явлениями бронхиальной обструкции в процессе лечения, %$_{долж.}$

Показатель	До лечения	После лечения
ЖЕЛ	78,36 ± 6,65	79,08 ± 4,60
ФЖЕЛ	85,8 ± 12,31	96,8 ± 22,77
$ОФВ_1$	80,1 ± 14,84	84,26 ± 20,34
ПСВ	104,9 ± 25,88	109,8 ± 27,72
$МОС_{25}$	74,75 ± 28,78	85,25 ± 25,01
$МОС_{50}$	62,35 ± 24,11	85,2 ± 25,03
$МОС_{75}$	46,7 ± 28,14	59,2 ± 18,81
Индекс Тиффно	41,55 ± 3,18	45,85 ± 7,57

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая объемная скорость; $МОС_{25, 50, 75}$ – мгновенная объемная скорость при выдохе 25, 50, 75 % жизненной емкости легких.

Проведенное анкетирование пациентов и их родителей выявило удовлетворенность лечебным эффектом, органолептическими свойствами (цветом, вкусом, запахом) лекарства, удобством его дозирования и применения.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного открытого, многоцентрового, постмаркетингового исследования препарата Проспан® (*Engelhard Arzneimittel*, Германия) в комплексном лечении наиболее распространенных воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей, в том числе и обструктивных вариантов БОД, позволяют сделать следующие выводы. Сироп из СЭЛП является эффективным мукоактивным препаратом растительного происхождения для лечения наиболее распространенных заболеваний органов дыхания у детей с выраженным секретолитическим и мукокинетическим эффектом. Препарат обладает выраженным бронхолитическим действием и может использоваться при обструктивных вариантах БОД у детей, включая детей раннего возраста, вне зависимости от природы БОС. Он эффективен в лечении БА у пациентов без признаков пыльцевой сенсибилизации, сенсибилизации к препаратам растительного происхождения, в постприступном периоде заболевания и при присоединении ОРИ. Препарат не имеет выраженных лекарственных взаимодействий, хорошо сочетается с наиболее часто используемыми в лечении БОД лекарственными препаратами и может применяться в комплексном лечении БОД у детей. Данное лекарственное средство имеет хороший профиль безопасности.

Литература

1. Научно-практическая программа Союза педиатров России "Часто болеющие дети: современные подходы к лечению и реабилитации". М.; 2005.
2. *Шахинина И.Л.* Грипп и острые респираторные заболевания – приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. В кн.: Информ. сборник. М.; 1998. 10–17.
3. *Тенне Н.А.* Курение табака у детей и подростков: влияние на состояние здоровья и профилактика. Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2007; 3: 15–18.
4. *Сорока Н.Д.* Бронхиты у детей: Пособие для врачей. СПб.; 2006.
5. *Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др.* Мукоактивная терапия. М.: Изд. дом "Атмосфера"; М.: 2006.
6. *Hecker M., Runkel F., Völp A.* Treatment of chronic bronchitis with ivy leaf special extract – multicentre post-marketing surveillance study in 1350 patients. Fortschr. Komplementärmed. Klass Naturheilk. 2002; 9: 77–84.
7. *Mansfeld H.J., Hohre H., Repges R., Dethlefsen U.* Therapie des asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. Münch. Med. Wschr. 1998; 140 (3): 26–30.

Поступила 04.05.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 615.322.035:616.24-053.2

Б.Т.Величковский

Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли

Российский государственный медицинский университет, Москва

B.T.Velichkovsky

Pathogenic classification of occupational respiratory diseases caused by exposure of fibrogenic dust

История вопроса

Впервые классификация заболевания, возникающего под воздействием фиброгенной пыли, была принята в 1930 г. на 1-й Международной конференции по силикозу. В ней на основании рентгенологических изменений в легких и степени нарушения функции дыхания были выделены 3 стадии развития этого заболевания. В 1958 г. Международная организация труда (МОТ) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представили Международную классификацию стойких рентгеновских затемнений в легочных полях, вызываемых вдыханием минеральных пылей (*International classification of persistent radiological opacities in the inhalation of mineral dusts*). С тех пор она несколько раз дополнялась и пересматривалась, последний раз в 1980 году. Каждая новая редакция классификации содержала изменения, основанные на международном опыте использования ее предыдущей версии. Но принцип построения классификации оставался неизменным, основываясь на характеристике обзорных передних рентгеновских снимков грудной клетки. Классификация не определяет патологии пациента, не принимает во внимание его работоспособность и не фиксирует стадию заболевания, при которой должны выплачиваться компенсации. Все эти вопросы должны решаться национальными законодательствами с учетом местных особенностей. Классификация МОД / ВОЗ предназначена для унификации клинико-рентгенологических и эпидемиологических исследований. Условием ее применения является использование набора из 22 стандартных рентгеновских снимков, поставляемого МОД.

Кроме классификации МОД / ВОЗ, пневмокониозы выделены в Международной классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ). В последнем по времени 10-м пересмотре МКБ (1992 г.) в ней значатся 4 вида пневмокониозов, а также пневмокониоз, осложненный туберкулезом:

- J160 – пневмокониоз угольщиков (антракосиликоз, антракоз, легкое угольщика);
- J161 – пневмокониоз, вызванный асбестом (асбестоз);
- J162 – пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей кремний (силикоз, талькоз);
- J163 – пневмокониоз, вызванный другой неорганической пылью (алюминоз, бокситовый фиброз, бериллиоз, графитовый фиброз, сидероз, станиоз);
- J165 – пневмокониоз, связанный с туберкулезом, классифицированным в рубриках A15-A16.

В СССР классификации пневмокониозов были приняты в 1958 г. и 1976 г. [1, 2]. Они основывались главным образом на этиологическом принципе. В классификации 1976 г. в зависимости от вида вдыхаемой пыли выделялось 6 групп пневмокониозов:

1) силикоз – от пыли кремнезема;
2) силикатозы – от пыли многочисленных разновидностей силикатов;
3) карбокониозы – от углеродсодержащей пыли;
4) металлокониозы – от любых видов металлической пыли;
5) пневмокониозы от органической пыли;
6) пневмокониозы от смешанных видов пыли.

При этом в некоторые группы пневмокониозов оказались включенными заболевания, неоднородные по характеру развития патологического процесса. Например, к металлокониозам был отнесен бериллиоз – гиперчувствительный пневмонит, отличающийся тяжелым течением, и пневмокониозы от рентгеноконтрастных видов пыли (сидероз, баритоз и др.), которые, напротив, характеризуются благоприятным течением. В итоге эти классификации в большей мере оказались полезными для гигиенистов, чем для клинических врачей.

Как результат естественного противодействия клиницистов, в 1996 г. в РФ была принята новая классификация пневмокониозов, в основу которой положен не состав вдыхаемой пыли, а эффект ее воздействия и выделены не 6, как раньше, а всего 3 группы пневмокониозов:

1) пневмокониозы, вызванные воздействием высоко- и умеренно-фиброгенной пыли, имеющие склонность к прогрессированию фиброзного процесса и осложнению туберкулезной инфекцией;

2) пневмокониозы, сформировавшиеся под воздействием слабофиброгенной пыли, которым свойственны умеренно выраженный фиброз, доброкачественное и мало прогрессирующее течение, нередко осложняющееся неспецифической инфекцией и хроническим бронхитом, что главным образом и определяет тяжесть состояния больных;
3) пневмокониозы, развившиеся под воздействием аэрозолей токсико-аллергического действия, при которых распространенный интерстициальный и / или гранулематозный процесс в легких отличается своеобразными клиническими проявлениями. В их основе лежит иммунопатологическое состояние, клинически характеризующееся на начальных стадиях картиной хронического бронхо-бронхиолита, альвеолита прогрессирующего течения с исходом диффузного пневмофиброза [2, 3].

Однако выделение в классификации всего 3 градаций пневмокониозов заставило объединить в общую группу все заболевания, вызываемые вдыханием однотипных минералов, например силикатов, в другом – наоборот, такие далекие по своим этиологическим характеристикам аэрозоли, как органические и неорганические виды пыли. В прежние времена, когда заболевания от воздействия органической пыли не были внесены в отечественный список профессиональных болезней, включение их в число пневмокониозов давало возможность установить профессиональную инвалидность лиц, заболевших на производстве экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). Теперь это недоразумение устранено, поэтому искусственное объединение профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием неорганических и органических аэрозолей, потеряло смысл. В МКБ они относятся не к пневмокониозам, а к самостоятельному подклассу "Болезни дыхательных путей, вызванные специфической органической пылью" (код J166-J167). Из-за этой путаницы в современных отечественных руководствах по пульмонологии, например, в изданном в 2008 г. руководстве "Респираторная медицина", гиперчувствительные пневмониты описываются и в главе "Пневмокониозы от аэрозолей токсико-аллергического действия" и в отдельной специальной главе "Гиперчувствительный пневмонит".

Не менее неудачным оказалось отнесение к одной группе пневмокониозов от вдыхания любых силикатов. По расчетам акад. *А.Е.Ферсмана* [4], силикаты составляют более 75 % земной коры. Они представляют собой самую многочисленную и наиболее разнообразную группу минералов. Попытка втиснуть вызываемые ими патологические изменения в одну группу пневмокониозов извратила представление о таком серьезном заболевании, как асбестоз. Он включен в группу пневмокониозов, которым свойственно доброкачественное и мало прогрессирующее течение, и тут же упоминается раннее возникновение гипоксемии – наиболее тяжелой формы дыхательной недостаточности, не говоря уже о канцерогенных свойствах асбестовых волокон. Конечно, в отношении отечественного хризотил-асбеста предпринята агрессивная попытка вытеснения его с мировых рынков сбыта международными компаниями, производящими химические искусственные волокна. Оружием в этой борьбе служит преувеличенное представление об опасности вдыхания асбестовых волокон. Но "маскировка" путем включение асбеста в группу пневмокониозов, которым свойственно доброкачественное течение, не решает, а лишь запутывает проблему. Как бы то ни было, выделение в классификации только 3 видов пневмокониозов сделало ее чрезмерно размытой по клиническим проявлениям и практически трудно применимой.

Патогенез

Для исследователей, изучающих патогенез пылевых заболеваний, долгие годы неразрешимым оставался вопрос, каким образом мелкодисперсные практически нерастворимые пылевые частицы, не оказывающие ни механического, ни токсического действия, пагубно влияют на органы дыхания? Почему, например, кремнезем, относящийся к наиболее устойчивой и химически инертной части земной коры, вызывает развитие одного из самых тяжелых профессиональных заболеваний легких?

В настоящее время этот парадокс получил свое объяснение. Установлено, что все разнообразие патологических изменений, вызываемых в легких фиброгенной пылью, обусловлено гибелью альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в результате образования в ходе фагоцитоза избыточного количества активных форм кислорода и оксида азота [5–8].

Хронический окислительный стресс – центральное звено развития пылевой патологии

В ходе эволюции легкие приспособились к борьбе с возбудителями инфекции дыхательных путей и в меньшей степени оказались подготовленными к воздействию пыли. При контакте возбудителя инфекции, иммунного комплекса или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода, что это явление получило название "дыхательного взрыва" [9]. При активации макрофагов частицами кварца потребление кислорода увеличивается в 4 раза, частицами угольной пыли или диоксида титана – в 1,5 раза [10]. Практически весь дополнительно поглощенный кислород не используется ни на энергетические, ни на пластические нужды клетки. Особая ферментная система фагоцитов – НАДР·Н-оксидаза, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки – активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал и пероксид водорода) [11–15]. В бактерицидной защите органов дыхания принимает участие и оксид азота (NO). $NO^{\cdot}$ – газ, обладающий свойствами свободного радикала, благодаря непарному электрону на внешней орбитали молекулы. Он

синтезируется фагоцитами из аминокислоты аргинина ферментом NO-синтазой [16–19].

Таким образом, первичный ответ организма на действие пылевого аэрозоля стереотипен и заключается в мобилизации неспецифических бактерицидных систем фагоцитов, которые активируются при контакте поверхности пылинки с клеточной мембраной [20].

Если пылевые частицы подобно асбесту содержат в пограничном слое ионы переходных металлов (главным образом железа), то на таких каталитических центрах может произойти вторичная трансформации образовавшихся свободных радикалов [21]. При этом возникает наиболее агрессивный из всех свободных радикалов – гидроксильный радикал $OH^{\cdot}$, который запускает цепную реакцию перекисного окисления липидов клеточных мембран и может вызвать окислительную модификацию молекул РНК и ДНК [22–24].

В клетке, поглотившей пылевые частицы (кониофаге), параллельно идут 2 процесса: генерация бактерицидных радикалов и работа молекулярных насосов, восстанавливающих ее ионное и осмотическое равновесие. По этой причине происходит ускоренное расходование энергетической "валюты" – аденозинтрифосфата (АТФ), и в клетке развивается энергодефицитное состояние. Переключение энергетического метаболизма с аэробного на анаэробный тип только временно задерживает возникновение дефицита энергии. Фагоцит продолжает активно продуцировать средства своей бактерицидной защиты – свободные радикалы. Для большинства микробных, вирусных или грибковых возбудителей они губительны [25, 26]. Однако пылевая частица к ним не чувствительна. Эволюционно выработанный стандартный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов не дает эффекта, дефицит энергии возрастает, происходит повреждение митохондрий. При высокой концентрации и / или длительном воздействии пыли ситуация становится опасной как для кониофага, так и для окружающих тканей [27].

При фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли механизм гибели кониофага иной. Клетка, поглотившая большое количество частиц, длительное время остается жизнеспособной и подвижной, увеличивается в объеме. Происходит типичная "рабочая" гипертрофия кониофага на внутриклеточном уровне. Гипертрофированные кониофаги, естественно, нуждаются в потреблении повышенного количества кислорода. Однако с увеличением размеров клетки отношение площади ее поверхности к объему прогрессивно снижается, поскольку масса клетки возрастает пропорционально кубу, а поверхность – квадрату линейных размеров. Потребление кислорода на единицу массы уменьшается, нарушается режим работы митохондрий, кониофаг гибнет [27].

Таким образом, служит ли причиной гибели кониофага энергодефицитное состояние или внутриклеточная гипоксия – происходит развитие асептического воспаления, в становлении которого участвуют как продукты активации фагоцита, так и продукты его распада [28–30]. Воспалительный отек в силу гравитационного давления всегда наиболее выражен в средних и нижних полях легких. Здесь со временем и происходит преимущественное формирование диффузных склеротических изменений [20, 31, 32].

Полученные данные позволяют сделать важное, с нашей точки зрения, заключение: безвредной пыли нет. Гибель кониофага может произойти под влиянием любых нерастворимых пылевых частиц – необходимыми условиями для этого являются запыленность воздуха различного уровня и различная длительность пребывания в запыленной атмосфере.

Мобилизация адаптационных процессов

Сигналом для начала адаптационных преобразований является дефицит энергии, возникающий в кониофаге. Он служит отправной точкой развития долговременной адаптации [33]. Указанный процесс происходит путем активации генетического аппарата клетки. Об этом можно судить по увеличению содержания в легочной ткани ДНК и РНК, что уже давно было показано в исследованиях *И.В.Павловой* [34] и *Л.И.Слуцкого* [35]. Стимуляция генетического аппарата клетки, прежде всего, преследует цель ликвидации в ней недостатка макроэргов путем образования новых и увеличения размеров существующих митохондрий. Кроме того, новая популяция митохондрий, образующаяся в условиях хронической гипоксии, работает в более эффективном режиме окислительного фосфорилирования. В результате повышается синтез АТФ на единицу массы клетки [11–13].

Возрастающая потребность в энергии, как известно, наиболее успешно восполняется за счет окисления самых высокоэнергетических соединений – свободных жирных кислот. В связи с этим кониофаги усиленно поглощают липиды из крови, протекающей через легочные капилляры. Одновременно в клетке возрастает активность внутриклеточных липаз. В итоге в ней увеличивается концентрация свободных жирных кислот. Существует четкая взаимосвязь между степенью агрессивности пыли и абсолютным и относительным увеличением содержания липидов в органах дыхания. Поэтому показатель накопления липидов в легочной ткани служит одним из ранних и информативных критериев при гигиеническом обосновании предельно допустимой концентрации фиброгенной пыли в эксперименте [36, 37]. С клинических позиций важен факт повышения концентрации свободных жирных кислот и кетоновых тел в крови горнорабочих, не имеющих пылевой патологии, но длительно подвергающихся воздействию кремнеземсодержащей пыли. По указанному признаку могут быть сформированы группы повышенного риска, нуждающиеся в первоочередных профилактических инженерных, организационных и медико-биологических мероприятиях [38].

Второе направление адаптационных процессов заключается в генетически обусловленном повышении в кониофагах синтеза антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, миелопероксидазы,

глутатионпероксидазы) и низкомолекуляных антиоксидантных соединений (глутатиона, убихинона, мочевой кислоты и др.). Следствием активации генетического аппарата кониофагов является также синтез в них биологически активных метаболитов арахидоновой кислоты – эйказаноидов. Один из них – лейкотриен $ЛТВ_4$ – является мощными хемоаттрактантом, способствующим переходу лейкоцитов из кровяного русла в легочную ткань, а затем к месту отложения пылевых частиц. В механизме самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации принимают участие также синтезируемые кониофагами интерлейкины (IL), в частности, два колониестимулирующих фактора роста (КСФ). М-КСФ усиливает пролиферацию местных, а также костномозговых макрофагов, а Г-КСФ – костномозговую пролиферацию гранулоцитов. Оба КСФ, действуя в различных сочетаниях, обеспечивают оптимальное на каждый момент образование фагоцитирующих клеток [20, 30]. В результате указанных адаптационных процессов происходит повышение энергетического и антиоксидантного потенциала фагоцитов и жизнеспособность их увеличивается. Мобилизация в органы дыхания дополнительного количества фагоцитирующих клеток улучшает процессы самоочищения легких от фиброгенной пыли [28, 39]. Наступает период долговременной адаптации, продолжительность которого в настоящее время в России, к сожалению, не превышает обычно 10–15 лет [1, 2, 40, 41]. За это время в легких накапливается пылевое депо, вызывающее генерацию активных форм кислорода и азота в количестве, превышающих "емкость" антиоксидантной защиты организма [7, 42].

Значение физико-химических свойств пылевых частиц

Фиброгенная пыль способна в разной степени стимулировать фагоциты и вызывать образование активных форм кислорода (АФК) и $NO^{\cdot}$. Интенсивность этого процесса зависит от дисперсности и концентрации пыли во вдыхаемом воздухе, а также свойств поверхности частиц, определяемых химическим составом и молекулярным строением вещества. Особенности поверхности обуславливают тип взаимодействия пылевой частицы с клеточной мембраной [43–45]. Контакт может осуществляться за счет неспецифических дисперсионных сил, возникающих в результате флуктуации электронной плотности на поверхности частицы. Это наиболее слабый, но универсальный тип притяжения, присущий в той или иной степени любой пылинке. Более сильным является гидрофобное взаимодействие, прижимающее плохо смачиваемую тканевой жидкостью пылевую частицу к поверхности макрофага [46]. Пылевые частицы, характеризующиеся указанными видами взаимодействия, вызывают наиболее физиологичную медленную активацию фагоцитов, которые длительное время сохраняют жизнеспособность и адекватно отвечают на дополнительный стимул [47]. К типичным и распространенным аэрозолям этого рода относится пыль ископаемых углей, углеродных волокон, а также частицы веществ, обладающих совершенной внутренней симметрией: углеродных фулеронов (имеющих наноразмеры), алмаза, эльбора.

Самый частый вид взаимодействия – электростатическое связывание. Оно обусловлено неравномерным распределением электронной плотности на поверхности излома, создающим суммарный, эффективный заряд частицы [46]. Чем выше дзета-потенциал такой пылинки, тем больше ее способность активировать фагоциты. Участки электростатического связывания на поверхности клетки универсальны для всех подобных видов пыли. Ими служат, вероятнее всего, фосфолипиды клеточных мембран. Активация фагоцитов, пропорциональная величине дзета-потенциала, характерна, прежде всего, для горных пород, не содержащих кремнезема [43].

Особый тип взаимодействия присущ пыли кристаллического диоксида силиция (кремнезема) – кварца, кристобалита и др. На поверхности кремнезема в водной среде возникают химические структуры (силанольные группы), способные к образованию водородных связей [46]. Поэтому наиболее вероятными участками связывания для кремнеземсодержащей пыли выступают белковые структуры клеточной мембраны – клеточные рецепторы. Пыль кремнезема вызывает быструю и сильную активацию фагоцитов, обуславливающую ее высокую цитотоксичность и фиброгенность [20, 22, 43].

Активация фагоцитов волокнами асбеста и другими видами пыли, имеющими на поверхности каталитические центры, отличается как динамикой процесса, так и составом свободных радикалов в окружении частицы [8, 39, 48, 49]. В итоге действие пыли кварца на организм опосредовано супероксидным анион-радикалом, пероксидом водорода и пероксинитритом [24, 50]. Они, особенно H_2O_2, вызывают окислительную модицикацию белковых молекул [51]. Влияние волокон асбеста связано, прежде всего, с образованием гидроксильного радикала и продуктов перекисного окисления липидов [24, 52]. Что касается пыли горных пород, содержащих менее 10 % кварца, то их воздействие также обусловлено супероксидным анион-радикалом, пероксидом водорода и пероксинитритом, но в концентрациях в ≥ 2 раз низких, чем при контакте с пылью кварца той же дисперсности. В гибели кониофагов, подвергающихся воздействию угольной пыли, контактная активация макрофагов и образующиеся при этом свободные радикалы играют еще меньшую роль [20].

