

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра госпитальной терапии и медицинской реабилитации



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Учебное пособие

Новосибирск
2020

УДК 616.23/.24:613.6(075.8)

ББК 54.12я75

Ш83

Рекомендовано к изданию Цикловой методической комиссией
по внутренним болезням в качестве учебного пособия

Рецензенты

Кузьмина Л. П., д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе ФГБНУ НИИ
медицины труда им. акад. Н. Ф. Измерова, проф. кафедры медицины труда, авиационной,
космической и водолазной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Демко И. В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 2
с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Потеряева Е. Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неотложной терапии,
эндокринологии и профессиональной патологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ

Логвиненко И. И., д-р мед. наук, проф., зам. руководителя по лечебной работе НИИ терапии и
профилактической медицины филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры неотлож-
ной терапии, эндокринологии и профессиональной патологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ

Авторы

Шпагина Л. А. — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Котова О. С. — д-р мед. наук, доцент кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Шпагин И. С. — д-р мед. наук, доцент кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Паначева Л. А. — д-р мед. наук, профессор кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Кузнецова Г. В. — канд. мед. наук, ассистент кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Кармановская С. А. — д-р мед. наук, ассистент кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Карева Н. П. — д-р мед. наук, профессор кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Герасименко О. Н. — д-р мед. наук, профессор кафедры
госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Шпагина, Л. А.

Ш83 Профессиональные заболевания бронхолегочной системы : учеб. посо-
бие / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин и др. — Новосибирск : ИПЦ
НГМУ, 2020. — 202 с.

ISBN 978-5-85979-315-0

Учебное пособие содержит современные данные об этиологии, патогенезе, кли-
нике, стандартах диагностики и лечения, методах профилактики наиболее значимых в
силу распространенности и тяжести профессиональных заболеваний органов дыхания.

Учебное пособие по дисциплине профессиональные болезни соответствует тре-
бованиям федеральных государственных образовательных стандартов высшего обра-
зования и предназначено для обучающихся по программам специалитета по специаль-
ностям «Лечебное дело», «Педиатрия».

УДК 616.23/.24:613.6(075.8)

ББК 54.12я75

ISBN 978-5-85979-315-0

© Шпагина Л. А., Котова О. С., Шпагин И. С. и др., 2020
© НГМУ, 2020

Оглавление

Список используемых сокращений и акронимов	6
Введение	9
<i>Глава 1. Порядок проведения экспертизы связи заболевания</i> <i>респираторной системы с профессией</i>	<i>12</i>
<i>Глава 2. Спирография в профпатологической клинике.....</i>	<i>17</i>
<i>Глава 3. Профессиональная хроническая обструктивная</i> <i>болезнь легких</i>	<i>24</i>
3.1. Этиология	24
3.2. Патогенез	26
3.3. Клинические проявления	29
3.4. Диагностика	31
3.5. Экспертиза связи хронической обструктивной	
болезни легких с профессией	40
3.6. Структура диагноза профессиональной ХОБЛ.....	41
3.7. Экспертиза профпригодности.....	41
3.8. Профилактика	42
3.9. Лечение	43
<i>Глава 4. Профессиональный хронический бронхит</i>	<i>55</i>
4.1. Этиология	55
4.2. Патогенез	56
4.3. Классификация.....	57
4.4. Клинические проявления	58
4.5. Диагностика	59
4.6. Структура диагноза профессионального	
хронического бронхита	60
4.7. Экспертиза связи профессионального	
хронического бронхита с профессией	60
4.8. Экспертиза профессиональной пригодности	61
4.9. Профилактика	62
4.10. Лечение	62
<i>Глава 5. Пневмокониозы.....</i>	<i>64</i>
5.1. Этиология	64