При любом характере взаимодействия пылевых частиц с клеточной мембраной для активации фагоцита требуется одновременное многоточечное связывание [53]. Поэтому уровень активации фагоцитов зависит не только от свойств поверхности, но и от дисперсности аэрозолей. Чем выше дисперсность пылевых частиц, тем большее количество мест связывания на поверхности фагоцита занимает весовая единица пыли и, следовательно, тем в большей мере выражен ее активирующий потенциал. Поэтому особенно высокой активирующей способностью отличаются аэрозоли конденсации.

Иммунологические механизмы развития

Преобладание в легочной ткани узелковых или интерстициальных фиброзных изменений определяется иммунологическими механизмами, задействованными в развитии пылевой патологии. Иммунология клинического и экспериментального пневмокониоза изучена весьма подробно [54–56]. Многократно показано, что при этом в организме происходит образование аутоантигенов. Факт этот давно установлен. Однако до последнего времени дискутировался вопрос о том, каким образом фиброгенная пыль вызывает их возникновение. Хорошо известно об образовании в легких специфического аутоантигена при вдыхании бериллийсодержащих пылевых частиц. В этом случае в состав аутоантигена входит растворимый ион бериллия, который, как гаптен, изменяет антигенную структуру белковой молекулы [57]. Но способность фиброгенной пыли вызывать образование аутоантигенов обусловлена не только этим механизмом.

Протекающие в легких под влиянием фиброгенной пыли радикальные процессы обуславливают окисление белков, нуклеиновых кислот, липопротеидов. Окислительные превращения эндогенных макромолекул усиливают их ферментативное переваривание. Это ведет к исчезновению некоторых нормальных антигенных детерминант ткани. Так, при развитии экспериментального силикоза исчезает несколько антигенных детерминант, присущих здоровой легочной ткани. Однако при этом развивается и другой процесс. У части окисленных эндогенных макромолекул изменяются их антигенные свойства, что ведет к возникновению новых, патологических детерминант ткани. Такие окисленные макромолекулы становятся аутоантигенами и вызывают развитие аутоиммунного ответа.

Как показала *О.Г.Алексеева* [28, 54] при развитии экспериментального силикоза, асбестоза и бериллиоза часть нормальных антигенов легких замещается новым антигеном, общим для всех 3 разновидностей пневмокониоза. Общий аутоантиген возникает рано, еще до развития фиброза легких. Поэтому его, по-видимому, можно было бы использовать как критерий формирования групп повышенного риска развития пылевой патологии из лиц, работающих в условиях запыленности воздуха рабочей зоны. Позднее выявляются аутоантигены, специфичные для каждого из этих 3 пневмокониозов.

Возникновение аутоантигенов, специфичных либо для силикоза, либо для асбестоза, обусловлено различием активных форм кислорода и азота, характерных для каждого из данных видов пыли. Так, при воздействии кварцевой пыли в легочной ткани накапливается перекись водорода, обусловливающая окислительную модификацию, прежде всего, белковых макромолекул, а при наличии в воздухе волокон асбеста – гидроксильный радикал и продуктов переуисного окисления липидов, вызывающих окислительную модификацию преимущественно ДНК [58, 59].

Классификация пневмокониозов

Результаты, достигнутые в изучении молекулярных и клеточных механизмов развития пылевой патологии, позволяют в настоящее время сформировать патогенетическую классификацию пневмокониозов. С учетом особенностей этиологического фактора, клинико-рентгенологических, морфологических, аутоиммунных, мутагенных и других патофизиологических механизмов развития заболевания, а также прогноза течения патологического процесса выделено 5 групп профессиональных пылевых патологий органов дыхания.

Первую группу представляет силикоз – пневмокониоз, вызываемый пылью кварца и других кристаллических тетраэдрических разновидностей диоксида кремния – кремнезема. Эта пыль характеризуется высокой цитотоксичностью, поэтому в значительной мере выводится из органов дыхания по лимфатической системе легких. На пути лимфогенного выведения пылевых частиц и развиваются периваскулярный и перибронхиальный фиброз, особенно в средних и нижнемедиальных отделах легких, утолщается междолевая плевра, а также расширяются корни легких. Наиболее характерным рентгенологическим признаком силикоза является силикотический узелок. Тени отдельных узелков имеют неправильно округлую форму и размеры до 4 мм в диаметре [60].

По своей патогенетической сущности силикоз представляет собой аутоиммунный гранулематоз, для которого типично развитие гиперчувствительности замедленного типа и формирование эпителиоидноклеточных гранулем. В их состав входят лимфоциты, альвеолярные макрофаги, трансформирующиеся из них эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова–Лансганса. Со временем гранулемы превращаются в фиброзные узелки с последующим гиалинозом и / или кальцификацией [32].

Клиническая симптоматика при неосложненном силикозе длительное время может быть очень скудной, не соответствующей рентгенологическим изменениям. Вместе с тем силикозу свойственна повышенная частота осложнения туберкулезом легких, по-видимому, обусловленная иммунологическими особенностями процесса.

Узелковая форма силикоза особенно быстро возникает при отягчающих обстоятельствах. К их числу относятся: высокая запыленность воздуха рабочей зоны, высокое содержание в пыли кристаллического диоксида силиция (кремнезема), относительно повышенное количество ионов двухвалентного железа в пограничном слое пылевой частицы (как в европейском стандарте пыли кварца DQ 12). Имеет значение и состояние организма горнорабочих, в частности гипоксия, возникающая в связи с высокогорным расположением горнодобывающего предприятия, или перегрев в глубоких выработках.

Силикотический узелок – не единственное проявление аутоиммунных изменений у таких больных. Выдающийся отечественный терапевт, акад. РАМН

Е.М.Тареев отметил повышенную частоту развития такой формы коллагеноза, как склеродермия, у больных силикозом [61]. Достоверно установлено, что под воздействием пыли кремнезема в редких, в казуистических случаях возможно развитие даже такого типичного заболевания аллергической природы, как бронхиальная астма (БА) [62].

Процесс свободно-радикального окисления не только лежит в основе появления у больных силикозом изменений, свойственных большим коллагенозам и БА. Он является причиной канцерогенности кварцевой пыли. Международное бюро по изучению рака еще 10 лет назад приняло решение: "Существуют достаточные доказательства канцерогенности для людей кристаллического кремния в форме кварца или кристобалита, вдыхаемых из профессиональных источников" [63].

Силикоз наблюдается у рабочих горнорудной, машиностроительной, металлургической и других отраслей промышленности, которые подвергаются воздействию минеральной пыли, содержащей более 10 % свободного кристаллического кремнезема (кварца). У шахтеров некоторых угольных бассейнов возможно развитие антракосиликоза. Профессии, связанные с воздействием большого количества вновь образованной пыли кристаллического кремнезема и представляющие наибольшую опасность возникновения силикоза, в частности профессия пескоструйщика, сейчас запрещены. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны большинства предприятий существенно снижена. Указанные положительные сдвиги привели к понижению уровня кониозоопасности таких предприятий, и, хотя степень фиброгенности пыли кристаллического кремнезема осталась прежней, видоизменились формы силикоза, его течение, характер и тяжесть осложнений. В настоящее время преобладающими стали не конгломеративные и узелковые изменения, а интерстициальная, диффузно-склеротическая форма заболевания, отличающаяся меньшей склонностью к прогрессированию и реже осложняющаяся туберкулезом. Вместе с тем сохранилась опасность возникновения т. н. "позднего силикоза" у лиц, оставивших "пылевую" профессию [64, 65].

Диффузно-склеротическую форму имеет также силикоз, развивающийся под воздействием аэрозолей конденсации диоксида кремния при электротермической плавке кристаллического кремния и кремнистых ферросплавов. Меньший уровень кониозоопасности этих производств обусловлен не только относительно низким содержанием пыли в воздухе рабочей зоны, в настоящее время обычно не превышающим 3–5 мг/м^3, но и повышенной растворимостью субмикроскопических пылевых частиц, а, следовательно, большей скоростью выведения их из органов дыхания [20].

Вторую группу представляет антракоз, вызываемый пылью ископаемых углей. Кониозоопасность каменноугольной пыли тем более выражена, чем выше в ней содержание летучих веществ и меньше степень метаморфизма. При добыче угля с высоким содержанием углерода (антрацит) опасность возникновения антракоза возрастает. Но и в этом случае формируются преимущественно диффузные склеротические изменения в нижних и средних отделах легких. Для угольных аэрозолей типичным также является возникновение профессионального пылевого обструктивного бронхита. Сроки появления и преобладающая форма патологического процесса зависят главным образом от уровня запыленности воздуха рабочей зоны: чем больше концентрация пыли, тем вероятнее развитие в легких антракоза, а не пылевого бронхита [66]. Гипоксемия возникает у таких больных только при далеко зашедшем процессе и может быть компенсирована длительной оксигенотерапией. Иммунологические нарушения при неосложненном антракозе незначительны. Воздействию пыли ископаемых углей в большей мере свойственно изменение местного иммунитета в трахеобронхиальном дереве – вначале усиленная продукция, а затем угнетение синтеза иммуноглобулина А.

Антракоз развивается у горнорабочих очистных забоев угольных шахт, у рабочих углеобогатительных фабрик, заводов угольных электродов и коксовых батарей, а также в производстве графита, технического углерода (сажи), в подготовительных цехах заводов резинотехнических изделий. При получении и использовании технического углерода реальна опасность развития не только пневмокониоза, но и профессионального рака под влиянием бенз(а)пирена, адсорбирующегося на поверхности сажевых частиц. В производстве угольных электродов пыль одной группы исходных материалов – угольного и нефтяного пека – особенно высоко канцерогенна в связи с повышенных количеством бенз(а)пирена. Она отличается даже большей фиброгенностью, чем пыль антрацита, причина которой пока не выяснена.

В случае если пневмокониоз, вызванный воздействием угольной пыли, сочетается с ревматоидным артритом, иммунологическая характеристика и клиническое течение заболевания резко меняются. Подобный сочетанный патологический процесс получил название синдрома Каплана, по имени автора, который впервые описал его в 1955 г., – *A.Caplan* [67]. В рентгенологической классификации МОТ / ВОЗ упоминаются затемнения, характерные для "ревматоидного пневмокониоза". Однако в МКБ 10-го пересмотра указанный синдром не признается пневмокониозом.

Низкой цитотоксичностью и фиброгенностью обладают аэрозоли веществ с полностью симметричной кристаллической решеткой. К их числу относится такая аллотропическая модификация углерода, как алмаз. На поверхности разлома алмаза отсутствуют делокализованные электроны, поэтому пылевая частица может взаимодействовать с клеточной мембраной фагоцитов только за счет неспецифических дисперсионных сил, что и определяет ее относительную биологическую инертность. У графита и нитрата бора на поверхности разлома делокализован один из 4 электронов, поэтому их пыль уже более цитотоксична и фиброгенна. Следовательно, при

переходе одной аллотропической модификации в другую усиление биологической агрессивности пылевых частиц обусловлено появлением на их поверхности делаколизованных электродов [20].

К третьей группе относятся асбестоз и пневмокониозы от воздействия других видов пыли, способных к трансформации свободных радикалов на каталитических центрах поверхности частиц, в частности дым оксида цинка [68]. По своей патогенетической сущности такой пневмокониоз представляет собой экзогенный фиброзирующий альвеолит (ЭФА), приводящий к развитию сотового легкого и ранней, прогрессирующей гипоксемии. Характерны также ранние клинические проявления хронического бронхита в дорентгенологический период. Рано происходит повышение общего легочного сопротивления, увеличение давления в легочной артерии и формирование легочного сердца. Гипоксемия у таких больных не может быть компенсирована длительной оксигенотерапией, т. к. приводит к повышению образования радикала HO*, ухудшению прогноза и ускорению летального исхода. Следует особо подчеркнуть, что подобные свойства типичны только для свободных волокон асбеста. Пылевые частицы асботехнических изделий, поверхность которых экранирована тем или иным связующим веществом, практически лишены каталитических свойств, а значит, и высокой биологической агрессивности и онкологической опасности [58].

Эпидемиологические исследования распространенности асбестоза и мезотелиом плевры часто выявляют значительные межпрофессиональные различия, достигающие 50-кратных величин. Они обусловлены, в первую очередь, различием в биологической агрессивности свободных волокон асбеста и пыли асботехнических изделий.

По-видимому, к группе пневмокониозов, развивающихся по типу экзогенного фиброзирующего альвеолита, близко примыкают разновидности пневмокониоза, возникающие под влиянием медно-рудной, а возможно, и железорудной пыли, содержащей ионы переходных металлов – меди (I) и железа (II), но не пыли полиметаллических руд, в состав которой входят металлы-аллергены [20].

Четвертая группа включает пневмокониозы, вызванные воздействием малорастворимой пыли, содержащей металлы-аллергены. Классическим представителем пневмокониозов такого типа является бериллиоз [57]. Силикоз в результате воздействия пыли полиметаллических руд, а также пневмокониоз электросварщиков, работающих со сталью, легированной металлами-аллергенами – хромом, никелем и др., – имеет некоторые клинические проявления, свойственные бериллиозу [69]. В ряде стран бериллиоз не относится к пневмокониозам, а описывается как аллергическая "бериллиевая болезнь". Однако в отечественной классификации патология, обусловленная воздействием пыли мало растворимых соединений бериллия, традиционно рассматривается вместе с заболеваниями от воздействия фиброгенных видов пыли.

В 5-ю группу входят и пневмокониозы, возникающие под влиянием пыли минералов, не содержащих кремнезема (доломит, известняк, каолин, муллит и др.). Цитотоксичность и фиброгенность их различна и соотносится с величиной дзета-потенциала, но всегда меньше, чем пыли кварца. Большой удельный вес в 6-й группе пневмокониозов занимают силикатозы, развивающиеся под влиянием пыли многочисленных силикатов и алюмосиликатов, не обладающих каталитическими свойствами свободных асбестовых волокон. Поэтому именно к этой группе, а не к асбестозу, следует относить пневмокониозы, вызываемые пылью асботехнических изделий, получаемых с применением различных связующих веществ. К этой группе относится и пневмокониоз от пыли минерала стишовита, в котором валентность аниона кремния равняется не 4, а 6 и кристаллическая решетка состоит не из кремнекислородных тетраэдров, а из кремнекислородных октаэдров, поэтому поверхность таких пылевых частиц не способна к образованию водородных связей [20].

Литература

1. *Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н.* Профессиональные болезни. М.: Медицина; 1988.
2. Профессиональные заболевания органов дыхания пылевой этиологии. В кн.: Измеров Н.Ф. (ред.). Руководство по профессиональным заболеваниям. М.: Медицина; 1983: т. 2: 3–132.
3. Пневмокониозы. В кн.: Измеров Н.Ф. (ред.). Российская энциклопедия по медицине труда. М.: Медицина; 2005. 342–349.
4. *Ферсман А.Е.* Геохимия. М.: Наука; 1939; т. 4.
5. *Величковский Б.Т.* Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии: Часть 1: От эксперимента к концепции. Мед. труда. 1998; 10: 28–38.
6. *Величковский Б.Т.* Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии: Часть 2: От концепции к практике. Мед. труда. 1999; 8: 20–27.
7. *Величковский Б.Т.* Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии: Актовая речь. М.: РГМУ; 1997.
8. *Черемисина З.П., Суслова Т.Б., Коркина Л.Г. и др.* Хемилюминесцентное исследование окислительного метаболизма лейкоцитов крови при пылевых заболеваниях органов дыхания. Гиг. и сан. 1992; 2: 25–27.
9. *Мануилов Б.М.* Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизма этого явления в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1994.
10. *Яхъяев А.В., Осипов А.Н., Азизова О.А. и др.* Измерение скорости потребления O_2 перитонеальными макрофагами методом электронного парамагнитного резонанса. Бюл. эксперим. биол. мед. 1985; 4: 443–445.
11. *Афанасьев И.Б.* Свободнорадикальные ингибиторы и промоторы в биологических процессах. В кн.: Кислородные радикалы в химии, биологии, медицине. Рига: РМИ; 1988. 9–25.
12. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43–51.

13. *Метелица Д.И.* Активация кислорода ферментными системами. М.: Наука; 1982.
14. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др.* Свободные радикалы в живых системах. В кн.: Итоги науки и техники. М.: ВИНИТИ; 1991; т. 29: 250.
15. *Прайор У.* (ред.). Свободные радикалы в биологии. Пер. с англ. М.: Мир; 1979; т. 1: 318; т. 2: 328.
16. *Вознесенский Н.А., Дулин К.С., Сахарова Г.М. и др.* Оксид азота и монооксид углерода при патологии легких. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. М.: ВНО пульмонологов; 2000. 738–746.
17. *Bredt D.S., Hwang P.M., Snyder S.H.* Localization of nitric oxide synthase indicationg a role for nitric oxide. Nature 1990; 347 (6295): 768–770.
18. *Marletta M.A.* Nitric oxide synthase structure and mechanism. J. Biol. Chem. 1993; 268 (17): 12231–12234.
19. *Yotes D.H., Kharitonov S.A., Robbins R.A. et al.* Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid an exhaled nitric oxide. Am. J. Respir. 1995; 152 (3): 892–896.
20. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология. Пульмонология 1991; 1: 47–51.
21. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. FEBS Lett. 1992; 307 (1): 108–112.
22. *Ватолина О.Е., Гусев В.А.* Исследование активации кислородзависимой бактерицидной системы моноцитов человека и кролика пылью с различной степенью фиброгенности. Гигиена труда 1990; 10: 37–39.
23. *Величковский Б.Т., Черемисина З.П., Коркина Л.Г., Суслова Т.Б.* Механизмы инициирования и роль свободных радикалов в цитотоксическом воздействии фиброгенной пыли на макрофаги. В кн.: Борьба с силикозом. М.: Наука; 1986; т. ХП: 174–187.
24. *Соодаева С.К., Коркина Л.Г., Величковский Б.Т., Клегерис А.И.* Образование активных форм кислорода перитонеальными макрофагами крыс под влиянием цитотоксических пылей. Бюл. эксперим. биол. мед. 1991; 9: 252–254.
25. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука; 1989.
26. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radicals in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press; 1986.
27. *Коркина Л.Г., Ильинская О.П., Величковский Б.Т.* Биолюминесцентное определение АТФ в перитонеальных макрофагах, фагоцитирующих пылевые частицы. Гигиена труда 1983; 3: 22–26.
28. *Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Приволова Л.И., Ползик Е.В.* Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: УрОРАН; 1995.
29. *Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Осипенко А.В.* О роли продуктов разрушения макрофагов в реакции альвеолярного фагоцитоза. Бюл. эксперим. биол. мед. 1977; 3: 342–345.
30. *Привалова Л.И., Осипенко А.В., Фраш В.Н.* О роли продуктов деструкции тканевых макрофагов в регуляции гранулоцитопоэза. Бюл. эксперим. биол. мед 1976; 12: 1480–1482.
31. *Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Суслова Т.Б. и др.* Основные молекулярные механизмы цитотоксического действия фиброгенных пылей. Вестник АМН СССР 1988; 1: 7–14.
32. *Движков П.П.* Пневмокониозы: Этиология, патологическая анатомия, патогенез. М.: Медицина; 1965.
33. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина. Аконцепция долговременной адаптации. М.: Дело; 1993.
34. *Павлова И.В.* Значение нарушений метаболизма легочной ткани в патогенезе силикоза. В кн.: Патогенез пневмокониозов: Труды симпозиума. Свердловск; 1970. 109–117.
35. *Слуцкий Л.И.* Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. М.: Медицина; 1969.
36. *Кацнельсон Б.А., Бабушкина Л.Г., Величковский Б.Т.* Изменение суммарного содержания липидов в легких крыс при экспериментальном силикозе. Бюл. эксперим. биол. мед. 1964; 6: 49–54.
37. *Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т.* Макрофаги в регуляции липидного обмена при пневмокониозах. Пульмонология 1993; 1: 23–26.
38. *Бабушкина Л.Г.* Роль легких в жировом обмене и нарушения его при силикозе. Арх. пат. 1966; 7: 3–9.
39. *Кацнельсон Б.А.* Отложения, элиминация и задержка пыли в легких. М.: ВИНИТИ; 1976; т. 7: 7–24.
40. *Вигдорчик Н.А.* Лекции по профессиональным болезням. М.–Л.: Медгиз; 1940.
41. *Летавет А.А.* (ред.). Профессиональные болезни: Руководство для врачей. М.: Медгиз; 1957.
42. *Коган А.Х.* Фагоцитзависимые кислородные свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестн. РАМН 1999; 2: 3–10.
43. *Величковский Б.Т.* Фиброгенные пыли: Особенности строения и механизма биологического действия. Горький: Волго-Вятское. книжное изд-во; 1980. – С. 160
44. *Величковский Б.Т., Аронова Г.В., Старков П.С. и др.* Сравнительно – экспериментальные исследования зависимости фиброгенности кремнезема от механизма образования и дисперсности пылевых частиц. В кн.: Борьба с силикозом. М.: Наука; 1970; т. УШ: 191–198.
45. *Яхъяев А.В., Величковский Б.Т., Деева И.Б. и др.* Биологическое значение поверхностных свойств фиброгенных пылей. Гиг. и сан. 1986; 6: 34–36.
46. *Киселев А.В.* Межмолекулярные взаимодействия в адсорбции и хроматографии. М.: Высшая школа; 1986.
47. *Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Суслова Т.Б.* Определение цитотоксичности пыли методом хемилюминесценции. Гигиена труда 1983; 5: 31–34.
48. *Korkina L.G., Suslova T.B., Cheremisina Z.P., Velichkovski B.T.* Catalytic properties of asbestos fibers and their biological activity. Stud. Biophys. 1988; 126 (2): 99–104.
49. *Weismann S.A., Graceffa P.* Asbestos catalyzes hidroxil and superoxide radical generation from hydrogen peroxide. Arch. Biochem. Biophys. 1984; 228 (1): 373–376.
50. *Radi R., Beckman J., Bush K.M., Freeman B.* Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch. Diochem. Biophys. 1991; 288 (2): 481–487.
51. *Дубинина Е.Е., Шугалай И.В.* Окислительная модификация белков. Усп. совр. биол. 1993; 113 (1): 71–81.
52. *Дурнев А.Д., Середенин С.Б.* Мутагены: Скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. М.: Медицина; 1998.
53. *Коркина Л.Г., Суслова Т.Б., Гуляева Ж.Г. и др.* Хемилюминесцеция перитонеальных макрофагов, активированных неприродными полиэлектролитами. Докл. АН СССР 1985; 282 (1): 206–209.
54. *Алексеева О.Г.* Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний. М.: Медицина; 1987.
55. *Гришина Т.И., Алексеева О.Г., Айзина Н.Л. и др.* Механизмы развития иммунозависимого воспаления при силикозе. Вестн. АМН СССР 1990; 1: 7–12.

56. *Китаев М.И.* Иммунология силикоза и силикотуберкулеза. Фрунзе: Кыргызстан; 1968.
57. *Рпашевская А.М., Молоканов К.П., Орлова А.А.* Бериллиоз (клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности). М.: Медицина; 1965.
58. *Коган Ф.М.* Асбестосодержащие пыли и меры предупреждения их вредного влияния на здоровье работающих. Свердловск; 1975.
59. *Cadet J., Delatour T., Douki T. et al.* Hydroxyl radicals and DNA base damage. Mutat. Res. 1999; 424 (1–2): 9–21.
60. *Молоканов К.П.* Основы рентгенодиагностики силикоза и других пневмокониозов. М.: АН СССР; 1956.
61. *Тареев Е.М.* Неспецифические синдромы при профессиональных заболеваниях. Сов. мед. 1959; 12: 49–51.
62. *Снегова Е.А.* Клинико-патогенетические особенности профессиональной бронхиальной астмы от промышленных веществ неаллергенного действия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1990.
63. IARC monografphs on the evaluation of car cinogenic risks to humans. V. 68: Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibrils. Lyon: IARC; 1997.
64. *Гольдельман А.Г., Зислин Д.М.* Силикотуберкулез как клиническая проблема. Свердловск: изд-во Урал. ун-та; 1989.
65. *Сенкевич Н.А.* Клинические формы силикоза и силикотуберкулеза. М.: Медицина; 1974.
66. *Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т.* Структурно-функциональные изменения макрофагов при фагоцитозе частиц каменного угля. Гиг. и сан. 1986; 3: 20–23.
67. *Caplan A.* Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering fromrheumatoid arthritis. Torax 1955; 8 (3): 29–37.
68. *Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т.* Профессиональные заболевания от воздействия дыма оксида цинка (литейная лихорадка, экзогенный фиброзирующий альвеолит). Киров: БМС; 2000.
69. *Чонбашева Ч.К.* Клинико-иммунологические аспекты пневмокониозов. Мед. труда. 1997; 10: 3–8.

Поступила 30.06.08
© Величковский Б.Т., 2008
УДК 616.24-003.656-057-092

Н.Б.Лазарева [1], А.И.Карлов [2], В.В.Архипов [1]

Существует ли альтернатива применению высоких доз ингаляционных ГКС для достижения контроля над бронхиальной астмой?

1 – ММА им. И.М.Сеченова, Москва;
2 – Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП, Москва

N.B.Lazareva, A.I.Karlov, V.V.Arkhipov

Is there the alternative for high-dose inhaled corticosteroids to achieve asthma control?

Принято считать, что повышение доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у значительной части больных бронхиальной астмой (БА) неизбежно. С одной стороны, руководства по клинической практике предусматривают ступенчатое увеличение дозы этих препаратов для достижения лучшего контроля над заболеванием. С другой стороны, врачи в последние годы более охотно повышают своим больным дозы ГКС. Например, в Москве средняя доза этих препаратов у больных БА в 2000 г. составляла 517 мкг (в пересчете на беклометазона дипропионат – БДП) [1], в 2003 г. – уже 824 мг [2], а в 2005 г. достигла 1 005 мг [3]. С появлением препаратов – комбинаций ГКС с β_2-адреностимуляторами длительного действия (ДДБА) – схема ступенчатого увеличения дозы была автоматически перенесена и на эти средства. Более того, были проведены исследования, доказавшие, что повышение дозы ГКС, входящего в состав комбинированного препарата, позволяет с большим успехом добиться контролируемого течения заболевания (исследование GOAL [4]).

Неоднократно высказывались соображения, что увеличение доз иГКС имеет весьма скромное дополнительное лечебное действие. Например, *M.Masoli et al.* в 2004 г. на материале 1 435 больных показали, что повышение дозы будесонида < 600 мкг в сутки обеспечивает увеличение эффективности терапии не более чем на 10 % [5]. Ранее, в 2001 г., *S.Holt et al.* выявили, что флутиказон в дозе 200–300 мкг обеспечивает примерно 90 % максимально возможного эффекта этого препарата [6].

Увеличение дозы флутиказона в 10 раз – с 100 до 1 000 мкг в сутки позволяет снизить число обострений БА примерно на 30 %. Однако, если при использовании этого препарата в дозе 100 мкг случаи орофарингеального кандидоза встречаются с частотой 1 на каждые 90 больных, то при приеме 1 000 мг в день 1 случай нежелательного действия этого препарата приходится на 23 больных [7]. Таким образом, риск нежелательных эффектов ГКС при повышении дозы возрастает более интенсивно, чем клиническая эффективность этих средств.

Известно, что БА является заболеванием с вариабельным течением. Около $^1/_3$ больных, опрошенных в ходе исследования INSPIRE [8] сообщили, что существенные изменения в течении заболевания у них происходят за период 1 недели или 1 месяца. Таким образом, назначение высоких доз иГКС может быть оправданным лишь в короткий период времени (усиление воспаления в дыхательных путях, ухудшение течения БА), тогда как большую часть времени высокие дозы оказываются избыточными и не соответствуют клинической ситуации. Именно поэтому руководства по клинической практике предусматривают снижение дозы через 3-4 месяца, однако на практике уменьшить дозу иГКС удается нечасто из-за высокой вариабельности заболевания.

В 2000 г. было опубликовано исследование *A.Foresi* [9], в котором ставился вопрос необходимости постоянного применения высоких доз иГКС. Все участвовавшие в нем больные в течение 1 месяца принимали будесонид в высокой дозе (800 мкг 2 раза в день). Затем пациенты были рандомизированы в зависимости от схемы терапии.

- Будесонид по 100 мкг в 2 раза сутки. Кроме того, при ухудшении состояния больные должны были 4 раза в день принимать дополнительно по 200 мкг будесонида.
- Будесонид по 400 мкг 2 раза в сутки. При ухудшении состояния пациенты в этой группе 4 раза в день получали плацебо.
- Будесонид по 100 мкг 2 раза в сутки. В случае ухудшения состояния этим больным также назначали плацебо.

Таким образом, в 2 группах объем базисной терапии был значительно сокращен, а в 1 группе он остался без изменений. Несмотря на это, во всех группах сохранялся примерно одинаковый уровень контроля над БА, а показатели спирометрии статистически значимо не отличались (рис. 1).

Среди получавших высокую дозу будесонида у 83 % больных не было тяжелых обострений БА. Аналогичный показатель (81 %) был зарегистрирован в группе пациентов, принимавших в 4 раза меньше

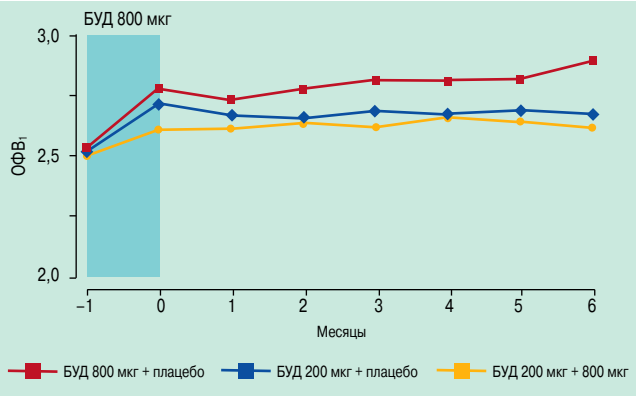


Рис. 1. Динамика $ОФВ_1$ после снижения дозы иГКС [9]

будесонида, при условии, что они имели возможность при ухудшении состояния в течение недели увеличить объем лечения. И лишь у тех больных, которые при ухудшении состояния наряду с низкой дозой будесонида применяли плацебо, обострения отмечались достоверно чаще. Таким образом, снижение дозы препарата в 4 раза не влекло за собой ухудшения состояния больных в том случае, когда пациенты имели возможность при необходимости на короткое время повышать объем лечения.

Данные, впервые представленные *A.Foresi*, впоследствии были подтверждены в ходе 8 крупных клинических исследований с участием более 20 000 больных. Все они показали, что тактика временного (при необходимости) увеличения дозы иГКС или комбинированных препаратов имеет существенные преимущества по сравнению с приемом ГКС в постоянно высоких дозах.

Например, в исследовании SUND [10] больные были разделены на 3 группы сравнения. Пациенты в 1-й группе получали базисную терапию Симбикортом (будесонидом / формотеролом – БУД / ФОР) по 640 / 18 мкг в сутки, которая, в зависимости от выраженности симптомов БА, могла быть усилена дополнительными ингаляциями этого же препарата или сокращена при полном отсутствии симптомов. Во 2-й группе доза будесонида / формотерола была постоянной весь период исследования, а в 3-й группе пациенты получали фиксированную дозу Серетида (флутиказона пропионат / сальметерол – ФП / САЛ) – 500 / 100 мкг в сутки.

Исследование SUND показало, что у больных, получавших БУД / ФОР в режиме гибкого дозирования, обострения БА встречались на 40 % реже, чем при приеме ФП / САЛ в фиксированной дозе ($p = 0{,}018$). Кроме того, потребность в приеме короткодействующих β_2-адреностимуляторов при гибком дозировании оказалось на 27 % ниже, чем при лечении ФП / САЛ. К моменту окончания исследования хороший контроль БА был достигнут у 66 % больных в 1-й группе и только 57 % – во 2-й группе. При этом больные получали БУД / ФОР в средней дозе 544 / 15 мкг в сутки, то есть более высокий уровень контроля БА в группе гибкого дозирования был достигнут при использовании в 1,5 раза более низкой дозы иГКС.

В целом гибкое дозирование БУД / ФОР хорошо зарекомендовало себя в ходе клинических исследований. По сравнению с больными, получавшими комбинированные препараты в фиксированной дозе, у пациентов, имевших возможность при ухудшении состояния повышать дозу БУД / ФОР, обострения БА отмечались на 35 % [11] и даже 55 % [12] реже. Кроме того, за счет снижения дозы данного препарата при хорошем самочувствии эти больные получали за период исследования значительно меньшие (на 36 и 41 %) общие дозы ГКС, благодаря чему сокращалось число нежелательных лекарственных реакций и уменьшалась общая стоимость лечения [13].

Гибкое дозирование оказалось эффективным, но трудоемким способом лечения. Пациенты, использующие этот метод, должны были пройти обучение, уметь оценивать у себя симптомы БА, выбирать правильную дозу, исходя из выраженности симптомов БА.

Значительно более перспективной в этом плане является новая концепция SMART [14] – применение БУД / ФОР одновременно и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА. Концепция SMART заключается в том, что больной, получающий минимальную дозу БУД / ФОР (по 160 / 4,5 мг дважды в день) в качестве базисной терапии, вместо дополнительных ингаляций β_2-адреностимулятора короткого действия по потребности использует БУД / ФОР. Увеличение потребности в приеме β_2-агонистов короткого действия является наиболее ранним симптомом ухудшения течения БА, следовательно, заменив β_2-агонист короткого действия препаратом БУД / ФОР, пациент не только эффективно купирует симптомы БА, но и получает более высокую дозу иГКС. Число дополнительных ингаляций определяется состоянием больного, дополнительное обучение, как в случае гибкого дозирования, не требуется.

В настоящее время концепция SMART имеет солидную доказательную базу в виде результатов 7 крупных международных исследований, в которых приняли участие 16 528 больных с различной тяжестью течения БА, включая тяжелое. SMART оказалась более эффективной, чем базисная терапия иГКС, которые назначались дозах, в 2-4 раза больших [15, 16]. Риск развития обострений БА у больных, получавших SMART, оказался на 45 % ниже, чем при приеме БУД / ФОР в фиксированной дозе ($p < 0{,}001$) [17]. При этом, как и в случае гибкого дозирования, больные в группе SMART получали в среднем более низкие дозы иГКС.

Новый пересмотр GINA (2006 г.) поддерживает применение SMART. Но способна ли SMART стать альтернативой лечению высокими дозам иГКС и, что особенно важно, высоким дозам комбинированных препаратов, таких как ФП / САЛ? На этот вопрос отвечают результаты 3 клинических исследований, опубликованные в последние годы.

В исследовании COSMOS [18] больные были рандомизированы для приема БУД / ФОР в режиме

SMART и ФП / САЛ. Пациентам в группе SMART была назначена базисная терапия БУД / ФОР по 640 / 18 мкг в сутки и дополнительные ингаляции БУД / ФОР для купирования симптомов. В группе сравнения все больные получали ФП / САЛ по 500 / 100 мкг в сутки и сальбутамол для купирования симптомов. Начиная с 4-й недели терапии, доза ФП / САЛ могла быть изменена как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, в соответствии с существующей практикой (рис. 2). Объем базисной терапии в группе SMART также мог быть сокращен по решению врача до 2 ингаляций БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг в день. Таким образом, схема титрации дозы в группе БУД / ФОР примерно соответствовала схеме лечения в исследовании GOAL.

Риск развития первого обострения БА в группе SMART оказался на 25 % ниже, чем при лечении ФП / САЛ (CI: 7–39 %; $p = 0{,}01$). Кроме того, использование SMART позволило:

- сократить число дней, в течение которых пациенты принимали ГКС внутрь по поводу обострений БА на 34 %;
- уменьшить на 24 % число внеплановых визитов;
- сократить на 16 % количество обращений за неотложной помощью;
- на 37 % уменьшить продолжительность госпитализаций по поводу БА.

Средняя продолжительность госпитализации у больных, получавших фиксированную дозу ФП / САЛ, составляла 7,2 дня, а в группе SMART – всего 5,9 дня.

Применяя SMART, 76 % больных достигли хорошего контроля БА, в то время как при приеме ФП / САЛ это удалось только 66 % пациентов ($p = 0{,}01$). При этом в группе SMART больные в среднем использовали ГКС на 13 % менее интенсивно, чем в группе, получавшей ФП / САЛ.

Еще в одном исследовании, COMPASS [19], сравнивалась эффективность терапии БА в 3 группах:

- ФП / САЛ 500 / 100 мкг в сутки и β_2-адреностимулятор короткого действия по потребности;
- БУД / ФОР 640 / 18 мкг в сутки и β_2-адреностимулятор короткого действия по потребности;
- БУД / ФОР 320 / 9 мкг в сутки и БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг по потребности (SMART).

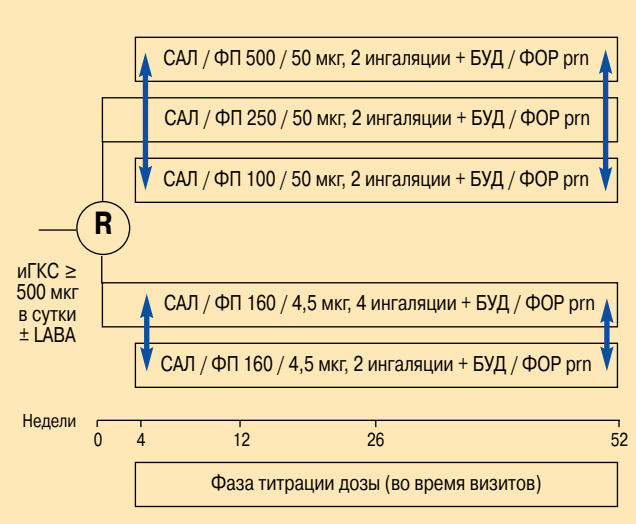


Рис. 2. Схема исследования COSMOS

Исследование показало, что в группе SMART частота обострений БА оказалась на 39 % меньше, чем при терапии ФП / САЛ ($p < 0{,}01$) и на 28 % меньше, чем при лечении БУД / ФОР в фиксированной дозе ($p < 0{,}01$). При этом больные в группе SMART получили на 25 % меньше иГКС, чем пациенты в группах сравнения.

Наконец, в исследовании AHEAD 2 309 пациентов БА были рандомизированы для терапии SMART (по 2 ингаляции БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг 2 раза в день и БУД / ФОР по потребности) или для приема ФП / САЛ по 50 / 500 мкг 2 раза в день в сочетании с β_2-адреностимулятором короткого действия по потребности [20]. Сравнение SMART с высокой дозой БУД / ФОР не выявило преимуществ постоянного приема высоких доз ФП / САЛ: группы статистически значимо не отличались по числу обострений БА и выраженности симптомов. Но при этом пациенты, рандомизированные для приема SMART, получали меньшие среднесуточные дозы ГКС (1 238 мкг в день в пересчете на БДП) по сравнению с больными в группе ФП / САЛ (2 000 мкг в день в пересчете на БДП).

Заключение

Таким образом, применение высоких доз иГКС как в виде монотерапии, так и составе комбинации препаратов, на сегодняшний день уже не является ни единственным, ни терапевтически более эффективным методом терапии БА в тех случаях, когда не удается достигнуть контроля над заболеванием при применении более низких доз ГКС. С точки зрения доказательной медицины временное увеличение дозы иГКС, соответствующее потребностям больного (гибкое дозирование и в особенности SMART), позволяет добиться более значительных результатов. В первую очередь, речь идет о более надежной профилактике обострений БА, которая достигается благодаря повышению дозы ГКС непосредственно в момент ухудшения состояния больного. С другой стороны, пациенты, применяющие SMART, получают в среднем более низкие дозы ГКС, и риск развития нежелательных эффектов ГКС-терапии для них является более низким. Данные исследований убедительно демонстрируют преимущества SMART даже по сравнению с терапией высокими дозами ФП / САЛ.

Литература

1. *Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н.* Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивилуальных планов лечения больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 1: 105–109.
2. *Цой А.Н., Архипов В.В.* Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы

у взрослых и подростков в г. Москве в 2003 г. Consilium medicum 2004; 6 (4): 248–254.
3. *Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В.* Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонология 2006; 6: 94–102.
4. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
5. *Masoli M., Holt S., Weatherall M., Beasley R.* Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. Eur. Respir. J. 2004; 23: 552–558.
6. *Holt S., Suder A., Weatherall M. et al.* Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. Br. Med. J. 2001; 323: 1–8.
7. *Powell H., Gibson P.G.* Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med. J. Aust. 2003; 178: 223–225.
8. *Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W.* Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm. Med. 2006; 6: 13.
9. *Foresi A., Catena E.* Addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. Chest 2000; 117: 440–446.
10. *Aalbers R., Backer V., Kava T. T. K. et al.* Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol / fluticasone in moderate to severe asthma. Cur. Med. Res. Opin. 2004; 20 (2): 225–240.

Поступила 28.05.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-085.234.015.3

ROSSLYN MEDICAL®
передовые технологии

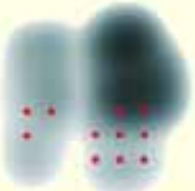
Deep Breeze™

Вибрационный монитор легких VRI-XP™

- Регистрация возникающих при дыхании вибраций одновременно в 40 точках грудной клетки
- Компьютерная обработка полученных данных и построение изображений
- Динамическая визуализация легких (режим кинопетли)
- Автоматическое распознавание и локализация хрипов
- Количественная региональная оценка дыхания в легких
- Диагностика пневмонии, астмы, эмфиземы, обструкций, стенозов и инородных тел дыхательных путей, плеврального выпота
- Выявление бессимптомных форм астмы и ХОБЛ
- Контроль после бронхоскопии и операций на легких
- Мониторинг эффективности проводимого лечения

Стандартная картина здоровых легких

ХОБЛ



Бронхиальная астма (красными точками отмечены сухие свистящие хрипы

Мониторинг терапии астмы (тот же пациент после приема бронхолитиков)

Пневмония (синими точками отмечены влажные хрипы)

Инородное тело в левом легком (пациент - ребенок 8 лет)

Плевральный выпот справа

Тот же пациент после дренирования плевральной полости

ROSSLYN MEDICAL - эксклюзивный представитель в России

123610, Москва, Краснопресненская наб., 12, ЦМТ, офисное зд., оф. 1708
Тел. **(495) 258 1509** (многоканальный). Факс (495) 258 2438
E-mail: info@rosslynmedical.com, http://www.rosslynmedical.com

технических решений

Л.П.Кузьмина

Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии

ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

L.P.Kuzmina

Biochemical and molecular mechanisms of occurrence of occupational bronchopulmonary pathology

Использование новых достижений молекулярной медицины и внедрение современных лабораторных технологий на современном этапе развития медицины труда существенно расширяет подходы к изучению патогенетических механизмов развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, способствует разработке и внедрению биомаркеров экспозиции, эффекта и индивидуальной чувствительности к воздействию факторов производственной и окружающей среды, установлению взаимосвязи между действующим производственным фактором, генотипом и клиническим фенотипом. Среди методов, применяемых в этом направлении, – определение наиболее значимых генов-триггеров профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний и генов биотрансформации при воздействии вредных и опасных производственных факторов, установление характера и функциональной значимости мутации с разработкой тест-систем ДНК-диагностики генетического биохимического полиморфизма, протеомные исследования, включающие изучение взаимоотношений между полиморфизмом, существующим в ДНК, и аминокислотным полиморфизмом, т. е. анализ белков-продуктов этих генов и выяснение взаимодействия между патологическими мутациями генов и их биохимическим и клиническим фенотипом.