5.2. Патогенез	67
5.3. Клинические проявления	70
5.4. Диагностика	71
5.5. Современные особенности пневмокониозов	77
5.6. Экспертиза связи с профессией.....	78
5.7. Структура диагноза пневмокониозов.....	79
5.8. Экспертиза профпригодности.....	79
5.9. Профилактика	79
5.10. Лечение	80
<i>Глава 6. Профессиональная бронхиальная астма</i>	<i>84</i>
6.1. Этиология	84
6.2. Патогенез	85
6.3. Клинические проявления	89
6.4. Диагностика	91
6.5. Экспертиза связи бронхиальной астмы с профессией	98
6.6. Структура диагноза профессиональной бронхиальной астмы	102
6.7. Экспертиза профпригодности.....	102
6.8. Профилактика	102
6.9. Лечение	103
<i>Глава 7. Экзогенный аллергический альвеолит</i>	<i>114</i>
7.1. Этиология	114
7.2. Патогенез	116
7.3. Клинические проявления	118
7.4. Диагностика	119
7.5. Экспертиза связи экзогенного аллергического альвеолита с профессией	122
7.6. Структура диагноза.....	125
7.7. Экспертиза профпригодности.....	125
7.8. Профилактика	125
7.9. Лечение	126
<i>Глава 8. Профессиональные злокачественные новообразования легких</i>	<i>132</i>
8.1. Этиология	132
8.2. Патогенез	138
8.3. Клинические проявления	143
8.4. Стадии и морфологические варианты	145

8.5. Диагностика	147
8.6. Основные черты профессионального рака.....	150
8.7. Другие виды злокачественных опухолей легких	150
8.8. Экспертиза связи заболевания с профессией	153
8.9. Профилактика профессиональных злокачественных новообразований легких	154
8.10. Лечение профессионального рака легких	156
<i>Глава 9. Вопросы питания и диетотерапии у больных</i> <i>профессиональными бронхолегочными заболеваниями.....</i>	<i>159</i>
Тестовые задания	164
Рекомендуемая литература.....	170
Приложение	171

Список используемых сокращений и акронимов

анти IL5	Антитела к интерлейкину 5
анти IL5-R α	Антитела к α субъединице рецептора интерлейкина 5
АПФД	Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
ДДАХЭ	Длительнодействующие антихолинергические препараты
ДДБА	Длительнодействующие β 2 агонисты
ДДВЛ	Длительная домашняя вентиляция легких
ДИ	Доверительный интервал
ДКТ	Длительная кислородотерапия
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ЗНО	Злокачественное новообразование
ИГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
КДАХЭ	Короткодействующие антихолинергические препараты
КДБА	Короткодействующие β 2 агонисты
КТ	Компьютерная томография
КУМ	Кислотоустойчивые микобактерии
ЛПО	Лечебно-профилактическая организация
ЛГМ	Лимфогранулематоз
ЛТ	Лучевая терапия
МАИР	Международное агентство по изучению рака
МВЛ	Максимальная вентиляция легких
МОС25	Мгновенная объемная скорость выдоха 25 %
МОС50	Мгновенная объемная скорость выдоха 50 %
МОС75	Мгновенная объемная скорость выдоха 75 %
МОТ	Международная организация труда
МСВ75	Мгновенная скорость выдоха 75
МСВ50	Мгновенная скорость выдоха 50
МСВ25	Мгновенная скорость выдоха 25
НИВЛ	Неинвазивная вентиляция легких
НХЛ	Неходжкинская лимфома
ОЕЛ	Общая емкость легких
ОКВЭД	Общероссийский классификатор видов экономической деятельности
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии

ПАУ	Полициклические ароматические углеводороды
ПДК	Предельно допустимая концентрация
ПН	Пылевая нагрузка
ПСВ	Пиковая скорость выдоха
ПХБ	Профессиональный хронический бронхит
ПХОБЛ	Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких
ПЭАА	Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит
РО	Резервный объем
РРО	Российское респираторное общество
СОС25–50	Средняя объемная скорость 25–50
СОС50–75	Средняя объемная скорость 50–75
СОС75–80	Средняя объемная скорость 75–80
СОУТ	Специальная оценка условий труда
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СПБТ	Специфический бронхопровокационный тест
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	Функциональная жизненная емкость легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	Химиотерапия
ЧСС	Частота сердечных сокращений
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	Центральная нервная система
АСОЕМ	American College of Occupational and Environmental Medicine
АСТ	Asthma Control Test
АСQ	Asthma Control Questionnaire
ALK/ROS1	Anaplastic lymphoma kinase
АТРС	Ambient Temperature and Pressure Saturated
ВТРС	Body Temperature and Pressure Saturated
GARD	Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases
CAT	COPD assessment test
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CysLT1	Цистениловый рецептор лейкотриенов 1
GINA	Global initiative for asthma
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
DLCO	Диффузионная способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха
% ЕАА	percent emphysema — доля эмфиземы
EGFR	epidermal growth factor receptor
ERS	European respiratory society