Высокая распространенность бронхолегочной патологии в структуре профессиональной заболеваемости, тенденция к продолжающемуся росту обусловливают актуальность дальнейшего изучения особенностей формирования воспалительно-деструктивных изменений в легочной ткани и выявления биохимических и генетических маркеров предрасположенности к этой патологии [1].

В соответствии с современными тенденциями развития одного из наиболее перспективных направлений молекулярной медицины – протеомики, учения о структурно-функциональных свойствах белков, – все большее внимание привлекают протеолитические процессы, играющие ключевую роль в формировании и модификации биологических функций белков, а также их нарушении при патологии. Как известно, протеолиз – это особая форма биологического контроля, занимающая центральные позиции в реализации многообразных биологических процессов и быстром физиологическом ответе организма на изменяющиеся условия окружающей среды [2, 3].

Нарушение механизмов регуляции протеолиза вызывает нерегулируемое протеолитическое расщепление функционально важных белков и пептидов, приводящих к повреждению основных систем защиты организма, расстройству процессов адаптации и развитию различных патологических состояний, включая структурные изменения, например эмфизему легких [2].

Сегодня известно большое количество генов, кодирующих самые разнообразные белковые структуры, которые являются пусковыми факторами воспаления и формируют весь комплекс патологических изменений и обусловливают специфику патологического процесса. Известно, что вдыхание промышленной пыли способствует активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов с мощным деструктивным действием, таких как эластаза, катепсины B, C и G, коллагеназа, металлопротеиназы. При этом разрушается эластический каркас тканей и нарушается нормальная архитектоника легких, причем тонкие эластические волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках, – формируется эмфизема легких. Возникает обструктивный синдром, в основе которого лежит нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. Вместе с тем на всех этапах развития воспаления высвобождаются антимедиаторы, предупреждающие избыточное накопление медиаторов воспаления. Соотношение медиаторов и антимедиаторов во многом определяет формирование и индивидуальные особенности течения воспаления. В группе антипротеиназ – α-1-ингибитор протеиназ (α1-ИП), α-2-макроглобулин, α-1-антихимотрипсин, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и другие.

Анализ данных последних лет позволил сформировать современные представления о физиологической и патогенетической роли общего и ограниченного протеолиза и определить важность оценки активности протеиназ и их ингибиторов в клинической практике при заболеваниях воспалительной

природы. Доказана несомненная связь дефицита α1-ИП с ранним возникновением хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, показана важная роль системы "протеиназы–ингибиторы" в развитии профессиональных заболеваний органов дыхания.

Однако, несмотря на многочисленные исследования системы "протеолиз–антипротеолиз", данные являются неоднозначными и порой противоречивыми, что затрудняет интерпретацию результатов в каждом конкретном клиническом случае. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что 90 % от всех генетических вариантов ZZ не идентифицируются при рутинном обследовании этого белка в крови [4]. Это свидетельствует о необходимости внедрения в клинику медицины труда комплексных исследований протеиназно-ингибиторной системы на молекулярно-генетическом и биохимическом уровнях с исследованием количества и активности протеолитических ферментов и их ингибиторов, с определением гипосекреторных мутаций гена ингибитора протеиназ методом ДНК-диагностики.

В связи с этим были проанализированы все имеющиеся методы генотипирования α1-ИП, выполнено изоэлектрофокусирование в полиакриламидном геле, определены мутации гена α1-ИП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестриктазным расщеплением.

Был проведен поиск имеющихся в специальной литературе данных о нуклеотидной последовательности гена, кодирующего α1-ИП и об аминокислотной последовательности белка – продукта данного гена, затем подобраны праймеры, отработаны условия амплификации и разработана тест-система для выявления наиболее распространенных мутаций в Z- и S-аллелях с точковыми аминокислотными заменами методом аллельспецифичной ПЦР (рисунок). Данная тест-система внедрена в клинике ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва.

Предполагается, что варианты PI*S и PI*Z содержат меньшее количество сиаловой кислоты, чем варианты PI*M (нормальный аллель, при котором активность ингибитора принята за 100 %). С другой стороны, показано, что недостаток сиаловой кислоты в молекуле тормозит секрецию гепатоцитов и ускоряет выведение из плазмы. Эти структурные особенности обусловливают разный уровень α1-ИП в сыворотке крови лиц с различными фенотипами.

В группе больных профессиональными заболеваниями легких, вызванных воздействием промышленных аэрозолей, дефицитные генотипы (Z) выявлены в 5 %, среди больных бронхолегочными заболеваниями непрофессионального генеза – в 10 % случаев. Более низкая распространенность дефицитных вариантов белка при профессиональной патологии объясняется элиминацией лиц с подобным генетическим дефектом в начале профессиональной деятельности в связи с развитием заболеваний органов дыхания с тяжелым клиническим течением.

При исследовании генетического полиморфизма α1-ИП обращает на себя внимание группа больных профессиональной бронхиальной астмой (БА), в которой наиболее часто встречаются гетерозиготные дефицитные варианты PI MZ (10,8 % случаев). Таким образом, формирование БА в группе обследованных больных с дефицитным вариантом α1-ИП имело генетически детерминированный характер, реализованный под воздействием производственных факторов – аэрозолей цветных металлов.

Сопоставление результатов генетического полиморфизма α1-ИП с клиническими проявлениями показало, что наличие гомозиготного дефицитного варианта (ZZ) гена α1-ИП характеризуется формированием быстро прогрессирующего, хронического профессионального бронхита тяжелого течения даже при небольшом (5–7 лет) стаже работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей, незначительно превышающих предельно допустимую концентрацию.

Система ингибитора протеиназ регулируется несколькими генами и в зависимости от их соотношения в одних случаях может в большей степени страдать антипротеиназная система, а в других – происходит наследственно обусловленное увеличение синтеза лейкоцитарной эластазы, коллагеназы, катепсина B, G. Генетический полиморфизм протеолитических ферментов на сегодняшний день остается неизученным.

Комплексные исследования активности протеиназ (эластазы, катепсина G) и генетического полиморфизма α1-ИП позволили выявить выраженный дисбаланс в системе "протеолиз–антипротеолиз" у пациентов с профессиональными заболеваниями органов дыхания. Следует отметить, что высокий уровень протеолитических ферментов у таких больных в сравнении с группой лиц с заболеваниями органов дыхания непрофессионального генеза даже при отсутствии генетически детерминированного дефицита α1-ИП и достаточно высоких или нормальных количественных уровнях данного белка способствует развитию декомпенсации системы

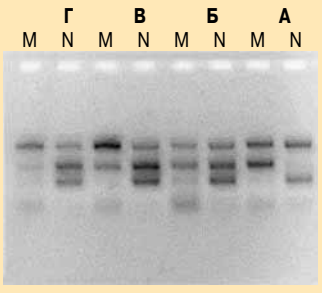


Рисунок. Электрофореграмма продуктов ПЦР при определении S- и Z-мутаций у 4 пациентов А, Б, В и Г. Во всех случаях дорожка M соответствует анализу мутации, дорожка N – анализу нормы. Цифры справа указывают длину продуктов в н. п. Сигнал маркерного гена виден как фрагмент длиной 429 н. п., сигнал по точке Z – 245 н. п., сигналы по точке S – 146 н. п.

Примечание: наличие во всех пробах сигнала маркерного гена подтверждает эффективность выделения ДНК и ПЦР. Сигналы аллель-специфичной ПЦР показывают, что у пациента Г нуклеотидные звенья в точках Z и S соответствуют норме, пациенты Б и В гетерозиготны по Z и имеют норму по S, пациент А гомозиготен по Z и имеет норму по S.

"протеолиз–антипротеолиз", что приводит к повреждению компонентов паренхимы легких и развитию патологии.

В связи с этим нами разработаны критерии оценки биологического баланса в системе "протеиназы–ингибиторы", которые могут служить маркерами воспалительных и деструктивных процессов в легочной ткани, критериями воздействия промышленных аэрозолей на течение патологического процесса, и индивидуального риска развития профессиональных заболеваний органов дыхания. Так, одновременное повышение протеиназ и их ингибиторов свидетельствует о напряжении компенсаторных возможностей организма и является критерием воздействия вредных производственных факторов – промышленных аэрозолей. Снижение уровня ингибитора при одновременном повышении протеиназ свидетельствует либо о генетически обусловленном дефиците α1-ИП, либо о дисбалансе и срыве компенсаторных механизмов, приводящих к развитию обструктивного синдрома, в основе которого лежит нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. Повышение уровня α1-ИП при нормальных значениях активности протеиназ при воздействии промышленных аэрозолей может свидетельствовать о благоприятном прогнозе и служить критерием индивидуального реагирования на воздействие пыли.

В ответных реакциях организма на воздействие факторов производственной среды и при выявлении биомаркеров индивидуальной восприимчивости представляется важным изучение полиморфизма генов предрасположенности, к которым относят гены детоксикации ксенобиотиков. Функционально неполноценные аллельные варианты этих генов при воздействии вредных факторов производственной среды могут быть причиной развития патологических процессов в организме.

Наибольший интерес при изучении механизмов развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний представляют гены цитохрома P450, ген глутатионтрансферазы (GST), которые играют важную роль в биотрансформации химических веществ, входящих в состав промышленных аэрозолей; полиморфизм этих генов может способствовать развитию профессиональных заболеваний бронхолегочной системы [5, 6].

Глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислении липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и в предотвращении поломок ДНК. Синтез GST контролируется генами разных хромосом. Молекулярная структура этих генов хорошо изучена. В каждом из них выявлены полиморфизмы, существенно влияющие на их функции.

GSTM1 существует в 3 аллельных вариантах, два из которых, GSTM1A и GSTM1B, кодируют белки, несколько различающиеся по своей энзиматической активности. При 3-м аллельном варианте, GSTM10, вследствие протяженной (около 10 тыс. п. о.) делеции РНК и белковый продукт вообще не синтезируются.

Представляются актуальными исследования по выявлению мутаций гена GSTM1 у больных бронхолегочной патологией профессионального генеза, установлению ассоциаций между мутациями указанных генов и клиническим фенотипом для оценки риска развития профессиональной и производственно-обусловленной патологии.

Методом ПЦР-анализа была изучена частота гомозиготных носителей делеции гена GSTM1 размером около 10 тыс. п. о., сопровождающейся полным отсутствием белкового продукта и формирующей нулевой генотип GSTM1 0 / 0. Наличие гомозигот по нормальному аллелю – генотип GSTM1 + / + (гетерозиготные носители данной тест-системой не идентифицировались и типировались как вариант + / +) – определялось присутствием на электрофореграммах фрагмента амплификации размером 213 п. н. Его отсутствие (0 / 0) указывало на гомозиготное состояние по делеции данного участка гена.

Проведенные исследования показали, что частота встречаемости нулевого варианта GSTM1 у таких больных (пневмокониозы и профессиональный бронхит) значительно превышает таковую в контрольной выборке, и различия между ними являются статистически достоверными ($\chi^2 = 4{,}41$; $p < 0{,}05$). В качестве контроля в данном случае использовались результаты, полученные при обследовании адекватной популяционной выборки лиц преимущественно русской национальности (297 человек).

При сравнении выборки пациентов с бронхолегочной патологией непрофессионального генеза с контрольной группой обращает на себя внимание отсутствие различий между ними в частотах генотипов GSTM1 0 / 0 ($\chi^2 = 1{,}89$; $p > 0{,}1$). Пропорция делеции, полученная в контроле (0,468), оказывается сопоставима с данными исследований в русских популяциях – 42 % [7], а также соответствует распределению этой мутации в европейских популяциях – 39–62 %. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу большей подверженности лиц-носителей GSTM1 0 / 0 риску заболеть бронхолегочными заболеваниями, обусловленными воздействием промышленных аэрозолей (в частности, кварцсодержащей пыли).

Система глутатиона является важной антиоксидантной системой, препятствующей образованию и накоплению в организме активных форм кислорода, избыток которых приводит к гибели фагоцитирующих клеток, оксидантному повреждению окружающих тканей, обусловливает развитие морфологических, патофизиологических и иммунологических изменений, лежащих в основе клинических проявлений пылевых заболеваний, и в итоге – прогрессирующего фиброза легочной паренхимы.

При анализе клинического течения заболевания в зависимости от генотипа GSTM1 явно просматривается связь между более тяжелым течением бронхолегочной патологии у больных (гипоксемия и дыхательная недостаточность II и III степени) и нулевым

аллелем гена GSTM1. Процент лиц в группе носителей генотипа GSTM1 0 / 0 статистически значимо выше ($\chi^2 = 7{,}0$; $p \leq 0{,}01$) по сравнению с группой больных с генотипом GSTM1 + / + . Обращает на себя внимание и тот факт, что в группе с нулевым аллелем гена GSTM1 выше доля лиц, имеющих в анамнезе пороки развития бронхолегочной системы и страдающих туберкулезом легких. Особо следует отметить, что заболеваниям верхних дыхательных путей в большей степени оказываются подвержены лица с нормальным аллелем гена GSTM1. Предположительно таким образом реализуется механизм защитной компенсации у лиц с генотипом GSTM1 + / + при агрессивном воздействии промышленных аэрозолей и кварцсодержащей пыли.

Установлена корреляция между частотой хромосомных аберраций, мутагенной активностью и наличием GSTM1 0 / 0 генотипа. У таких индивидуумов, если они курят, мутагенный и канцерогенный риск выражены особенно сильно.

Заключение

Геномные и протеомные исследования открывают новые возможности для медицины труда: позволяют разработать новые подходы к оценке риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, уточнить их патогенез, выявить причины клинического полиморфизма, определить протективные генетические системы, расширяющие норму реакции человека в поддержании гомеостаза при воздействии факторов производственной среды и трудового процесса.

Литература

1. *Измеров Н.Ф., Каспаров А.А.* Медицина труда. Введение в специальность. М.: Медицина; 2002.
2. *Соловьева Н.И., Елисеева Ю.А., Локшина Л.А.* Протеолитические ферменты и их биологические функции. Вестн. РАМН 1995; 2: 3–9.
3. *Katunuma N., Suzuki K., Tranis J., Fritz H., eds.* Biological function of proteases and inhibitors. Basel: Japan Scientific Societies Press; Karger; 1994.
4. *Hutchinson D.* The epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. Lung 1990; 168 (suppl.): 535–542.
5. *Liska D.G.* The detoxification ensime systems. Altern. Med. Rev. 1998; 3 (3): 187–198.
6. *Nakachi K., Imai K., Hayashi S., Kawajiri K.* Polimorphisms of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer. In relation to cigarette dose in a Japanese population. Cancer Res. 1993; 53: 2994–2999.
7. *Sram R.G.* Effect of glutathione S-transferase M1 polymorfism on biomarkers of exposure. Environ. Hlth. Perspect. 1998; 106: 231–239.

Поступила 14.04.08
© Кузьмина Л.П., 2008
УДК [616.233 + 616.24]-057-092

Ю.А.Лощилов

Особенности формирования гипертензии в малом круге кровообращения при пневмокониозах

ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

Yu.A.Loshchilov

Some features of occurrence of pulmonary hypertension in pneumoconiosis

В настоящее время основной причиной смерти при пневмокониозе по-прежнему остается сердечно-легочная недостаточность – результат гипертензии малого круга кровообращения.

Вопросы высокого кровяного давления в малом круге кровообращения освещены в литературе достаточно полно. Однако предметом обсуждения, как правило, являются выраженные патологические изменения в органе, формирование легочного сердца с гипертрофией его правых отделов и период, за которым следуют изменения в крупных кровеносных сосудах бассейна легочной артерии. Однако еще в 70-х годах прошедшего столетия в работах школы *И.К.Есиповой* было прослежено, что гипертонус мелких кровеносных сосудов легких является одним из пусковых механизмов гипертонии малого круга [1–3]. Клиническая морфология позволяет изучить начальный, инициальный, период формирования гипертензии в малом круге кровообращения при пылевой патологии легких. Происходит это на фоне прогрессирующего кониотического лимфангита. При этом коллагенизация капилляров при пневмокониозе отходит на второй план в связи с компенсаторным включением новых регионов кровеносных капилляров органа, поскольку их площадь достигает около 100 м^2 [4].

Трансбронхиальные биоптаты альвеолярной области легких позволяют исследовать внутридольковые кровеносные сосуды и дифференцировать их на артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены. Однако обычно в гистологических срезах встречаются либо артерии, либо вены – таковы анатомические особенности дольки легкого у человека.

Альвеолярная паренхима содержит мало лимфатических сосудов. Перегородки альвеол вообще лишены лимфатических сосудов и лимфатических капилляров. Вокруг легочных кровеносных капилляров нет околокапиллярных лимфатических сетей, наблюдаемых во всех других органах. Отсутствуют лимфатические капилляры на уровне альвеолярных стенок, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. Появляются они только в составе т. н. капсул Хайека, или же соединительной ткани, окружающей терминальную бронхиолу и сопровождающей ее артерию в области корня дольки легочного сегмента [5–7]. Однако истоки лимфатической системы легкого формируются не здесь, а в области посткапиллярных венул дольки легкого. Уникальная анатомия микроциркуляторного русла оказывает принципиальное влияние на формирование пылевой патологии органа. Обычно артерии, вены и лимфатические сосуды вместе с нервными проводниками всюду следуют рядом, повторяя ход воздухоносных путей. Однако этот общий порядок нарушается внутри легочной дольки. Здесь воздухоносные пути расположены рядом с артериями в центре дольки, а вены находятся на ее периферии. Лимфатические сосуды совместно с артериями и терминальной бронхиолой заканчивают внутридольковый маршрут перед респираторными бронхиолами, т. е. в корне легочной дольки или в зоне дистальной границы, достигаемой капсулой *Хайека*. Лимфатические капилляры возле венозного отдела кровеносной системы дольки начинаются слепыми, ампулообразными расширениями на уровне посткапиллярных венул. Слепые выросты лимфатических капилляров располагаются у венозных отделов кровеносных капилляров и в виде посткапилляров сопровождают венулярные кровеносные сосуды. Они следуют вместе с ними на периферию дольки, в околодольковую соединительнотканную капсулу [8–12]. Далее лимфатические сосуды сопровождают все последующие генерации легочных вен.

Формирование внутридолькового лимфообращения вокруг венулярного отдела малого круга кровообращения вызывает миграцию кониофагов и пылевых частиц именно в эту зону. В морфогенезе пневмокониозов это обстоятельство имеет принципиальный характер и связано с ролью, которую играет посткапиллярный, венулярный, отдел микроциркуляторного русла. Именно в этом отделе кровообращения строение эндотелиоцитов имеет свои особенности. В посткапиллярных венулах быстрый ламинарный поток периферической крови преобразуется в турбулентный. Высокий эндотелий посткапиллярных венул является зоной взаимодействия лейкоцитов периферического кровотока с эндотелием. Сейчас все активнее становится дискуссия о первоочередной инициации именно венулярного отдела микроциркуляторной системы при воспалении – с последующей экссудацией плазменных белков, эмиграцией всех видов лейкоцитов, а также эритроцитов через стенки этих сосудов. Это приводит к скоплению около вен и капилляров лейкоцитов с формированием венулита и капиллярита.

При поступлении в зону посткапиллярных венул кониофаги и пылевые частицы попадают в область активной миграции клеток из периферической крови в соединительную ткань. Мигрирующие кониофаги проникают в лимфатические коллекторы дольки легкого и начинают свой лимфогенный путь элиминации из органа (рис. 1, 2).

В области венозного отдела внутридольковых сосудов начинает формироваться морфологическая картина кониотического лимфангита. Ее первые проявления связаны с прохождением пылевых частиц и кониофагов в корни лимфатических сосудов, где происходит накопление пылевых клеток с последующим выведением их в междольковые лимфатические сосуды. Отличительной анатомической особенностью мелких междольковых вен легких является наличие вокруг них муфтообразных лимфатических капилляров, стенки которых состоят только из эндотелия. В процессе формирования кониотического лимфангита инфильтрация соединительной ткани дольки легкого сочетает в себе разнонаправленную миграцию клеток. Кониофаги совершают путь в лимфатические коллекторы, а лимфоциты и моноциты навстречу им – в соединительную ткань дольки. Инициируют клеточные потоки к движению разнообразные хемотаксические факторы, возникающие в соединительной ткани на более ранних этапах кониотического процесса.

Подобная структурно-анатомическая ситуация неизбежно влечет за собой контакт клеток лимфоидного и макрофагального ряда. Результат этого взаимодействия непосредственно зависит от функционального состояния лимфоцита и макрофага, а это в свою очередь зависит от характера пылевых частиц, фагоцитированных клеткой. Однако, в любом случае, при ингалировании любого вида пылевых частиц начинается формирование кониотического лимфангита.

Формирование кониотического лимфангита в зоне посткапиллярных венул малого круга кровообращения является пусковым механизмом формирования посткапиллярной гипертензии малого круга кровообращения.

В заключение следует обратить внимание на то, что, несмотря на существующие классификации легочной гипертензии [13], в них по-прежнему не

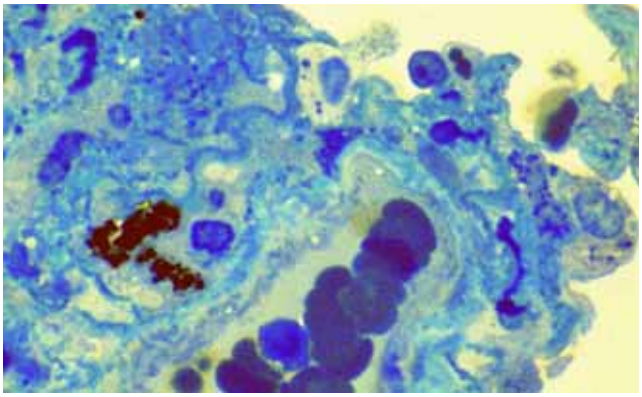


Рис. 1. Миграция альвеолярного макрофага (кониофага) в зону периваскулярного лимфатического сосуда легочной дольки. Полутонкий срез. Окрашивание метиленовым синим; × 1 000

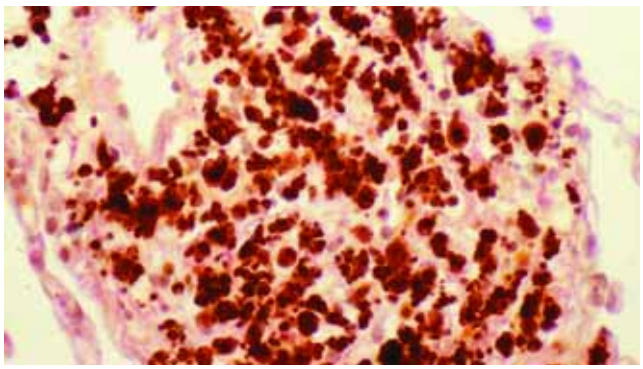


Рис. 2. Кониотический лимфангит при воздействии сварочного аэрозоля. Окрашивание гематоксилином и эозином; × 400

включена гипертензия малого круга при пылевой патологии легких. В руководстве для врачей "Болезни органов дыхания" о ней лишь сказано, что "...при профессиональных пневмокониозах легочная гипертензия развивается рано" [14]. Безусловно, эта проблема требует дальнейшего тщательного изучения.

Литература

1. *Капуллер Л.Л., Одина К.М.* Изменения сосудов легкого при постинфарктном кардиосклерозе и их значение в развитии гипертрофии правого желудочка сердца. Арх. пат. 1063; 9: 28–34.
2. *Крючкова Г.С.* Морфологические проявления гипертонии малого круга кровообращения при хронических неспецифических заболеваниях легких. Арх. пат. 1966; 7: 20–25.
3. *Есипова И.К., Пурдяев Ю.С.* Последовательность изменений сосудов легких и гипертрофия правого сердца при разных формах гипертонии малого круга. Арх. пат. 1973; 11: 54–58.
4. *Харрисон Т.Р.* (ред.). Внутренние болезни. М.: Медицина; 1995; кн. 6.
5. *Поликар А.* Воспалительные реакции и их динамика. Биология, патология и фармакодинамика: Пер. с франц. – Новосибирск: Наука. – 1969. – 232 С.
6. *Поликар А., Гали П.* Бронхолегочный аппарат: структуры и механизмы в норме и при патологии. Новосибирск: Наука; 1972.
7. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология: Пер. с англ. М.: Мир; 1982; т. 1; 1983; т. 2–5.
8. *Куприянов В.И., Бородин Ю.И., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е.* Микролимфология. М.: Медицина; 1983.
9. Общая анатомия лимфатической системы / Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. и др. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние; 1990.
10. *Casley-Smith J.R.* The functioning and interrelation-ship of blood capillaries and lymphatics. Experientia 1976; 32: 1–12.
11. *Casley-Smith J.R.* In: Lymph and Lymphatics. In: Microcirculation. Baltimore; 1977; v. 1: 423–502.
12. *Casley-Smith J.R.* The fine structure and functioning of tissue channels and lymphatics. Lymphology 1980; 13 (4): 117–183.
13. *Милованов А.П.* Опыт патологоанатомической классификации легочной гипертонии. Арх. пат. 1983; М.: Медицина; 9: 18–22.
14. *Палеев Н.Р.* (ред.). Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990; т. 3. 384.

Поступила 14.04.08
© Лощилов Ю.А., 2008
УДК 616.24-003.656-07:616.131-008.331.1-092

П.Н.Любченко, Е.Б.Широкова, Л.Е.Гуревич, Т.Г.Кабанова

Осложнение силикотуберкулеза амилоидозом внутренних органов

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

P.N.Lyubchenko, E.B.Shirokova, L.E.Gurevich, T.G.Kabanova

Visceral amyloidosis as a complication of silicotuberculosis

Наиболее частым осложнением силикоза является туберкулез. Клиника силикотуберкулеза отличается от туберкулеза менее выраженными симптомами интоксикации, олигобациллярностью, редким кровохарканием. Чаще всего наблюдается очаговый туберкулез на фоне силикоза, протекающий бессимптомно или со слабо выраженной симптоматикой.

Фиброзно-кавернозная форма туберкулеза осложняет далеко зашедшие узловые формы силикоза, которые в настоящее время встречаются крайне редко. Присоединение туберкулеза к силикозу оказывает неблагоприятное влияние на течение последнего и способствует его прогрессированию. Сообщения об осложнении силикотуберкулеза амилоидозом в литературе нами обнаружены не были. В обзорах *Л.В.Козловской* [1], *R.H.Falk et al.* [2], *И.А.Саркисовой* [3] нет указаний на профессионально обусловленные заболевания легких как причину амилоидоза. В многолетней практической работе подобное сочетание нам также не встречалось.

Амилоид – сложный гликопротеид, состоящий из фибриллярных и глобулярных белков и полисахаридов. Амилоидные фибриллы имеют специфическую β-складчатую конфигурацию. Амилоид обладает характерным свойством конгофилии и двойного лучепреломления в поляризованном свете, что отличает его от других фибриллярных белков. В зависимости от специфичности основного белка амилоида выделяют несколько форм амилоидоза [3]: A (амилоидный A-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин), β_2M (β_2-микроглобулин), B (B-протеин), JAPP (островковый амилоидный полипептид).

AA, AL, ATTR и диализный Aβ_2M-амилоидоз относятся к системным формам. В РФ наиболее распространены первичный AL- и вторичный AA-амилоидоз [3], которые развиваются вследствие хронического воспаления. Церебральный амилоидоз (Aβ) рассматривается как основа церебральной деменции Альцгеймера. В МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (Москва) наблюдали AL-амилоидоз у больного системной склеродермией [4].

Патогенез вторичного амилоидоза довольно тщательно изучен, однако остаются невыявленными условия, способствующие аггрегации белков-предшественников в фибриллы амилоида, избирательность преимущественного поражения почек и др. [3]. Поражение почек амилоидозом определяет прогноз основного заболевания. Проявлением амилоидоза почек является нефротический синдром с протеинурией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, отеками, постепенным развитием почечной недостаточности [5].

В связи с большой редкостью осложнения профессионального заболевания легких системным амилоидозом приводим наше наблюдение.

Больной В., 1936 г. рождения, впервые был обследован в отделении профпатологии МОНИКИ в 1993 г. С 1952 г. по 1992 г. (40 лет) работал на камнеобрабатывающем комбинате резчиком по камню, шлифовщиком, с 1972 г. – мастером. В 1992 г. оформил пенсию по льготному стажу, в 1994 г. прекратил работу. В анамнезе гипертоническая болезнь с 27 лет. В 1980–1990 гг. (более ранние сведения не сохранились) концентрация кварцесодержащей пыли на рабочем месте камнерезчика составляла 250–208 мг/м^3, на рабочем месте шлифовщика – 15–25 мг/м^3 (содержание свободной двуокиси кремния в пыли – 6,8–8,8 %).

Из других профессиональных вредностей отмечался повышенный уровень шума и локальной вибрации. В 1991 г. при флюорографии грудной клетки во время периодического медостмотра выявлено усиление бронхолегочного рисунка и расширение корней легких.

В 1993 г. при обследовании в отделении профпатологии на рентгенограммах легких обнаружены множественные узелковые тени размерами до 3 мм, местами с тенденцией к слиянию (рис. 1).

Нарушения биомеханики дыхания не выявлены. Клинический анализ крови без особенностей, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 13 мм/ч. В моче белок отсутствовал. Мочевина и креатинин в крови в норме. Были установлены силикоз I-II степени (3q/3q) и гипертоническая болезнь II степени. Была определена 25%-ная утрата трудоспособности вследствие профзаболевания.

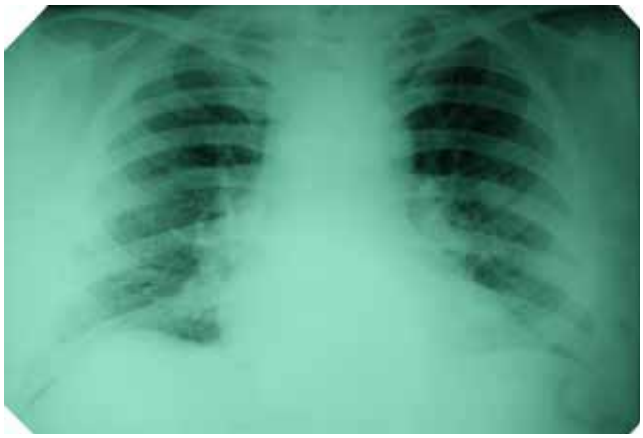


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки при первом обследовании в 1993 г.: легочный рисунок усилен, деформирован, множественные узелковые тени

При госпитализации в 1994 г., 1995 г., 1996 г. прогрессирование силикотического процесса не отмечалось, симптомов присоединения туберкулеза не было, однако СОЭ была повышена до 27–30–38 мм/ч. В моче белок не определялся.

С 1996 г. по 2000 г. пациент не обращался в кабинет профпатологии МОНИКИ. Согласно выписке из амбулаторной карты в январе 1998 г. лечился в стационаре по месту жительства с диагнозом гипертонической болезни II степени, силикоза I-II степени. Повышение СОЭ до 60–67 мм/ч (при выписке – 37 мм/ч) осталось необъясненным.

С осени 1998 г. состояние больного ухудшилось, появилась субфебрильная температура, общая слабость, усилился сухой кашель. При обследовании в областном противотуберкулезном диспансере (консультация проф. *А.В.Власова*) установлен диагноз: силикотуберкулез, силикоз III степени, очаговый туберкулез верхней доли правого легкого в фазе рассасывания. Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте не обнаруживались при повторных (6–8 раз) исследованиях различными методами (методом флотации, люминесцентной микроскопии, посевом мокроты). В течение 5 месяцев проводилось лечение противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). При повторной консультации в областном противотуберкулезном диспансере в августе 1999 г. отмечалась положительная динамика в виде частичного рассасывания очаговых изменений в правом легком. Рекомендовано продолжить основной курс лечения.

В 2000 г. пациент был обследован в клинике профпатологии МОНИКИ. Рентгенологически в легких определялись поля затемнения с обеих сторон (рис. 2). В мокроте МБТ не обнаружены. Уровень СОЭ составил 25 мм/ч. В моче белка нет. Следующие 7 лет в кабинет профпатологии МОНИКИ больной не обращался.

20 октября 2007 г. пациент поступил в отделение хирургии сосудов МОНИКИ по экстренным показаниям с жалобами на наличие пульсирующего образования в левой половине шеи, общую слабость, отсутствие мочеиспускания в последние сутки. Заболел 7 сентября 2007 г.: после вскрытия периостита верхней челюсти, возникшего после удаления зуба, отметил повышение температуры до 38 °С, припухлость левой половины лица. Был госпитализирован в хирургическое отделение ЦРБ с диагнозом подчелюстной аденофлегмоны. Проведено вскрытие гнойника, при ревизии обнаружено пульсирующее образование в левой половине шеи, в связи с чем больной был направлен к ангиохирургу МОНИКИ с подозрением на аневризму левой общей сонной артерии. В МОНИКИ при дуплексном сканировании и цветном картировании брахиоцефальных артерий выявлена ложная (арразионная) аневризма левой общей сонной артерии. При поступлении в отделение хирургии сосудов 2 октября 2007 г. состояние тяжелое, одышка в покое (24 мин$^{-1}$), кожные покровы бледно-серые. Температура тела нормальная. В легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. Пульс – 90 мин$^{-1}$, артериальное давление – 140 / 80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Язык сухой. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 2 см из-под реберной дуги. Селезенка не прощупывается.

В проекции левой общей сонной артерии пальпируется плотное эластическое пульсирующее образование 6 × 5 см, безболезненное. В подчелюстной области слева имеется послеоперационная рана с гнойным отделяемым. Пульсация артерий нижних конечностей определяется на всех уровнях. Анурия. 3 октября 2007 г. введен катетер в мочевой пузырь, мочи нет. 4 октября больной переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По результатам анализов обнаружены гипоксемия (pO_2 – 36–42 мм рт. ст., SaO_2 – 72–76 %), азотемия (креатинин – 868 мкм/л, мочевина – 33,9 мкм/л), анемия (95 г/л), гипопротеинемия (59–63 г/л), гипоальбуминемия (23–25 г/л), СОЭ – 38 мм/ч. В посеве крови роста микроорганизмов нет. На рентгенограмме легких 4 октября 2007 г., сделанной в положении лежа, при ИВЛ наблюдается неравномерная инфильтрация верхних долей обоих легких. На серии ЭКГ заметны признаки субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка.

3 октября 2007 г. в связи с признаками желудочного кровотечения (рвота "кофейной гущей") проведена экстренная эзофагогастродуоденоскопия. В желудке определяется жидкость с множе-

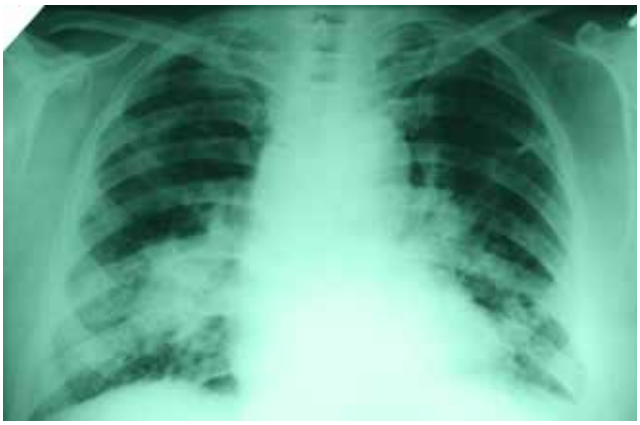


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в 2000 г.: на фоне вышеуказанных изменений видны обширные поля затемнения

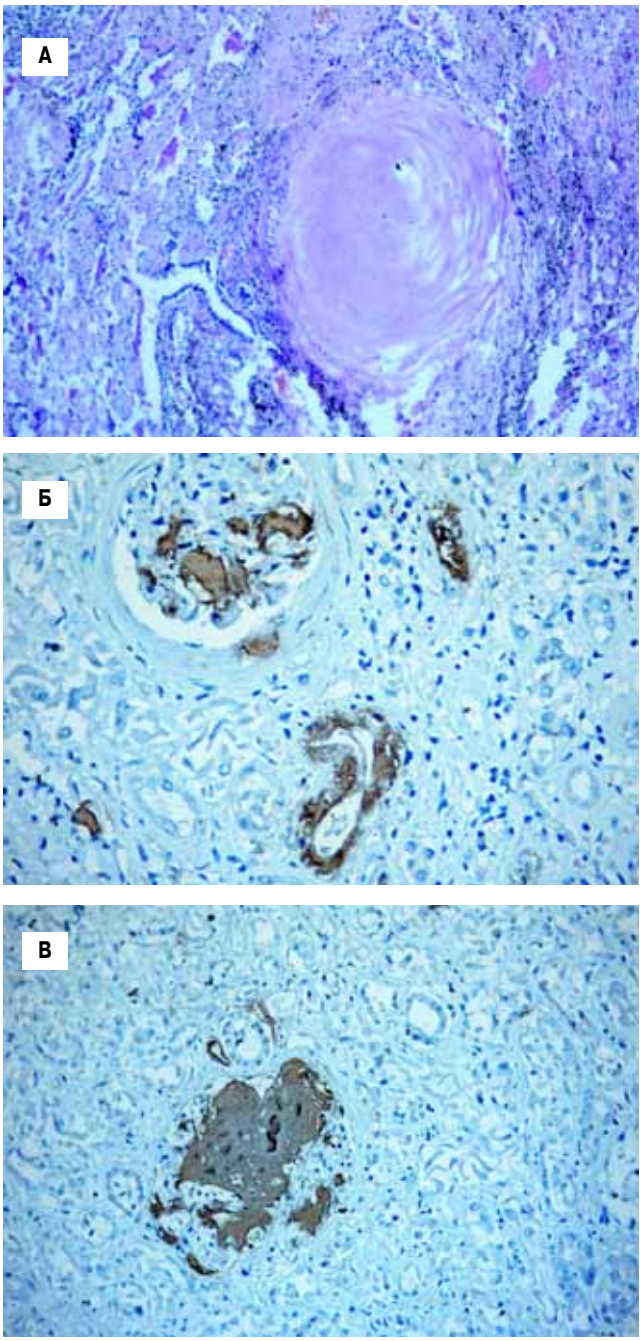


Рис. 3. А – силикотический узелок в легком; окраска гематоксилином и эозином; × 125. Б, В – амилоид А в почечных клубочках и стенках сосудов почек; реакция с антителами к амилоиду А; × 250 и × 125

ственными сгустками крови, на большой кривизне, по передней и задней стенке в нижней трети, в антральном отделе множественные плоские язвы от 0,3 до 0,6 см в диаметре с наложением гемосидерина. В луковице двенадцатиперстной кишки обнаруживаются сгустки крови. Проведен эндоскопический гемостаз. Заключение: состоявшееся кровотечение, обусловленное эрозивно-язвенным процессом в желудке, нельзя исключить язвенный процесс в луковице двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, в клинической картине преобладали дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, эрозивно-язвенное поражение желудка с кровотечением, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Проводилось лечение ингаляциями кислорода, ИВЛ, гемофильтрацией для выведения азотистых шлаков, переливанием эритромассы 1 раз 500 мл и плазмы, противовоспалительными препаратами (цефтриаксон), ангиопротекторами (дицинон), кардиометаболиками (милдронат), витаминами группы В. Однако состояние пациента прогрессивно ухудшалось, с 7 октября 2007 г. он находился без сознания. Несмотря на 3 сеанса гемофильтрации, уровень креатинина оставался высоким (920 мкм/л), нарастал отек лица и шеи, продолжалась анурия, усиливались признаки сердечной недостаточности с падением давления до 85 / 40 мм рт. ст., в связи с чем назначен дофамин со скоростью введения сначала 5 мкг/кг/мин, затем 10 и 15 мкг/кг/мин.

При нарастающей дыхательной, сердечной и почечной недостаточности 11 октября 2007 г., на 7-е сутки пребывания в отделении, больной скончался.

Проведено патологоанатомическое исследование трупа. При этом обращало на себя внимание состояние лимфатических узлов в грудной клетке: размером до 1,5 см, каменистой плотности, черного цвета на разрезе; для сравнения: в брюшной полости лимфузлы серо-синюшного цвета, эластичные. Бронхиальные стенки утолщены, режутся с трудом.

В средостении выражен спаечный процесс, обнаружены плевральные сращения в задне-нижних отделах легких. Легкие полностью заполняли плевральные полости, поверхность на протяжении нижних долей резко деформирована, с глубокими западениями. Центральные отделы обоих легких плотной консистенции, на разрезе черного цвета, просветы бронхов сближены; подобным образом изменены и нижние доли, поражение верхних долей менее выражено.

Учитывая наличие гнойного процесса на шее, произведена окраска на амилоид А. Результаты гистологического изучения представлены на рис. 3. Хрящи бронхов оссифицированы, имеются участки активного кроветворения. Бронхи деформированы. В легких массивные поля склероза, представленного соединительно-тканными пучками без упорядоченного их расположения и силикотическими типичными узелками с концентрическим или вихревым расположением пучков.

В узелках имеются отложения кальция и дисперсные отложения масс черного цвета. В воздушных участках – очаговые кровоизлияния, участки сливной фибринозно-гнойной пневмонии с явлениями распада и скоплениями палочковидных бактерий. Плевра утолщена, склерозирована.

В почках – дистрофические и некротические изменения эпителия извитых канальцев, интерстициальный фиброз, в клубочках и стенках интрамуральных артерий – отложения амилоида. В селезенке наблюдается амилоидоз сосудов, отложения амилоида в зонах лимфоидных фолликулов. Выявлена острая язва желудка, дном которой является подслизистый слой, в дне определяется псевдомицелий дрожжеподобного гриба, в сосудах подслизистого слоя – отложения амилоида. Отложения амилоида также обнаруживаются в сосудах поджелудочной железы. В надпочечниках – диффузные отложения амилоида с исчезновением клеток пучковой зоны коркового слоя, в сосудах окружающей жировой клетчатки – отложения амилоида.

Окончательный основной диагноз: флегмона шеи слева, аррозионная аневризма левой общей сонной артерии. Фоновое заболевание: силикоз III степени (A/A, q/q 3/3, t/t, cl, pqc), леченый силикотуберкулез. Осложнения: вторичный амилоидоз почек, надпочечников, селезенки, поджелудочной железы, желудка. Гипоксический отек головного мозга, трахеостомия проведена 8 октября 2007 г. Нижне-долевая фибринозно-гнойная пневмония. Острые эрозии и язвы желудка с эпизодом кровотечения. Сопутствующие заболевания: камни желчного пузыря, диффузный кардиосклероз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Заключение

Таким образом, у больного с силикозом, осложнившимся в постконтактном периоде очаговым туберкулезом, отмечалось прогрессирование силикоза от I-II степени до III степени и присоединение АА-амилоидоза внутренних органов с преимущественным поражением почек, развитием острой почечной недостаточности, явившейся, наряду с дыхательной, причиной смерти.