FCεRI	immunoglobulin E receptor
FGF2	Fibroblast growth factor 2
FENO	Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
%HAA	Percent fibrosis — доля фиброза
HGF	Hepatocyte growth factor
HU	Hounsfield units (единиц Хаунсфилда)
IFN-γ	Интерферон γ
ILC2	Врожденные лимфоидные клетки 2 типа
IgG	Иммуноглобулин G
IgE	Иммуноглобулин E
IL4R	Рецептор интерлейкина 4
IP-10	Индукцированный интерфероном гамма белок
I-TAC	Индукцируемый интерфероном гамма хемоаттрактант
KL-6	Krebs von den Lungen-6
KRAS	Kirsten rat sarcoma homologous
MHC II	Главный комплекс гистосовместимости 2 типа
MHC I	Главный комплекс гистосовместимости 1 типа
MIG	Индукцируемый интерфероном гамма монокин
MMP	Матриксная металлопротеиназа
mMRC	modified Medical Research Council (mMRC)
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
PaO ₂	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
P[A-a]O ₂	Альвеолярно-артериальная разница по кислороду
PaCO ₂	парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PM10	particular matter 10
PM _{2,5}	particular matter 2,5
RADS	Синдром реактивной дисфункции дыхательных путей
RANTES	Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine
SpO ₂	сатурация крови кислородом
SASP	Ассоциированный с клеточным старением молекулярный паттерн
TGF β1	Трансформирующий фактор роста β1
Th-0	Наивные Т-хелперы
Th-1	Т-хелперы 1 типа
Th-2	Т-хелперы 2 типа
Th-17	Т-хелперы 17 типа
TIMP-1	Тканевой ингибитор металлопротеиназ 1
TSLP	Тимический стромальный лимфопротейн
VCAM-1	Сосудистая молекула адгезии
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Введение

Сохранение трудовых ресурсов и обеспечение трудового долголетия — важнейшая задача современного здравоохранения России. В этой связи снижение ущерба от профессиональных болезней является актуальной проблемой, решение которой напрямую зависит от качества медицинской помощи работающим. Несмотря на достижения современной медицины труда, профессиональная заболеваемость все еще остается достаточно высокой — 1,17:10 000 работников. Не менее 1/10 профзаболеваний приводят к стойкой утрате трудоспособности (Роспотребнадзор, 2019).

Наиболее тяжелая патология развивается в результате воздействия промышленных аэрозолей. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, профессиональные интерстициальные заболевания легких снижают качество жизни больных, а в случаях неблагоприятного течения и ее продолжительность. Одновременно заболевания от воздействия промышленных аэрозолей одни из наиболее распространенных. В 2018 году их доля составила 15,89 % всех профзаболеваний — это третий ранг после заболеваний от воздействия физических факторов и физического перенапряжения.

По данным эпидемиологического исследования GARD, распространенность хронической обструктивной болезни легких не менее 15 % всего населения; при этом, как показали результаты другого исследования, NHANES III, доля профессионального заболевания равняется 19 % всех больных и 31 % некурящих. Хроническая обструктивная болезнь легких — третья причина смерти от хронических инфекционных заболеваний, 5,72% всех летальных исходов (ВОЗ, 2017).

Распространенность бронхиальной астмы у взрослых 6–6,9 %. По данным различных исследований от 5 % до 20 % вновь диагностированных и до 48 % всех случаев бронхиальной астмы вызваны профессиональным этиологическим фактором. Смертность от бронхиальной астмы в последние десятилетия значительно снизилась, но тем не менее составляет 0,88 % летальных исходов.

Остается значительной заболеваемость пневмокониозами — по данным разных исследований от 0,7:100 000 до 2:10 000 насе-

ния, в России — 0,04:10 000 работающих. Смертность от пневмокониозов в мире 0,6:100 000 населения, от силикоза 0,2:100 000 населения, от асбестоза 0,1:100 000 населения; в России регистрируются единичные случаи. Но если оценивать среднюю продолжительность жизни больных пневмокониозом, то она оказывается на 12,6 лет меньше ожидаемой в популяции. Заболеваемость экзогенным аллергическим альвеолитом в популяции 1:100 000 населения, у работающих в контакте с аллергенами значительно выше — от 5 % до 15 %.