Нам представляется, что именно силикоз, силикотуберкулез явились причиной развития системного амилоидоза. Гнойный процесс в подчелюстной области в течение одного месяца вряд ли привел к отложению амилоида в сосудах почти всех внутренних органов, но мог сыграть роль в декомпенсации процесса и развитии острой почечной недостаточности. О более раннем начале амилоидоза у пациента может свидетельствовать повышение СОЭ, начиная с 1996–1998 гг.

Особенностью данного случая является редкое осложнение профессионального легочного заболевания системным амилоидозом. Обращает внимание, что в легких не наблюдалось отложения амилоида. *Y.D.Gillmore et al.* [6] описывают поражение респираторного тракта амилоидозом. В легких могут быть диффузные, но чаще узловые изменения с наклонностью к образованию полостей или кальцинатов. Случай легочного амилоидоза с образованием полостей в обоих легких описали в 1980 г. *J.F.Cordier et al.* [7].

Другой особенностью приведенного случая является отсутствие медиастинита при локализации гнойного процесса в области шеи, возможно, вследствие выраженного спаечного процесса в средостении и плевральных сращений в задненижних отделах легких, что помешало опущению гноя в средостение.

Литература

1. *Козловская Л.В.* Амилоидоз. Тер. арх. 1998; 6: 62–70.
2. *Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M.* The systemic Amyloidoses. N. Engl. J. Med. 1997; 337 (13): 898–909.
3. *Саркисова И.А.* Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза. (Обзор литературы). Нефрология и диализ 2006; 8 (1): 15–26.
4. *Любченко П.Н., Дмитрук Л.И., Прокопенко Е.Н., Уренков С.Б.* Случай осложнения системной склеродермии AL-амилоидозом. Клин. мед. 2007; 11: 68–70.
5. *Мухин Н.А.* Клинические проблемы амилоидоза почек. Клин. мед. 1983; 10: 12–17.
6. *Gillmore J.D., Hawkins P.N.* Amyloidosis and the respiratory tract. Thorax 1999; 54 (5): 444–451.
7. *Cordier J.F., Kalb J.C., Pidoux A. et al.* Pulmonary amyloidosis. Report of a case with14 year followup (author's transl). Rev. Fr. Mal. Respir. 1980; 8 (4): 287–296.

Поступила 14.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК [616.24-002.5-06:616.24-003.6]-06

О.С.Васильева, А.Г.Чучалин, А.Л.Черняев, М.В.Самсонова, Е.А.Кулемина

Гиперчувствительный пневмонит, вызванный воздействием металлов-аллергенов

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", Москва

O.S.Vasilieva, A.G.Chuchalin, A.L.Chernyaev, M.V.Samsonova, E.A.Kulemina

Hypersensitive pneumonitis caused by exposure of metal allergens

Работа в контакте с промышленными аэрозолями токсико-аллергенного действия, по данным целого ряда исследований, может привести к развитию гиперчувствительного пневмонита (ГП).

ГП, также известный под названием "экзогенный аллергический альвеолит", представляет собой легочный синдром, объединяющий целый спектр патологических состояний (гранулематоз, интерстициальные и бронхоальвеолярные воспалительные реакции), возникающий в результате развития сенсибилизации от неоднократной экспозиции органической пыли или низкомолекулярных агентов неорганической природы [1–3]. ГП, вызванный воздействием неорганической пыли, не столь типичен, тем не менее все чаще встречаются описания подобных случаев заболевания в отечественной и зарубежной печати [4, 5].

Например, металлоаллергены, такие как медь, железо, никель, марганец, алюминий, кобальт, в виде мелкодисперсной пыли (с размерами частиц до 5 мкм) в парообразном состоянии при экспозиции способны вызывать гиперчувствительные реакции со стороны дыхательных путей и легких – "металлические лихорадки", в том числе бронхиолит и альвеолит (пневмонит). При длительном контакте с ними и отсутствии профилактических мер могут развиваться изменения по типу пневмокониоза с диффузно-склеротическими процессами в легких и образованием узелковоподобных клеточно-пылевых очажков. Нередко на рабочем месте присутствуют смешанные аэрозоли, в состав которых помимо металлоаллергенов могут входить фиброгенные пыли (силикаты, асбест, кремний), способствующие развитию интерстициальных поражений легких и паренхимы, а также системных заболеваний, в частности, коллагенозов. Это подчас затрудняет диагноз ГП и требует углубленных клинико-морфологических исследований [6]. Приводим собственное наблюдение.

Пациент Г., 45 лет, мужского пола, по профессии заливщик металла, на протяжении 22 лет работал в контакте с парами цветных металлов (свинцом, кобальтом, марганцем, никелем, алюминием).

В его обязанности входила ежедневная заливка расплавленных металлов в формы с песчаным покрытием изнутри, содержащим асбест и кремний, с последующим выбивание им из них деталей. Данные санитарно-гигиенической характеристики указывают на присутствие в зоне дыхания работника наряду с парами металлов-аллергенов, аэрозолей формальдегида, оксида углерода, силикатной пыли в концентрациях, нередко превышающих предельно допустимые (ПДК). Курит на протяжении 30 лет (индекс курения – 240, или 30 пачек / лет). В анамнезе у больного хронический бронхит с частыми обострениями на протяжении последних 10 лет.

Из профанамнеза известно, что 04.11.06 через 48 ч после отработки 8-часовой ночной смены в постоянном контакте с вышеперечисленными веществами пациент почувствовал острую боль в левой половине грудной клетки, которая сопровождалась резким

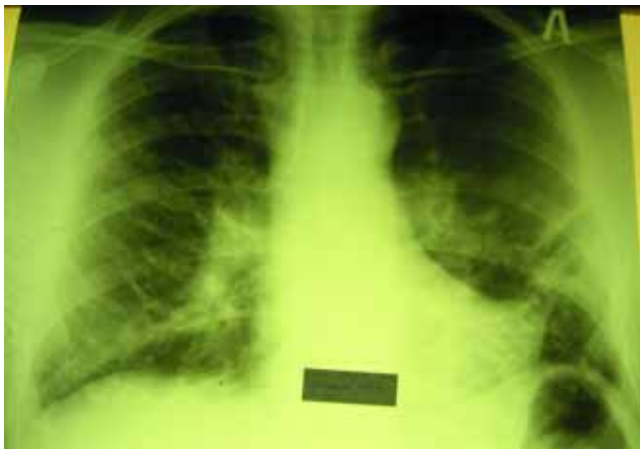


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки: двустороннее увеличение лимфоузлов в корнях обоих легких, диффузное усиление легочного рисунка и его деформация с участками фиброзной тяжистости, преимущественно в средних и нижних отделах. Слева – плевро-перикардиальная спайка, очаговые тени

Рис. 2. КТ легких: синдром "матового стекла", множественные мелкоочаговые тени без четких контуров размером 5–9 мм, сосредоточенные в плащевых отделах легких. В проекции S4-5 слева – участок легочной инфильтрации плевро-диафрагмальных спаек. В плевральной полости выявляется жидкость, скапливающаяся вдоль задней поверхности легких, в большом количестве справа в заднем синусе, а также в нижнем отделе главной междолевой щели

сухим кашлем, одышкой, головной болью, повышением температуры тела до 39 °С и общей слабостью. Через 2 дня присоединились боли в мышцах и суставах. Лечился самостоятельно в течение 2 недель анальгетиками и жаропонижающими средствами, но улучшение не наступало. Вынужден был вызвать скорую помощь, которая доставила больного в стационар ГКБ № 55 с предварительным диагнозом пневмонии.

В результате клинико-рентгенологического обследования и на основании данных компьютерной томографии (КТ) больному был поставлен диагноз: саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (рис. 1 и 2).

Для уточнения диагноза пациент был направлен в НИИ пульмонологии ФМБА России. При поступлении 22.11.06 в процессе физикального обследования обращали на себя внимание бледность кожных покровов, цианоз губ, акроцианоз, изменение концевых фалангов пальцев рук и ногтей в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол", учащение дыхания до 22 мин$^{-1}$. Перкуторно границы легких не изменены, в задне-базальных отделах (больше слева) определяется притупление и укорочение перкуторного звука. Аускультативно на фоне ослабленного дыхания по всем легочным полям легких выслушивались сухие хрипы, слева – крепитирующие влажные хрипы и шум трения плевры. Пульс – 72 мин$^{-1}$, артериальное давление – 130 / 80 мм рт. ст.

Общий анализ крови выявил лейкоцитоз – 17,0 × 10^9/л с лимфопенией 15 %, эозинофилию – 5 %, моноцитоз – 13 % и повышение СОЭ до 39 мм/ч. В моче следы белка. Биохимический анализ крови: мочевина и креатинин – 4,4–7,1 ммоль/л и 102–120 мкмоль/л соответственно, лактатдегидрогеназа повышена до 735 ед/л, С-реактивный белок – положительный в титре 1:4. Анализ мокроты: характер слизисто-гнойный, лейкоциты – 35–40, эритроциты – 3–5, эозинофилы – 2-3 в поле зрения. ВК и атипичные клетки не обнаружены, найден *Streptococcus* sp. – 106.

При исследовании функции внешнего дыхания с помощью бодиплетизмографии были выявлены нарушения вентиляции легких по смешанному обструктивно-рестриктивному типу с нарушением диффузионной способности (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 64 %, общая емкость легких – 89 %, диффузионная способность легких (DLCO) – 63 %).

После консультации фтизиатра и проведения специфических тестов (анализ мокроты на ВК, туберкулиновая проба) был исключен диагноз туберкулеза легких.

Больному была назначена гормональная терапия преднизолоном в суточной дозе 40 мг. Через 10 дней отмечена положительная динамика: исчезли шум трения плевры и крепитация, выслушивались сухие рассеянные хрипы на фоне жесткого дыхания, улучшилось самочувствие и общее состояние больного. На повторной КТ легких множественные мелкоочаговые тени не выявлялись, однако сохранялась лимфоаденопатия (рис. 3).

Больной был временно выписан (по семейным обстоятельствам) с диагнозом: интерстициальная пневмония неясной этиологии. Продолжал гормонотерапию, находясь на больничном листе. Через 3 недели пациент поступил вновь с рецидивом заболевания: беспокоили первоначальные жалобы и подъем температуры до субфебрильных цифр. При физикальном обследовании – повторная картина острого воспалительного заболевания легких с появлением крепитации на фоне ослабленного дыхания.

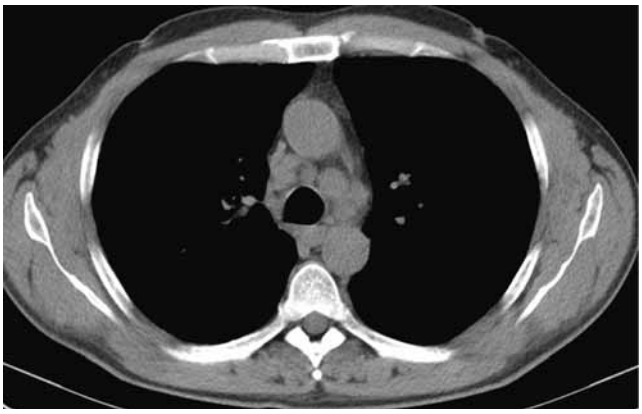


Рис. 3. КТ легких (повторная). Заметна положительная динамика: легочная ткань обоих легких с признаками локального пневмосклероза в базальных отделах. Стенки бронхов утолщены, деформированы. Определяется утолщение костальной плевры преимущественно кортико-базальной локализации, жидкость в плевральных полостях не обнаруживается. Увеличенные лимфатические узлы

Больному была назначена видеоторакоскопическая биопсия.

В условиях РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского была проведена боковая миторакотомия по 6-му межреберью справа. В плевральной полости – мощные сращения с полной ее облитерацией. Полностью выделена нижняя доля. При ревизии в ней определяются мелкие просовидные узелки. Висцеральная и париетальная плевра в нижне-задних отделах утолщены. Произведена краевая резекция 2 участков нижней доли правого легкого (взята биопсия для гистологического исследования в НИИ пульмонологии). Выполнена частичная париетальная плеврэктомия утолщенной плевры.

При гистологическом исследовании биоптатов легкого в НИИ пульмонологии обнаружены участки фиброза (рис. 4), очаговые кровоизлияния и лимфоидные инфильтраты в висцеральной плевре с наличием тонкостенных сосудов и микроваскулитов. В плевре и субплевральной области легких – множественные эпителиоидноклеточные гранулемы (рис. 5, 6) с гигантскими многоядерными клетками. В их цитоплазме – наличие угольного пигмента, темных полигональных частиц и карбоновых фибрилл. Гранулемы располагаются преимущественно периваскулярно (рис. 7). При окрашивании пикрофуцином и фукселином в гранулемах обнаружена нежная сеть коллагеновых волокон. В этих же зонах – умеренное утолщение стенок альвеол. Встречаются очаги лимфоидной инфильтрации. В части альвеол – скопления сидерофагов и разрастание грануляционной ткани. Имеет место пролиферация альвеолоцитов II типа.

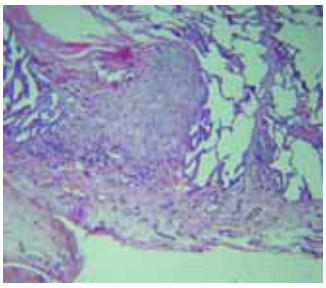


Рис. 4. Участок подплеврального фиброза с лимфоидной инфильтрацией и отложением угольного пигмента. Окраска гематоксилином и эозином; × 40

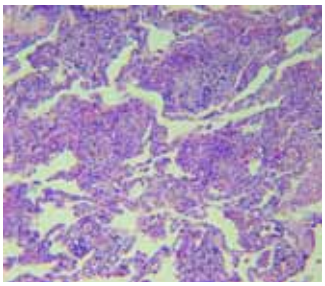


Рис. 5. Множественные эпителиоидноклеточные гранулемы в межальвеолярных перегородках. Окраска гематоксилином и эозином; × 100

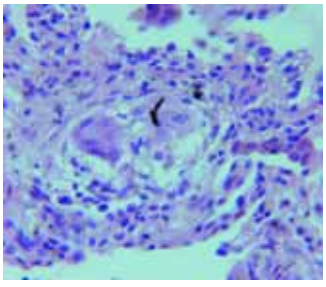


Рис. 6. Эпителиоидноклеточная гранулема с гигантскими многоядерными клетками, скопление пылевого пигмента в виде палочковидных структур и частиц неправильной полигональной формы. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

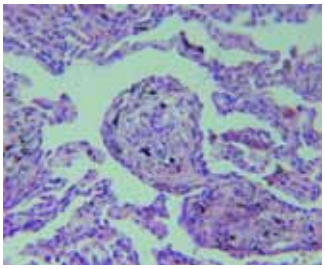


Рис. 7. Врастание эпителиоидноклеточных гранулем в виде полипов в просвет альвеол. Пролиферация альвеолоцитов 2-го типа по их периметру. Сидерофаги в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

Встречаются очаговые дистелектазы. Обнаружены мускуляризация артериол с сужением их просветов, пролиферация интимы значительного числа ветвей легочной артерии, очаговое разволокнение эластических мембран, что свидетельствует о наличие вторичной легочной гипертензии.

Приведенные данные открытой видеоторакобиопсии и гистологии с учетом клинической картины заболевания позволили исключить саркоидоз и уточнить генез интерстициальной пневмонии. Больному был поставлен следующий диагноз: гиперчувствительный пневмонит, подострое течение с исходом в организующуюся пневмонию, двусторонний плеврофиброз, дыхательная недостаточность I степени.

На фоне лечения больного дексазоном (внутривенное введение 8 мг в течение 12 дней) и последующего перорального приема преднизолона (40 мг в сутки) была отмечена клинически выраженная положительная динамика: нормализация температуры, уменьшение одышки, кашля, болей в грудной клетке, улучшение показателей вентиляции легких (снижение ЖЕЛ до 7,5 %) и DLCO (незначительное снижение до 78 % от нормы).

Посредством КТ легких выявлены локальный пневмосклероз, лимфоаденопатия средостения. Формула крови в пределах нормы.

Получая поддерживающую дозу глюкокортикостероидов (преднизолон – 30 мг в сутки), больной переведен в клинику НИИ медицины труда РАМН для решения вопроса о связи гиперчувствительного пневмонита с профессией.

На основании клинической картины заболевания с учетом профанамнеза, профмаршрута пациента, данных санитарно-гигиенической характеристики его рабочего места и выявленной гиперчувствительности замедленного типа к компонентам производственной пыли была подтверждена связь диагноза гиперчувствительного пневмонита с профессией. Медико-социальная экспертиза (МСЭ) установила степень утраты трудоспособности больного с определением инвалидности II А группы. Дано следующее заключение МСЭ: основное заболевание профессиональное; противопоказана работа в контакте с пылью, веществами сенсибилизирующего, токсического и раздражающего действия, в неблагоприятных метеорологических условиях; рекомендовано динамическое наблюдение у врача-пульмонолога и профпатолога.

Обсуждение

Приведенный клинический случай свидетельствует о неоднозначности симптомокомплекса гиперчувствительного пневмонита. Начало заболевания имитировало гриппоподобный синдром и картину пневмонии, диагнозы которых были исключены после углубленного обследования. В ходе КТ легких были выявлены изменения в корнях обоих легких и лимфоаденопатия, что укладывалось в симптоматику саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов.

Однако профанамнез болезни (острое начало после длительного контакта с металлами-аллергенами и фиброгенной пылью) указывал на необходимость проведения дифференциального диагноза между саркоидозом и профессионально обусловленной патологией легких.

Для классической картины саркоидоза было нехарактерным отсутствие у данного больного на РКТ изменений в верхне-легочных зонах, слияния очагов, отсутствие кистозных изменений с формированием характерных булл и смещения средостения [7, 8], в то время как особенности клинических проявлений (жалобы, физикальные данные, выраженные диффузионные нарушения, картина КТ) и их динамика свидетельствовали в пользу гиперчувствительного пневмонита [9]. По данным ряда зарубежных авторов, при остром и подостром течение ГП возможно увеличение внутригрудных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с воспалительными изменениями в плевре и скоплением жидкости в плевральной полости [1, 2, 10].

Диагноз был подтвержден и результатами видеоторакоскопии и гистологии биоптатов. На это указывали следующие признаки:

- исчезновение увеличенных лимфоузлов при ревизии легких и плевральной полости;
- наличие мелких просовидных образований в нижних долях легких;
- обнаружение металлической пыли, темных полигональных телец и карбоновых телец и фибрилл в цитоплазме эпителиоидных гранулем;
- отсутствие характерных для саркоидоза астероидных телец, телец Шаумана и "штампованных гранулем" [11].

Волнообразное течение болезни (со сменой обострения ремиссией и наоборот) на протяжении более 4 месяцев с постепенным развитием фиброза соответствует описанной в литературе подострой форме ГП [3]. Учитывая своеобразную клиническую картину заболевания, больной взят под динамическое наблюдение для проведения курсов противорецидивной терапии с целью предотвращения прогрессирования патологического процесса.

Литература

1. *Parkers W.R.* Occupational lung disorders. London: Butterworth – Heinemann LTD; 1994.
2. *Путов Н.В.* (ред.). Диссеминированные процессы в легких. М.: Медицина; 1984.
3. *Lama M., Chapela R., Salas J.* Hypersensitivity pneumonitis. Clinical approach and an integral concept about its pathogenesis. A Mexican point of view: In: Lama M.S., Barrios R., eds. Interstitial pulmonary diseases: selected topics. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1991. 171–195.
4. *Patel A.M., Ryu J.H., Reed C.E.* Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions (see comment). J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 661–670.
5. *Pardo A., Barrios R., Gaxiola M. et al.* Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1698–1704.
6. *Васильева О.С.* Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: (руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 351–366.
7. *Визель А.А.* Саркоидоз. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 268–281.
8. *Визель А.А., Визель Е.А., Визель И.Ю.* Клинический пример ведения больного с прогрессирующим внутригрудным саркоидозом. Consilium Medicum 2008; 10 (3): 15–19.
9. *Lynch D.A., Rose C.S., Way D. et al.* Hypersensitivity pneumonitis: Sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. Am. J. Roentgenol. 1992; 159: 469–472.
10. *Niimi H., Kang E.Y., Kwong J.S. et al.* CT of chronic infiltrative lung disease: Prevalence of mediastinal lymphadenopathy. J. Comput. Assist. Tomogr. 1996; 20: 305–308.
11. *Coleman A., Colby T.V.* Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 514–518.

Поступила 30.06.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002-056.3-02

П.Н.Любченко, Т.В.Стоцкая, В.А.Кузьмичев, Т.Г.Кабанова, К.И.Ершова

Значение видеоторакоскопии в диагностике сложных случаев профессиональных болезней легких

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

P.N.Lyubchenko, T.V.Stotskaya, V.A.Kuzmichev, T.G.Kabanova, K.I.Ershova

Videothoracoscopy for detection of difficult cases of occupational lung pathology

Пневмокониозы входят в группу интерстициальных заболеваний легких и, по данным *Н.А.Мухина и др.* [1], составляют среди них 24 %. Основным методом диагностики пневмокониозов является рентгенологический, а именно стандартная рентгенография легких.

В последние годы на промышленных предприятиях отмечается снижение концентрации фиброгенной пыли на рабочих местах, но в связи с технологическим прогрессом и использованием сложных смешанных материалов изменяется клиническая картина и течение заболевания [2]. Например, диффузные диссеминированные процессы часто протекают по типу гиперчувствительных пневмонитов. По мнению *N.Singh* и *G.S.Davis* [3] особенностью легочной патологии, вызываемой у рабочих низкими концентрациями пыли и сложными смесями материалов, является неспецифический или интермиттирующий характер заболевания. Диагностика легочных изменений осложняется взаимодействием между эндогенными факторами, генетической предрасположенностью, воздействием табачного дыма, сопутствующими патологиями [3, 4].

Все это затрудняет диагностику легочных заболеваний у рабочих современных промышленных предприятий. Для уточнения диагноза применяют рентгеновскую компьютерную томографию высокого разрешения (РКТВР), позволяющую выявить детали легочного рисунка, распространенность патологического процесса, его динамику. *G.Biskaldi et al.* [5] рекомендуют использовать РКТВР у рабочих с нормальными функциональными тестами и воздействием пыли с невысоким содержанием двуокиси кремния.

При отсутствии выраженного фиброза используется также трансбронхиальная биопсия с гистологическим исследованием препарата. Однако данный метод обеспечивает гистологическую верификацию интерстициальных болезней легких приблизительно у 60 % больных из-за небольших размеров биопсийного материала [6].

В настоящее время для верификации диагноза применяется современная диагностическая технология – видеоторакоскопия с клиновидной резекцией легкого. Гистологическое исследование препаратов позволяет уточнить диагноз почти в 100 % случаев, а у 46–61 % пациентов – изменить тактику лечения [7, 8].

Приводим собственные наблюдения.

Случай 1

Больная Ж., 65 лет, поступила в отделение профпатологии 14 июля 2003 г. с подзрением на асбестоз и злокачественную мезотелиому плевры. С 1957 г. по 1997 г. (40 лет) работала на заводе пластмасс нормировщиком, аппаратчицей и лаборантом цеха полистирольной пленки, последние 20 лет – аппаратчицей непрерывной пропитки нитей в отделении по производству дугостойких и кремний-органических прессматериалов. В процессе производства кремний-пластиков в смесевой барабан загружается до 50 % волокнистого хризотилового асбеста от общей массы сырья, затем выполняется выгрузка вручную после смешивания, загрузка на вальцы, получение асбестсодержащего листа, закладка его в дробилку, не имеющую местной вытяжной вентиляции, и дробление. Содержание пыли в 1991–1995 гг. (более ранние анализы не сохранились) на рабочем месте не превышало предельно допустимой концентрации (ПДК) 2 мг/м^3. В 1988 г. впервые при медосмотре, в который входило рентгеновское обследование, было выявлено утолщение костальной плевры справа. Последнее флюорографическое обследование проведено в 1990 г., результаты неизвестны. В марте 2003 г. при устройстве на работу дворником

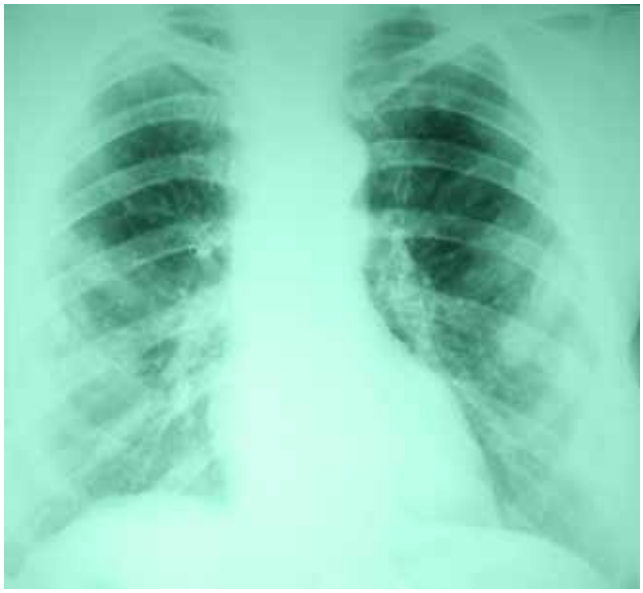


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Ж. Легочный рисунок усилен, деформирован по мелкосетчатому типу. По периферии – множественные разнокалиберные очаговые тени

Рис. 2. РКТВР: легочный рисунок усилен на всем протяжении. В кортикальных зонах отмечаются узловые образования плевры

на тот же завод была сделана рентгенограмма легких, обнаружены выраженные плевральные изменения, и больная направлена в отделение профпатологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (Москва) с учетом прошлого контакта с асбестом.

В ходе обследования в отделении не выявлены нарушения биомеханики дыхания и диффузионной способности легких. При стандартной рентгенографии легких и РКТВР выявлены усиление и деформация легочного рисунка по мелкосетчатому типу с умеренным количеством неправильных линейных затемнений (рис. 1). В легочных полях обнаруживались множественные разнокалиберные очаговые тени разной формы и плотности, которые, по данным РКТВР, являются образованиями плевры (рис. 2).

В рентгенологическом заключении установлен диагноз злокачественной мезотелиомы плевры и асбестоза, которому, однако, не соответствовали удовлетворительное состояние больной и длительность плевральных изменений. Поэтому 30 июля 2003 г. была проведена видеоторакоскопия с биопсией узловых образований плевры.

При ревизии выпот не обнаружен. На париетальной плевре выделялись множественные узловые образования белого цвета, плотно-эластической консистенции. Выполнена биопсия образований, и сделано гистологическое заключение о наличии в исследуемом материале микрофрагментов грубой волокнистой соединительной ткани.

Пациентка была выписана с диагнозом асбестоза s/s, p/p 2/2 (I степень) с поражением париетальной плевры (асбестоз плевры) и дыхательной недостаточностью I степени.

Заболевание было классифицировано как профессиональное. Рекомендовано направить пациентку на медико-социальную экспертизу для определения компенсации ущерба здоровью.

Впоследствии, в 2005 г. и 2007 г., пациентка повторно находилась на обследовании. При рентгенографии динамика не выявлена, однако функциональные дыхательные тесты ухудшились: сформировалась генерализованная обструкция внутригрудных дыхательных путей, нарушилась структура общей емкости легких по типу гиперинфляции II степени, наблюдались признаки синдрома утраты легкими эластических свойств.

Таким образом, использование видеоторакоскопии с биопсией легкого позволило уточнить диагноз профессионального заболевания – асбестоза с массивным двухсторонним доброкачественным фиброзом париетальной плевры.

Случай 2

Пациентка М., 42 года, работала медицинской сестрой в течение 22 лет, последние 16 лет – в психоневрологическом интернате для постоянного проживания пациентов с хроническими психическими заболеваниями. В соответствии с врачебными назначениями выполняет инъекции антибиотиков (цефазолин, линкомицин, гентамицин), нейролептиков (аминазин, трифтазин, галоперидол), транквилизаторов (феназепам), раздает таблетированные нейролептики.

В феврале 2003 г. поступила в 1-е терапевтическое отделение МОНИКИ с предварительным диагнозом фиброзирующего альвеолита и жалобами на малопродуктивный кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, одышку при небольшой физической нагрузке, субфебрильную температуру.

При осмотре состояние тяжелое, выявлены акроцианоз, одышка в покое до 48 мин$^{-1}$, тахикардия, в легких – единичные крепитирующие хрипы. На рентгенограмме легких, нарастая от диафрагмы к верхушкам, определяются множественные мелкие средней интенсивности очаговые тени. Контуры корней размыты.

При исследовании функции внешнего дыхания не смогла выполнить пробу на определение жизненной емкости легких. 6 марта 2003 г. выполнена фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) и трансбронхиальной биопсией. В жидкости БАЛ кислотоустойчивые бактерии не выявлены. Гистологически в 2 крайне малых исследованных биоптатах обнаружены группы альвеол, местами сильно расширенных, со скоплениями альвеолярных макрофагов.

В связи с неинформативностью трансбронхиальной биопсии 1 апреля 2003 г. проведена видеоторакоскопия слева. При ревизии в плевральной полости выпота нет. Париетальная плевра не изменена. Висцеральная плевра и поверхность легкого неоднородные, с участками гиперемии. Произведена атипичная резекция участка язычковых сегментов с помощью аппарата "УО 60".

Гистологически в легких выявлены очаги хронического воспаления с обилием лимфоцитов, местами – скопление отечной жидкости в альвеолах, формирование гранулем с гигантскими многоядерными клетками. Обнаружены очаговые скопления альвеолярных макрофагов, участки фиброзирования. Заключение морфолога было следующим: вероятнее всего, экзогенный аллергический альвеолит.

Больная получала малопоточную оксигенотерапию, ретинол / токоферол, после гистологического заключения – преднизолон по 30 мг, который был назначен на 3 месяца с постепенным снижением дозы.

Пациентка была выписана с диагнозом экзогенного аллергического альвеолита подострого течения. После предоставления необходимых документов (копии трудовой книжки, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, выписки из амбулаторной карты) заболевание было признано профессиональным, вызванным воздействием аллергизирующих лекарственных препаратов. Больная трудоустроена вне контакта с лекарственными препаратами с компенсацией ущерба здоровью по профзаболеванию; в ходе экспертизы определено 40 % утраты трудоспособности.

Случай 3

Больная Г., 44 года. Поступила в отделение профпатологии 10 мая 2006 г. С февраля 1999 г. по 14 декабря 2005 г. (около 7 лет) работала машинистом упаковочной машины на химическом заводе. Завод выпускает сухие моющие средства, представляющие мелкоизмельченный кварц в смеси со щелочным компонентом. Содержание пыли на рабочем месте в 2002–2005 гг. составляло 0,66–2,6-2,3–3,0 мг/м^3 при ПДК 1 мг/м^3.

При профосмотре в декабре 2005 г. выявлена легочная диссеминация. Консультирована в областном противотуберкулезном диспансере, где туберкулез не подтвержден. Рекомендовано обследование в отделении профпатологии.

При обследовании в отделении хрипы в легких не выслушивались. Биомеханика дыхания не была нарушена. Диффузионная способность легких (DLCO) умеренно снижена (69,59 %$_{долж.}$), отношение DLCO к альвеолярному объему (VA) составило 72,6 %$_{долж.}$. На рентгенограмме органов грудной клетки просматривается фиброз верхушек обоих легких, двухсторонняя мелкоочаговая диссеминация (рис. 3).

В ходе РКТВР диагностирована очагово-интерстициальная диссеминация обоих легких с более выраженными изменениями на уровне верхушек, лимфоденопатия корней легких и средостения (рис. 4). Подобные изменения могут быть проявлением как саркоидоза, так и пневмокониоза. При фибробронхоскопии органическая патология не выявлена. Было проведено гистологичес-

Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Г. Двусторонняя мелкоочаговая диссеминация, фиброз верхушек обоих легких

кое исследование трансбронхиального биоптата, в результате которого обнаружено, что в ткани легкого утолщена часть межальвеолярных перегородок за счет склероза и гиперплазии гладких мышц. В просветах единичных альвеол наблюдались скопления сидерофагов. В пределах исследованного материала саркоидоз не подтвердился.

Относительно короткий стаж работы в контакте с низкими концентрациями кварцсодержащей пыли не соответствовал диагнозу пневмокониоза. Поэтому 2 июня 2006 г. была выполнена видеоторакоскопия. При ревизии выявлен подозрительный участок в средней доле. Проведена атипичная резекция средней доли с помощью аппарата *Endo CIA universal*. Также обнаружен увеличенный лимфоузел средостения (паратрахеальный) 1,5 × 1 см, проведена его частичная биопсия с помощью ультразвукового ножа и биопсийных щипцов.

После консультации проф. *А.Л.Черняева* (НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва) сделано гистологическое заключение по биоптатам: изменения соответствуют гиперсенситивному экзогенному альвеолиту в комбинации с пневмокониозом (силикозом). В лимфатическом узле – гранулематозный лимфаденит.

Пациентка была выписана с диагнозом гиперчувствительного пневмонита хронического течения, вызванного воздействием кварцсодержащей пыли. Больная трудоустроена наклейщицей этикеток вне контакта с пылью с определением 20 % утраты трудоспособности и выплатой компенсации.

Проведено лечение преднизолоном по 30 мг в сутки в течение 3 месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены.

При РКТВР в динамике через год выявлена картина диффузного двухстороннего распространенного пневмоплеврофиброза

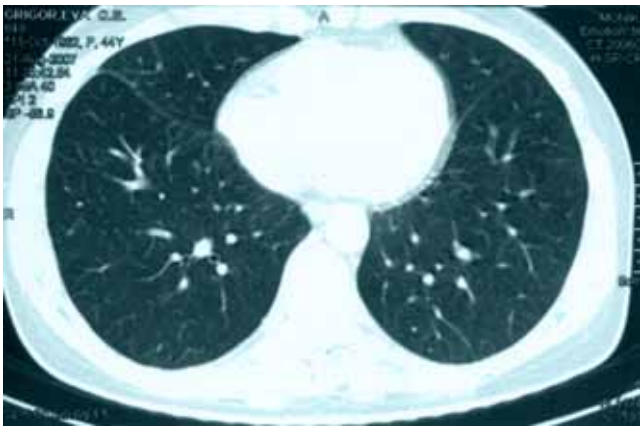


Рис. 4. РКТВР: очагово-интерстициальная диссеминация обоих легких с более выраженными изменениями на уровне верхушек. Лимфаденопатия корней легких и средостения

с формированием элементов "сотового легкого", деформативными изменениями бронхов, а также лимфаденопатия средостения.

Случай 4

Больная Л., 58 лет, поступила в отделение профпатологии 20 ноября 2007 г. С 1970 г. по 2006 г. (36 лет) работала на горнообогатительном комбинате транспортировщицей, пробоотборщицей, бункеровщицей, с 1992 г. по 2006 г. (14 лет) – дробильщицей в контакте с кварцсодержащей пылью, незначительно превышающей ПДК (в 2,3 раза).

При обследовании в отделении гастроэнтерологии МОНИКИ в 2006 г. по поводу обострения хронического панкреатита выявлен правосторонний экссудативный плеврит. Выполнена плевральная пункция, удалено 550 мл серозной жидкости, при цитологическом исследовании 89 % составили лимфоциты, 11 % – гистоциты.

Пациентка проконсультирована в областном противотуберкулезном диспансере, однократно в мокроте были обнаружены микробактерии туберкулеза (МБТ). В сентябре–декабре 2006 г. получала лечение в туберкулезном санатории изониазидом, этамбутолом, но в связи с развитием токсического гепатита и обострением хронического панкреатита терапия через 4 месяца была отменена. В апреле–мае 2007 г. больная была обследована в НИИ туберкулеза, где был установлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита и рекомендована консультация профпатолога.

При обследовании в отделении профпатологии в легких прослушивались единичные сухие хрипы при форсированном дыхании. СОЭ составила 36 мм/ч, остальные показатели крови – без особенностей. В мокроте МБТ не обнаружены.

При исследовании биомеханики дыхания выявлены нарушения по типу изолированной обструкции центрального отдела внутригрудных дыхательных путей. Общая емкость легких – в пределах нормы.

Диффузионная способность легких умеренно снижена (DLCO – 67,5 %; DLCO / VA – 53,15 %). На рентгенограмме органов грудной клетки легочный рисунок умеренно диффузно усилен по мелкосетчатому типу. При РКТВР легочный рисунок на всем протяжении диффузно неравномерно усилен, деформирован по ячеистому типу за счет неравномерного уплотнения внутридольковых перегородок и плевральных утолщений, более выражены изменения на уровне верхних отделов легких. Субплеврально определяются отдельные мелкие, до 1-2 мм, узелковые уплотнения. Стенки бронхов уплотнены, признаков нарушения бронхиальной проходимости нет. 11 декабря 2007 г. проведена видеоторакоскопия слева. В плевральной полости выражен спаечный процесс. После разделения спаек в верхней доле обнаружены множественные мелкие узелки до 2 мм. Проведена атипичная резекция верхушечного сегмента верхней доли.

При микроскопическом исследовании фрагмента верхушки левого легкого в ткани легкого определяются множественные перибронхиальные и периваскулярные фиброзирующиеся силикотические узелки, выраженный фиброз легкого и плевры, признаки пре- и посткапиллярной гипертензии малого круга. Признаки туберкулеза в пределах данного биоптата не обнаружены (патологоанатом – проф. *И.А.Казанцева*).

Больная была выписана с диагнозом силикотуберкулеза, силикоза, интерстициальной формы s/s 1/1 (I степень), посттуберкулезного пневмофиброза, хронического обструктивного бронхита с дыхательной недостаточностью I степени.

Заболевание легких профессиональное. Дальнейшая работа в контакте с пылью, раздражающими веществами, тяжелый физический труд противопоказаны. Пациентка подлежит направлению на медико-социальную экспертизу для решения вопроса о возмещении ущерба здоровью по профзаболеванию легких. Показано наблюдение фтизиатра по месту жительства.

Заключение

Таким образом, использование видеоторакоскопической биопсии легкого в профпатологии позволяет уточнить диагноз, назначить правильное лечение, обеспечить материальную компенсацию пациенту. Рекомендуется шире применять в профпатологии новые диагностические технологии.

Литература

1. *Мухин Н.А., Серов В.В., Коган Е.А. и др.* Клинико-морфологическая характеристика интерстициальных болезней легких. Клин. мед. 1995; 73 (3): 77–80.
2. *Измеров Н.Ф., Дуева А.А., Милшникова В.В.* Иммунологические аспектв современных форм пневмокониозов. Медицина труда и пром. экол. 2000; 6: 1–6.
3. *Singh N., Davis G.S.* Review: occupational and environmental lung disease. Curr. Opin. Pulm. Med. 2002; 8 (2): 117–125.
4. *Кузьмина Л.П.* Устойчивость организма к воздействию факторов производственной среды и трудовой деятельности. В кн.: Медицина труда. Введение в специальность. М.; 2002. 152–183.
5. *Biscaldi G., Fonte R., Paita Z. et al.* High resolution computerized tomography in the diagnosis of silicosis and mixed dust pneumocomosis. G. Ital. Med. Lav. Ergon. 1999; 21 (4): 278–286.
6. *Герасин В.А.* Бронхологические методы в диагностике интерстициальных заболеваний легких. В кн.: Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. СПб.; 2005. 67–77.
7. *Акопов Л.Л., Егоров В.И., Агишев А.С.* Хирургические методы в диагностике интерстициальных заболеваний легких. В кн.: Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. СПб.; 2005. 100–107.
8. *Rena O., Casadio C., Leo F. et al.* Videothoracoscopic lung biopsy in diagnosis interstitial lung disease. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999; 16 (6): 624–627.

Поступила 14.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-057-07:617.54-072./:621.3

А.В.Власова[1], *Н.А.Ильина*[2], *С.Д.Попов*[3], *А.Г.Чуприн*[1]

Нетипичная локализация нейробластомы средостения у ребенка раннего возраста

1 – ГУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница", г. Ярославль;
2 – СПбГУЗ "Детская городская больница № 1", Медицинская академия последипломного образования, кафедра лучевой диагностики, Санкт-Петербург;
3 – СПбГУЗ "Детская городская больница №1", Санкт-Петербург

A.V.Vlasova, N.A.Ilyina, S.D.Popov, A.G.Chuprin

Atypical localization of mediastinal neuroblastoma in an infant

Синдром расширенного средостения в детской клинической практике требует особого внимания и расширенного обследования с целью выявления его причин. Объемные образования средостения занимают от 0,5 до 3 % среди новообразований различной локализации. По данным разных авторов, 80 % всех образований средостения у пациентов детского возраста составляют нейрогенные и эмбриональные опухоли, бронхогенные и энтерогенные кисты [1–3]. Опухоли и кисты средостения долгое время протекают бессимптомно. Примерно у $^1/_3$ больных объемные образования средостения обнаруживаются случайно, из них 83 % составляют доброкачественные опухоли [2]. При злокачественных опухолях обычно удается выявить интоксикационный синдром в виде повышения температуры тела, снижения аппетита, утомляемости, снижения толерантности к инфекциям. Местные симптомы при злокачественном росте характеризуются синдромом сдавления соседних органов: боль в груди, кашель, одышка, дисфагия, синдром верхней полой вены, нарушение голоса и парез диафрагмального нерва [4, 5].

Нейробластома является опухолью, типичной для детского возраста, и встречается в 7–10 % случаев всех злокачественных новообразований у детей. Это самая распространенная солидная опухоль экстракраниальной локализации у детей до 5 лет. Ежегодно регистрируют 6–8 случаев на 1 миллион детского населения при среднем возрасте пациентов 2 года. Причем в большинстве случаев (72 %) нейробластома локализуется в забрюшинном пространстве и только в 22 % – в заднем средостении [6, 7]. В центральном средостении она располагается чрезвычайно редко [8].

На 1-м этапе диагностического процесса необходимо определить, где располагается патологическое образование: в легком или средостении? В 99 % случаев оценки рентгенограммы органов грудной клетки можно ориентироваться на правило: объемные образования средостения имеют четкие и ровные контуры, злокачественные опухоли легкого, напротив, в большинстве своем имеют нечеткие и неровные контуры [4, 9].

На 2-м этапе необходимо определить органную принадлежность образования средостения. Метод ультразвукового исследования (УЗИ) позволяет оценить состояние тимуса, внутригрудных лимфатических узлов и их участие в патологическом процессе. Значимость метода ультразвукового исследования (УЗИ) возрастает, если патологическое образование прилежит к грудной клетке или расположено в переднем или заднем средостении. В этом случае удается визуализировать образование, уточнив его размеры, контуры, границы, наличие капсулы, эхогенность и однородность эхоструктуры, заподозрить инвазию в окружающие органы и ткани, наличие или отсутствие в нем кровотока в режиме цветного доплеровского картирования и провести дифференциальную диагностику с сосудистыми мальформациями [10, 11].