Значительную проблему представляют профессиональные онкологические заболевания. Рак легких — третье по распространенности злокачественное новообразование в мире, стандартизованная по возрасту первичная заболеваемость составляет 23:100 000 населения в год. Летальность от злокачественных новообразований бронхолегочной системы занимает первое место среди онкологической патологии. Многие профессиональные факторы являются канцерогенами. Так, относительный риск рака легких у экспонированных к кремнийсодержащей пыли 1,42 (95 % ДИ 1,22–1,65), т. е. на 42 % выше, чем при отсутствии воздействия; относительный риск при контакте с асбестом составляет 2,8 (95 % ДИ 2,2–3,5). С воздействием асбеста связаны 10,6 % летальных исходов от рака легких и 91,4 % от мезотелиомы (данные Международного агентства по исследованию рака). Воспалительные профессиональные заболевания легких дополнительно увеличивают вероятность злокачественной трансформации. Так, у больных силикозом относительный риск рака легких в 2,79 раза выше, чем в популяции.

Ранняя диагностика — основа успешного контроля любого хронического заболевания. Вместе с тем значительная доля профзаболеваний (42 % в 2018 г.) выявляется при обращении работника в профцентры, а не во время диспансеризации или медицинских осмотров, что говорит о недостаточной настороженности и информированности врачей первичного амбулаторного звена о профессиональной патологии. Развитие заболеваний органов дыхания в результате воздействия производственных этиологических факторов обуславливает особенности проявлений, характера течения и ответа на терапию, которые необходимо учитывать при разработке терапевтических программ и ведении таких больных. В связи с этим изучение профессиональных заболеваний органов дыхания является обяза-

тельным компонентом профессиональной подготовки врачей терапевтов и врачей общей практики.

В предлагаемом учебном пособии представлены данные об этиологии, клинических проявлениях, стандартах диагностики и лечения наиболее распространенных и тяжелых профессиональных заболеваний органов дыхания. Патогенетические механизмы изложены в связи с терапевтической стратегией. Особое внимание уделено вопросам профилактики и ранней диагностики.

Глава 1. Порядок проведения экспертизы связи заболевания респираторной системы с профессией

Профессиональное заболевание — это хроническое или острое заболевание работника, являющееся результатом воздействия на него вредного (вредных) производственного (производственных) фактора (факторов) и повлекшее временную или стойкую утрату им профессиональной трудоспособности. Установление профессионального заболевания влечет выплату работнику соответствующих компенсаций. В настоящее время порядок экспертизы связи заболевания с профессией регулируется следующими нормативными документами:

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 г. № 302н (ред. от 06.02.2018 г.) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».

Приказ нормирует неблагоприятные производственные факторы, воздействие которых может повлечь нарушение здоровья работающего, в том числе развитие профессионального заболевания, и регламентирует порядок проведения предварительных и периодических медицинских осмотров. Для каждого фактора определена программа медицинских осмотров (обязательный объем обследования и дополнительные мероприятия, проводимые по показаниям), дополнительные медицинские противопоказания. Установлен перечень общих медицинских противопоказаний к работе в неблагоприятных условиях.

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

Профессиональным может быть признано только заболевание, включенное в данный перечень. Из патологии бронхолегочной системы в список входят: острый токсический бронхит, острый токсический

ческий бронхиолит, токсический отек легких, токсическая пневмония, баротравма легких и последствия баротравмы легких, хронический токсический, пылевой и токсико-пылевой необструктивные бронхиты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, токсический пневмосклероз, токсический альвеолит, пневмокониозы, гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит), некоторые инфекции (туберкулез), злокачественные новообразования легких и плевры (Приложение 1).

3. Приказ Минздрава России от 13 ноября 2012 г. № 911н.

Утверждает порядок оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях.

4. Постановление Правительства РФ от 15.12.2000 г. № 967 (ред. от 24.12.2014) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний».

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 мая 2001 г. № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации».

Определяет, как ведется учет и расследование случаев профессиональных болезней — состав комиссий, форму документации, сроки принятия решений и т. д.

6. Федеральный закон от 28.12.2013 г. № 426-ФЗ (ред. от 27.12.2018 г.) «О специальной оценке условий труда».