Основным методом диагностики объемных образований средостения на сегодняшний день является спиральная компьютерная томография (СКТ), которая позволяет выявить патологическое образование на ранних стадиях, правильно оценить его размеры и контуры, изучить его структуру, а также установить степень инвазии в окружающие ткани и органы, уточнить распространенность опухолевого роста [4, 5]. Денситометрическая характеристика плотности образования позволяет выделить патологические процессы с повышенным и пониженным коэффициентом ослабления рентгеновского пучка по отношению поглощающей способности скелетной мускулатуры [4, 9]. Для широкого ряда опухолей средостения коэффициент абсорбции составляет от +10 до +50 единиц Хаунсфилда (Hu) [12].

На 3-м этапе необходимо оценить способность объемного образования накапливать контрастное вещество. Предлагается разделять все объемные образования средостения на патологические процессы с повышенным и пониженным коэффициентом ослабления рентгеновского пучка после контрастного усиления [13, 14]. Проведение СКТ в режиме ангиографии с денситометрической оценкой плотности образования в динамике, позволяют обнаружить опухоли – акцепторы контрастного вещества и сосудистые образования [12]. Несмотря на высокие возможности СКТ и УЗИ, окончательный нозологический диагноз устанавливается только с помощью гистологического исследования [3, 4, 15].

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки
Примечание: в верхнем и среднем отделах центрального средостения определяется округлое образование с четкими контурами, сливающееся с тенью средостения.

Мы приводим клинический случай диагностики нетипично расположенной нейробластомы у ребенка раннего возраста.

Анамнез заболевания. Мальчик Б. в возрасте 1 года 2 месяцев направлен на обследование по поводу изменений, случайно обнаруженных на рентгенограмме грудной клетки. При очередном остром респираторном заболевании более 5 суток сохранялось повышение температуры тела до фебрильных цифр. Выполнена обзорная рентгенограмма грудной клетки. Выявлено расширение верхнего средостения вправо за счет объемного образования (рис. 1). При сборе анамнеза удалось выявить 2 кратковременных эпизода немотивированного подъема температуры тела до 39 °С на 1-м году жизни с интервалом в несколько месяцев (примерно в возрасте 6 и 10 месяцев), температура нормализовалась от однократного приема жаропонижающего, была расценена педиатром как реакция на прорезывание зубов. В течение последнего месяца отмечено появление сосудистой сети на коже в области надплечья и плеча справа.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом 1-й половины, роды в срок, продолжительностью 12 ч, родостимуляция. Масса при рождении – 3 930 г, рост – 54 см. Рос и развивался по возрасту. На естественном вскармливании – до 6 месяцев. На 1-м году жизни мальчик 4 раза перенес острые респираторные вирусные заболевания (протекали нетяжело).

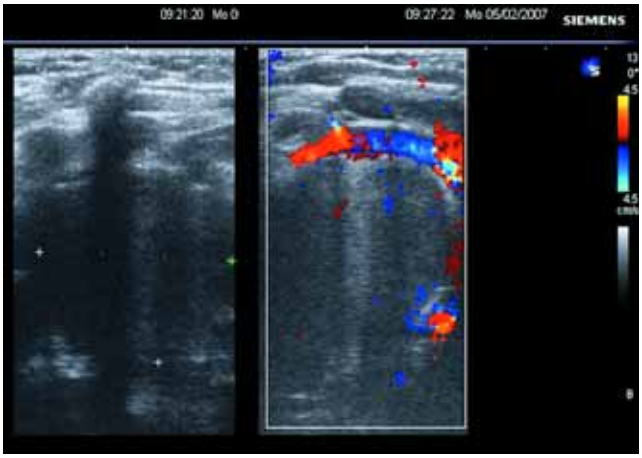


Рис. 2. Ультразвуковое исследование
В верхнем и среднем отделах центрального средостения справа определяется изоэхогенное образование (солидное, с четкими, ровными контурами, относительно однородной структуры), отчетливый интранодулярный кровоток не фиксируется (в режиме цветного допплеровского картирования и энергетического допплера). Верхний полюс образования плотно прилегает к подключичной артерии.

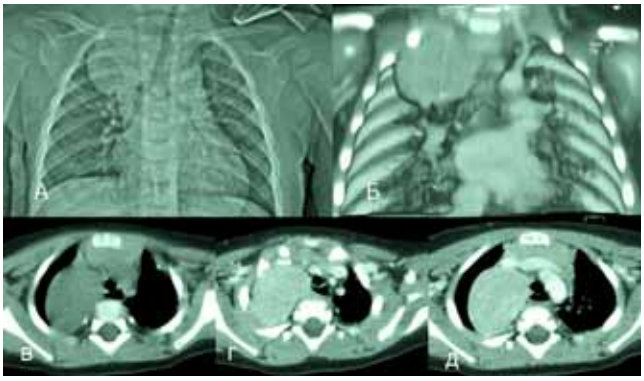


Рис. 3. А – обзорная топограмма органов грудной клетки. Б – СКТ, 3D-реконструкция. В – аксиальный КТ-срез на уровне образования до введения контрастного вещества. Г, Д – аксиальный КТ-срез на уровне образования после введения контрастного вещества
Примечание: в верхнем и среднем отделах центрального средостения, преимущественно справа, определяется округлое образование с четкими, ровными контурами, оказывающее умеренное объемное воздействие: трахея и ее бифуркация смещены влево, правый главный бронх – вниз, плечеголовные вены и верхняя полая венаявперед (в большей степени правая плечеголовная вена). Образование имеет однородную структуру и не связано с крупными сосудами средостения. Плотность образования без контрастирования (В) + 30 Hu, после контрастирования (Г, Д) увеличилась до +144 Hu.

Клинически ребенок в удовлетворительном состоянии, нутритивный статус удовлетворительный, периферические лимфатические узлы и паренхиматозные органы не увеличены. В легких физикальных изменений нет. В результате УЗИ тимуса, органов брюшной полости и общеклинических и биохимических анализов патология не выявлена. Для уточнения локализации патологического образования и связи с сосудистыми структурами средостения выполняется ультразвуковое сканирование на аппарате *Siemens Sonoline G 60S* (Германия). Результаты УЗИ представлены на рис. 2.

На 3-м этапе СКТ исследование проводилось на двуспиральном компьютерном томографе *Somatom Emotion Duo* (*Siemens*, Германия) по стандартной методике с толщиной среза 5 мм, с применением программы *CT Angiography*, с внутривенным усилением контрастным веществом (Омнипак 350). Последующая обработка изображений включает денситометрию, построение трехмерных реконструкций сердечно-сосудистой системы и сосудов легких (3D-реконструкция). По результатам исследования (рис. 3), в верхнем и среднем отделах центрального средостения справа определялось округлое образование с четкими ровными контурами, однородной структуры, которое хорошо накапливало контрастное вещество и не имело связи с крупными сосудами. Пациент направлен в Детскую городскую больницу № 1 Санкт-Петербурга для оперативного лечения с подозрением на ангиофолликулярную гиперплазию лимфоузлов средостения (болезнь Кастельмана). После операции была верифицирована дифференцирующаяся нейробластома II степени по *Huges* (гистологическая картина представлена на рис. 4А и 4Б), выявлены метастазы в костный мозг. На сегодняшний день мальчик получает поддерживающий курс терапии.

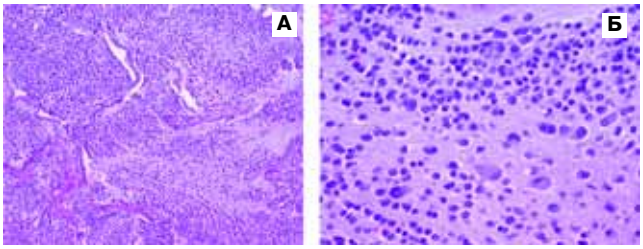


Рис. 4. А – микропрепарат, окраска гемотоксилином и эозином; × 100. Б – микропрепарат, окраска гемотоксилином и эозином; × 400
Видны недифференцированные нейробласты и отдельные клетки с крупной эозинофильной цитоплазмой, демонстрирующие ганглиозную дифференцировку. Определяются нейропиль и фиброваскулярные септы.

Заключение

1. В данном клиническом случае у ребенка раннего возраста имела место нетипичная локализация нейробластомы в центральном средостении.
2. Высокотехнологичные методы диагностики помогают выявить патологическое образование, определить его локализацию, органную принадлежность и свойства.
3. Все образования средостения у детей требуют оперативного вмешательства с целью предотвращения осложнений из-за опасности инфицирования, объемного воздействия с развитием синдрома сдавления окружающих органов и инвазивности злокачественного роста.

Литература

1. *Cohen A.J., Thomson L.N., Edvards F.H. et al.* Primary cysts and tumors of the mediastinum. Ann. Thorac. Surg. 1991; 51: 378–386.
2. *Davis R.D., Oldham N.H., Sabiston D.S.* Primary cysts and neoplasms of the mediastinum, risent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. Ann. Thorac. Surg. 1987; 44: 229–237.
3. *Azarow K.S., Pearl R.H., Zurcher R.* Primery mediastinal masses. A comparison of edult and pediatric population. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993; 106: 67–72.
4. *Власов П.В.* Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения (1 часть). Мед. визуализация 2005; 3: 29–41.
5. *Власов П.В.* Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения (2 часть). Мед. визуализация 2005; 4: 90–104.
6. *Nishi M., Miyake H., Takeda T. et al.* Mass screening of neuroblastoma in Sapporo Sity, Japan. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1992; 4 (14): 327–331.
7. *Berthold F., Hunneman D.Y., Kaser H., et al.* Neuroblastoma screening: arguments from analysis of three German neuroblastoma trials. Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1991; 1 (13): 8–13.
8. *Woodring J.H., Johnson P.J.* Computed tomography distinction of central thoracic masses. J. Thorac. Imag. 1991; 6: 32–39.
9. *Laurent F., Latrabe V., Lecesne R.* Mediastinal masses: diagnostic approach. J. Eur. Radiol. 1998; 8: 1148–1159.
10. *Бирюков Ю.И., Чарнецкий Р.И., Гаджелло Э.А.* Сосудистые новообразования средостения (обзор). Хирургия 1993; 9: 70–76.
11. *Пыков М.И., Ватолин К.В.* Детская ультразвуковая диагностика. М.; 2001. 448–451.
12. *Тюрин И.Е.* Компьютерная томография органов грудной клетки. С-Пб.; 2003.
13. *Glazer H.S., Siegel M.J. Sagel S.S.* Low-attenuation mediastinal masses on CT. Am. J. Roentgenol. 1989; 152: 1173–1177.
14. *Glazer H.S., Molyna P.K., Siegel S.S.* High-attenuation mediastinal masses on unenhanced CT. Am. J. Roentgenol. 1991; 156: 45–50.
15. *Alter J.L., Gardner K.L., Foxhall L.E. et al.* Neuroblastoma screening in the United States. Cancer 1998; 82: 1593–1602.

Поступила 31.01.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.27-006.38-053.3

Николай Федотович Измеров
К 80-летию со дня рождения

Nikolay F. Izmerov
To the 80th birthday

19 декабря 2007 г. исполнилось 80 лет со дня рождения директора ГУ НИИ медицины труда РАМН, заведующего кафедрой медицины труда ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, члена Бюро ОПМ РАМН, академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Николая Федотовича Измерова.

Российский ученый-гигиенист с мировым именем, общественный деятель, талантливый педагог и организатор здравоохранения, он на протяжении многих лет неизменно остается признанным авторитетом в России и за рубежом в области сохранения и укрепления здоровья работающих, профилактики профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний, сохранения трудового долголетия и пропаганды здорового образа жизни.

Николай Федотович Измеров родился в г. Бишкеке (Фрунзе) в Кыргызстане. Окончив в Джамбуле 10 классов экстерном, в 1946 г. поступил в Ташкентский медицинский институт на санитарно-гигиенический факультет. После окончания в 1952 г. медицинского института и курсов организаторов здравоохранения в ЦИУ(в) Н.Ф.Измеров работал старшим инспектором планово-финансового управления Минздрава РФ. В 1954 г. поступил в ординатуру ЦИУ(в), а в 1955 г. – в аспирантуру на кафедру коммунальной гигиены этого института, которую успешно окончил под руководством *В.А.Рязанова*, защитив кандидатскую диссертацию.

С 1960 г. по 1962 г. работал заместителем начальника отдела внешних сношений Минздрава РСФСР, в 1962 г. назначен заместителем министра здравоохранения, главным санитарным врачом РСФСР. В 1964 г. Министерство здравоохранения СССР рекомендовало Н.Ф.Измерова для работы во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в должности помощника генерального директора, которую он исполнял в течение 7 лет – до 1971 года. По возвращении из Женевы в сентябре 1971 г. Н.Ф.Измеров избран директором НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР (ныне ГУ НИИ медицины труда РАМН). В 1977 г. Николаю Федотовичу присвоено звание профессора, в 1980 г. он избирается членом-корреспондентом РАМН и в 1986 г. – академиком РАМН; с 1990 г. по 2006 г. – академик-секретарь Отделения профилактической медицины РАМН.

С приходом Н.Ф.Измерова в НИИ медицины труда широкое развитие получают исследования по разработке методологии комплексной оценки условий труда и состояния здоровья работающих практически во всех отраслях промышленности, обоснованию принципов и методов оздоровления производственной и окружающей среды, профилактики и сохранения здоровья работающих. Ученый, организатор здравоохранения, имеющий международный опыт, он провел большую работу по совершенствованию структуры института. Были созданы новые подразделения: отдел социально-гигиенических исследований, лаборатория гигиены труда женщин, лаборатория гигиены труда медицинских работников и другие. Активизируется международная деятельность, в 1975 г. институт становится сотрудничающим центром ВОЗ, регулярно проводятся симпозиумы, конференции, презентации, семинары с участием зарубежных ученых, представителей ВОЗ и МОТ, сотрудники участвуют в выполнении международных программ по медицине труда.

С именем Н.Ф.Измерова связаны решение важнейших проблем совершенствования методологии гигиенического нормирования с учетом сочетанного влияния факторов производственной среды, обоснование критериев и классификации условий труда, разработка методологии оценки профессионального риска для здоровья работающих и управления им, обоснование принципов доказательной медицины применительно к задачам медицины труда, а также использование инновационных медико-организационных технологий, достижений нанотехнологий при решении проблем современной профпатологии.

Н.Ф.Измеров является основоположником нового в России научного направления – медицины труда, интегрированной области профилактической и лечебной медицины. Он автор впервые изданного учебника по "Медицине труда" для студентов-медиков и последипломной подготовки врачей.

Научные труды Н.Ф.Измерова способствовали разработке концепции и стратегии охраны здоровья работающих России в новых социально-экономических условиях и являются основополагающими для разработки законодательства в области медицины труда, гигиены окружающей среды, обязательного социального страхования от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний. Им предложена концепция формирования и развития современной национальной системы медицины труда в РФ, поддержанная президиумом РАМН и рекомендованная Минздравсоцразвитию РФ в качестве составляющей национального проекта "Здоровье". Концепция одобрена на заседании общественной палаты (комиссия по здравоохранению) при президенте РФ и рабочей группы 3-сторонней комиссии.

По инициативе Н.Ф.Измерова проведены парламентские слушания разработанной под его руководством Федеральной программы "Здоровье работающего населения России", которая была одобрена Государственной Думой РФ. Программа "Здоровье работающего населения" послужила также основой для принятой Всемирной Ассамблеей Здравоохранения (май 2007 г.) резолюции "Здоровье работающих: глобальный план действий". По его предложению Правительство Москвы приняло решение о разработке и утверждении программы "Здоровье работающего населения города Москвы на 2008–2010 годы" в качестве подпрограммы "Столичное здравоохранение на 2008–2010 годы".

При методическом руководстве и активном участии Н.Ф.Измерова на ОАО "АвтоВАЗ" создан первый в России Центр медицины труда, деятельность которого получила одобрение ВОЗ. Н.Ф.Измеров стоит у истоков создания в 1987 г. уникального Музея истории гигиены труда и профпатологии, который включен в "Каталог музеев мира".

Результаты научной деятельности Н.Ф.Измерова нашли отражение более чем в 370 публикациях, в том числе 22 монографиях, учебниках, руководствах, справочниках, изданных в нашей стране и за рубежом. Под его редакцией в 2005 г. впервые в России опубликована "Российская энциклопедия по медицине труда" – систематизированное информационно-справочное издание, не имеющее аналогов в мире. Энциклопедия удостоена золотой медали на Всероссийском конкурсе Минздравсоцразвития РФ "Здоровье и безопасность – 2007". Им создана научная школа гигиенистов, подготовлено 36 кандидатов и 27 докторов наук. Многие его ученики занимают руководящие посты в органах и учреждениях здравоохранения, возглавляют вузы, центры, научно-исследовательские институты, лаборатории в нашей стране и за рубежом.

Н.Ф.Измеров является академиком Международной академии наук высшей школы, академиком Российской экологической академии, академиком Российской академии медико-технических наук, а также почетным членом многих зарубежных академий и обществ: Академии профилактической медицины Китая, Коллегиума Рамаццини, чешского Общества Пуркинье, польского, венгерского, кубинского, болгарского обществ медицины труда, членом редколлегий отечественных и зарубежных журналов. Он является лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, лауреатом премии РАМН им. Ф.Ф.Эрисмана.

Н.Ф.Измеров ведет обширную общественную и научно-организационную работу. Он член Высшего экологического совета и председатель секции "Экология человека" Государственной Думы, Председатель Межведомственного научного совета МЗСР РФ и РАМН "Медико-экологические проблемы здоровья работающих", член исполкома неправительственного экологического фонда им. В.И.Вернадского, вице-президент ЮНЕПКОМа, руководитель группы по вопросам охраны окружающей среды и здравоохранения совета старейшин при мэре г. Москвы, председатель межведомственного научного совета "Медико-экологические проблемы здоровья работающих", председатель докторского диссертационного совета, председатель Объединенного научного совета по охране труда, главный редактор журналов "Медицина труда и промышленная экология" и "Бюллетень научного совета медико-экологические проблемы работающих", член редакционного совета журнала "Медицинский курьер", член правления Национального фонда защиты потребителей РФ, член Комиссии по присуждению премии Правительства РФ в области науки и техники. По его инициативе и при активном участии учреждены Асбестовая ассоциация России и Всероссийская ассоциация врачей и специалистов медицины труда, президентом которой он является в настоящее время. Н.Ф.Измеров – один из инициаторов и президент ежегодно проводимого национального конгресса "Профессия и здоровье", призванного способствовать реализации государственной социальной политики по сохранению трудового потенциала и решению медико-экологических проблем здоровья работающих.

Заслуги Н.Ф.Измерова в развитии науки, подготовке кадров, его обширная научно-общественная деятельность получили высокую государственную оценку. Он награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени", орденом Октябрьской Революции, орденами "За заслуги перед Отечеством" III и IV степени, медалями, знаком "Отличнику здравоохранения".

Искренне поздравляем Николая Федотовича с 80-летним юбилеем, желаем ему крепкого здоровья, благополучия, долгих лет активной, счастливой жизни, творческих успехов и неиссякаемой энергии в благородном деле служения здоровью работающих России.

Одной из актуальных проблем, которым ERS постоянно уделяет большое внимание, является внебольничная пневмония. Группа исследователей, которую возглавляют проф. *А.Торрес* и проф. *С.Агусти*, поднимает вопрос о назначении глюкокортикостероидов при острых формах этого заболевания. В первую очередь, эта тема имеет огромное значение для практикующих врачей, ведущих пациентов с тяжелыми формами пневмонии. Подход к назначению глюкокортикостероидов почти такой же, как в случаях сепсиса, – небольшие дозы, по гидрокортизону не превышающие 125 мг. Такая методика сегодня уже стала общепринятой.

В терапии больных бронхиальной астмой (БА) важным фактором является умение контролировать гипертрофию гладких мышц бронхиального дерева. Этот патологический процесс, безусловно, сложен, завершается ремоделированием тканей, и на сегодняшний день не существует методов, которые реально оказывали бы на него влияние. Гипертрофия гладких мышц бронхиального дерева, в свою очередь, обусловливает достаточно высокую обструкцию дыхательных путей. Из существующих подходов, призванных уменьшить ее проявления, более или менее эффективным оказалось применение препаратов, модифицирующих действие лейкотриенов. Другие методы воздействия на этот процесс, к большому сожалению, пока не разработаны. Однако группа английских ученых во время проведения бронхоскопии применила приемы, связанные с повышением температуры дыхательных путей, т. е. использовались термические факторы, способные влиять на гипертрофию дыхательной мускулатуры. Были получены хорошие эффекты у больных тяжелой БА, которые позволяют снизить проявления обструкции.

Очень важной проблемой, активно изучаемой по инициативе ERS, является гипертония малого круга кровообращения. Как известно, выделяются две ее формы – первичная и вторичная, и особенно пристальное внимание сегодня сконцентрировано на первичной легочной гипертензии. Подчеркивается роль генетических механизмов, лежащих в основе ее формирования. Выделяется целый ряд локусов в геноме человека, с которыми связывают развитие легочной гипертензии. Это очень важное направление: сегодня есть возможность посредством генетических методов прогнозировать развитие легочной гипертензии у пациентов, особенно это касается женщин, которые чаще страдают первичной легочной формой этой патологии.

Проводятся новые исследования процессов, приводящих к развитию в легких булл. С этой целью в ERS была организована специальная рабочая группа. Несомненно, большую роль в формировании булл играют инфекции и нарушения обмена воды в тканях легких. Считается, что эти факторы являются предрасполагающими к развитию булл как дегенеративного процесса в легочной ткани.