Специальная оценка условий труда (СОУТ) — единый комплекс последовательно осуществляемых мероприятий по идентификации вредных и/или опасных факторов производственной среды и трудового процесса и оценке уровня их воздействия на работника. По результатам СОУТ определяется класс условий труда и разрабатываются мероприятия по профилактике профессиональных заболеваний, в том числе определяются контингенты для медицинских осмотров.

В случае острого профессионального заболевания медицинская помощь оказывается в лечебно-профилактической организации (ЛПО) соответствующего профиля (например, при остром токсическом бронхите в отделении токсикологии, пульмонологии или общей терапии). В течение суток лечащий врач заполняет и отправляет в отделение Роспотребнадзора, осуществляющее надзор за объектом, на котором это заболевание возникло, и работодателю экстренное извещение об установлении предварительного диагноза. Кроме

направления извещения, руководитель ЛПО, в котором установлено подозрение на острое профзаболевание, в течение суток извещает об этом по телефону, электронной почтой и т. д. отделение Роспотребнадзора и работодателя. В извещении указывают предварительный диагноз и причины заболевания. На основании полученного извещения Роспотребнадзором составляется «Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда работника при подозрении у него профессионального заболевания (отравления)», которую направляют в ЛПО по месту жительства работника.

Если устанавливают заключительный диагноз острого профзаболевания, то ЛПО (лечащий врач) в течение 3 суток заполняет и направляет форму «Извещение об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене» в Роспотребнадзор, работодателю, страховщику и в ЛПО, направившее больного. Больной с установленным заключительным диагнозом наблюдается в амбулаторно-поликлиническом учреждении по месту жительства либо прикрепления. Пациент подлежит диспансерному наблюдению у профпатолога для контроля возможных последствий острого профессионального заболевания и решения вопроса о необходимости направления в профцентр, при наличии признаков утраты трудоспособности направляется на медико-социальную экспертизу.

При подозрении на хроническое профессиональное заболевание врач в течение 3 суток от установления предварительного диагноза отправляет «Извещение об установлении предварительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления)» в Роспотребнадзор и работодателю. Роспотребнадзор в течение 2 недель составляет санитарно-гигиеническую характеристику условий труда работника, направляет в ЛПО, сообщившее о данном случае. После этого в течение месяца больной должен быть направлен в региональный центр профессиональной патологии. Экспертиза связи заболевания с профессией проводится только в условиях стационара. Помимо регионального центра профпатологии это может быть клиника или отдел профессиональных заболеваний медицинских научных организаций клинического профиля.

В центр профпатологии должны быть представлены: направление на госпитализацию, санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, копия трудовой книжки, паспорт здоровья, выписка

из амбулаторной карты по месту жительства/прикрепления больного. Также рассматриваются результаты обследований, выполненных больным на амбулаторном этапе, выписки из карт стационарного больного, если таковые были. После составления профмаршрута, подробного обследования больного, сопоставления условий труда и состояния здоровья работающего принимают решение — заболевание профессиональное или заболевание общее. Может приниматься во внимание профзаболеваемость на данном предприятии (участке). Заключительный диагноз профессионального заболевания устанавливает врачебная комиссия. Состав врачебной комиссии утверждается приказом главного врача ЛПО, на базе которого работает центр профпатологии.

После установления диагноза ЛПО в течение 3 дней составляет «Извещение об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене», направляет в Роспотребнадзор, работодателя, страховщику и в ЛПО, направившее больного.

Обязанностью работодателя является организация расследования обстоятельств и причин развития случая профессионального заболевания. В течение 10 дней с даты получения извещения о профзаболевании работодатель формирует комиссию по расследованию. Возглавляет комиссию главный врач отделения Роспотребнадзора. По результатам работы комиссии составляется акт о случае профессионального заболевания (в течение 3 дней после завершения расследования). В акте подробно излагаются обстоятельства и причины профзаболевания. Если были выявлены нарушения каких-либо нормативных актов, указываются допустившие их лица, в том числе может быть определен процент вины самого работника.

После составления акта расследования документация о случае профессионального заболевания направляется в Фонд социального страхования.

При наличии признаков стойкой утраты трудоспособности больной направляется на медико-социальную экспертизу. Основные положения о медико-социальной экспертизе, реабилитации, основания определения группы инвалидности, меры социальной защиты инвалидов определены Федеральным законом «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 № 181-ФЗ с изменениями и дополнениями. Порядок направления на медико-социальную

экспертизу и ее проведения, условия признания гражданина инвалидом регламентирует Постановление Правительства РФ от 20.02.2006 № 95 (ред. от 14.11.2019) «О порядке и условиях признания лица инвалидом». Определение и классификации основных видов стойких расстройств функций организма человека, степени их выраженности, основных категорий жизнедеятельности человека и степени выраженности их ограничений нормируются Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан Федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (вступил в силу 01.01.2020 г. и отменил действие приказа Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. № 1024н).

Центр профессиональной патологии в соответствии с диагнозом и индивидуальными особенностями течения заболевания формулирует трудовые рекомендации, разрабатывает план лечения и реабилитации. В дальнейшем наблюдение и лечение пациента проводится в амбулаторно-поликлиническом учреждении по месту жительства (в том числе диспансерное наблюдение у профпатолога) и в центре профессиональной патологии.

Таким образом, максимальное сохранение общей и профессиональной трудоспособности, снижение влияния болезни на продолжительность жизни пациента возможно при своевременном выявлении профессионального заболевания легких и правильной терапевтической стратегии. Это задача может быть решена только совместными координированными усилиями многих специалистов здравоохранения — профпатологов, врачей первичного звена, пульмонологической службы, специалистов по медицинской реабилитации.

Глава 2. Спирография в профпатологической клинике

Исследование функции внешнего дыхания является одним из ключевых объективных методов исследования в пульмонологии. Спирографические критерии лежат в основе диагностики наиболее распространенных профессиональных заболеваний органов дыхания — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы.

Согласно приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018), на периодических медицинских осмотрах работающим в условиях контакта с промышленными аэрозолями, токсичными парами и газами, irritантами, аллергенами проводится именно спирометрия. Замена спирометрии менее информативной пикфлоуметрией или другими методами оценки функции внешнего дыхания недопустима.

С помощью спирографии определяют вентиляционную функцию легких — скорости и объемы воздушного потока.

Перед началом работы проводят калибровку спирографа. Ежедневно проводят проверку на утечки и калибровку объемов. Для проверки на утечки в системе создают постоянное давление 3 см вод. ст. или 0,3 кПа в течение 1 минуты. За это время объем не должен уменьшиться более чем на 30 мл. Для калибровки объемов нагнетают в контур спирографа воздух с помощью помпы объемом 3 л. Аппарат готов к работе, если погрешность измерения составляет не более $\pm 3\%$ или $\pm 0,05$ л. Как минимум ежеквартально проверяют линейность измерения скорости потока. Нагнетают воздух сначала с нулевой позиции спирографа, затем повторяют, увеличивая старт на 1 л, т. е. измеряют потоки на отрезках 0–3, 1–4, 2–5, 3–6, 4–7 и 5–8 л. Также для проверки линейности последовательно нагнетают известный объем воздуха в контур при различных скоростях потока: низкой, средней и высокой. Допустимая погрешность измерения не более 3,5 % от фактического объема.

Спирометр измеряет показатели в условиях ATPS (Ambient Temperature and Pressure Saturated — температура и насыщение водяного пара окружающей среды, т. е. в комнате, где проводят измерение). Показатели пересчитывают в BTPS (Body Temperature and

Pressure Saturated — температура тела 37 °С или 310 К, окружающее атмосферное давление и полное насыщение водяным паром 6,3 кПа) соответственно свойствам выдыхаемого воздуха. В большинстве моделей спирографов пересчет производится автоматически. Измерение температуры и давления окружающей среды могут измеряться самим прибором или их определяют отдельно и значения для расчетов вносят в систему.

Во избежание искажения результатов пациент не должен курить как минимум за 1 час до проведения спирографии, употреблять алкоголь — за 4 часа. В течение 2 часов перед исследованием нежелателен обильный прием пищи. За 30 минут до исследования не должно быть значительных физических нагрузок. Непосредственно перед исследованием необходимы 15 минут отдыха.

Перед проведением спирометрии отменяют бронхолитики: короткодействующие бета 2 агонисты (КДБА) и короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХЭ) за 4–6 часов, длительнодействующие бета 2 агонисты (ДДБА) и метилксантины за 12 часов, длительнодействующие антихолинергические препараты (ДДАХЭ) за 24 часа.

Спирометрия проводится в положении больного сидя, с прямой спиной и слегка приподнятой головой, обе ступни касаются пола. Отклонение корпуса вперед приводит к занижению показателей. Для обеспечения герметичности во время маневров больной плотно обхватывает губами загубник, на нос надевают специальный зажим.

Определяют объемы и скорости при спокойном дыхании и при проведении форсированного выдоха.

При спокойном дыхании определяют *статические показатели* — дыхательный объем (сумма объемов обычных вдоха и выдоха) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ) (наибольший объем выдыхаемого воздуха после максимального вдоха). Можно рассчитать резервный объем (РО) вдоха — дополнительный объем воздуха, который больной может вдохнуть после спокойного вдоха, и резервный объем выдоха — объем воздуха, который больной может дополнительно выдохнуть после спокойного выдоха. Фактически ЖЕЛ является суммой дыхательного объема, РО вдоха и РО выдоха.

Форсированный маневр представляет собой максимально сильный, быстрый и полный выдох из положения максимального вдоха. Если требуется измерить инспираторный объем, то после заверше-

ния форсированного выдоха производят форсированный (максимально быстрый, сильный и полный) вдох.

При форсированном выдохе рассчитываются *динамические показатели, которые могут быть объемными и скоростными*.

Объемные показатели (измеряются в л)

Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — объем воздуха, который возможно выдохнуть после максимального вдоха при форсированном выдохе.

Максимальный среднеекспираторный поток — объем форсированного экспираторного потока в средней части ФЖЕЛ.

Скоростные показатели

Объем выдоха за первую секунду (ОФВ1) — объем воздуха, который исследуемый выдыхает за первую секунду форсированного выдоха. Может рассматриваться и как объемный, и как скоростной показатель.

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) — максимальный поток во время маневра ФЖЕЛ.

Мгновенная объемная скорость выдоха 25 % ФЖЕЛ ($МОС_{25}$) — скорость воздушного потока в момент выдоха 25 % ФЖЕЛ.

Мгновенная объемная скорость выдоха 50 % ФЖЕЛ ($МОС_{50}$) — скорость воздушного потока в момент выдоха 50 % ФЖЕЛ.

Мгновенная объемная скорость выдоха 75 % ФЖЕЛ ($МОС_{75}$) — скорость воздушного потока в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ.

Средняя объемная скорость 25–50 ($СОС_{25-50}$) — средняя объемная скорость на участке выдоха 25–50 % ФЖЕЛ.

Средняя объемная скорость 50–75 ($СОС_{50-75}$) — средняя объемная скорость на участке выдоха 50–75 % ФЖЕЛ.

Средняя объемная скорость 75–80 ($СОС_{75-80}$) — средняя объемная скорость на участке выдоха 75–80 % ФЖЕЛ.

Мгновенная скорость выдоха 75 ($МСВ_{75}$) — скорость воздушного потока в тот момент, когда в легких остается 75 % ФЖЕЛ.

Мгновенная скорость выдоха 50 ($МСВ_{50}$) — скорость воздушного потока в тот момент, когда в легких остается 50 % ФЖЕЛ.

Мгновенная скорость выдоха 25 ($МСВ_{25}$) — скорость воздушного потока в тот момент, когда в легких остается 25 % ФЖЕЛ.

Максимальная вентиляция легких (МВЛ) — объем воздуха, который проходит через легкие за минуту форсированного дыхания.

Все показатели представляют в виде измеренных значений (в литрах или литрах в секунду) и в виде процентов от должных величин. Должные величины — это значения соответствующих параметров функции внешнего дыхания условно здоровых лиц того же пола, возраста, роста, расы. Определены должные величины и их взаимосвязь с демографическими и антропометрическими показателями в эпидемиологических исследованиях.

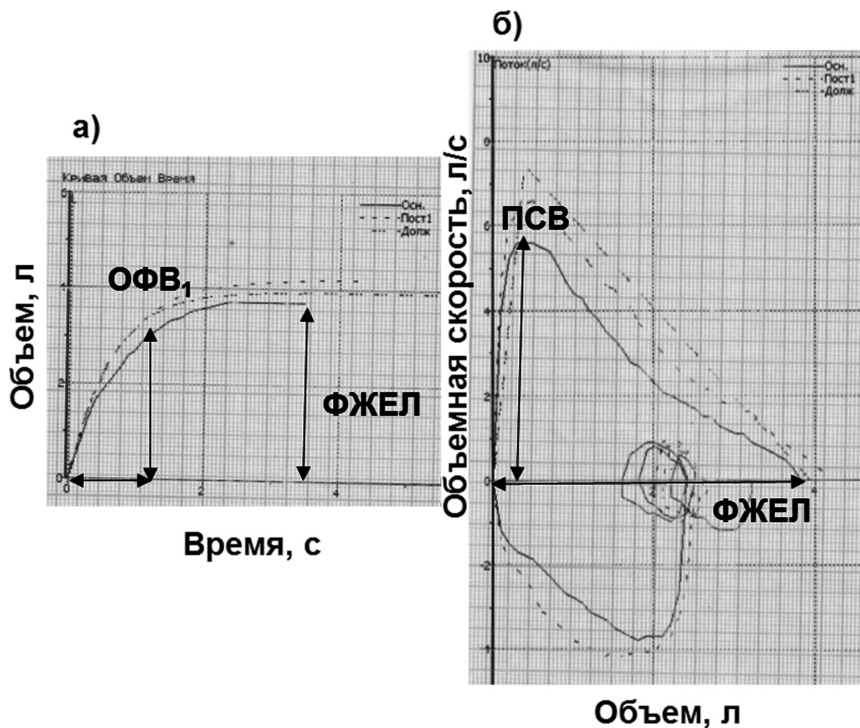
Пример № 1. Пациент — мужчина, европеоидной расы, возраст 57 лет, рост 176 см, вес 110 кг. При использовании системы норм по Клементу определяются следующие средние нормальные (или должные) значения показателей: для ОФВ1 3,48 л, для ФЖЕЛ — 4,3 л, для ЖЕЛ — 4,48 л. Измеренные значения ОФВ1 — 2,16 л, или 62 % от должного, ФЖЕЛ 2,69 л, или 63 % от должного, ЖЕЛ — 2,6 л, или 58 % от должного, что соответствует смешанным, рестриктивно-обструктивным нарушениям функции внешнего дыхания.

Пример № 2. Пациентка — женщина, европеоидной расы, возраст 51 год, рост 155 см, вес 65 кг. Должные значения по Клементу составляют: для ОФВ1 — 2,4 л, для ФЖЕЛ — 2,82 л, для ЖЕЛ — 2,97 л. В этом случае измеренное значение ОФВ1 2,16 л составляет 90 % должных значений, ФЖЕЛ 2,69 л — 95 % должных значений, ЖЕЛ 2,6 л — 88 % должных значений. То есть у этой пациентки такие же, как в примере № 1, измеренные значения ОФВ1, ФЖЕЛ и ЖЕЛ, но функция внешнего дыхания нормальная.

Графически результаты форсированного маневра представляют в виде двух кривых: поток-время и поток-объем (рис. 1).

Полученный результат существенно зависит от качества форсированного экспираторного маневра. ***Приемлемый тест должен удовлетворять следующим критериям:***

- начало выдоха с резкого подъема кривой на графике, не должно быть задержки или преждевременного выдоха, при этом объем обратной экстраполяции (рассчитывается автоматически) составляет менее 5 % от ФЖЕЛ или 0,150 л, в зависимости от того, что больше;
- в первую секунду нет кашля;
- нет утечек воздуха в системе;
- мундштук свободно проходим;
- не требуется дополнительных вдохов;
- достигнуто плато — на кривой объем-время в течение 1 секунды и более не происходит изменения объема;
- длительность выдоха пациента составила не менее 6 секунд.



Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ПСВ — пиковая скорость выдоха

Рис. 1. Спирография:

а — кривая объем-время; б — кривая поток-объем

Даже при правильном выполнении маневра несколько форсированных выдохов не могут быть строго механически одинаковыми, и не обязательно первая попытка будет наилучшей. Но и слишком большие различия показателей говорят о недостоверности результатов. Для заключения необходимы как минимум три приемлемые спирографические кривые с наибольшими значениями ОФВ₁ и ФЖЕЛ, отвечающие **критериям воспроизводимости**:

- два наибольших значения ФЖЕЛ должны отличаться друг от друга не больше, чем на 0,150 л;
- два наибольших значения ОФВ₁ должны отличаться друг от друга не больше, чем на 0,150 л.

Всего за одно исследование пациент может выполнить не более 8 маневров. Если при этом не удалось добиться приемлемости и воспроизводимости результатов, то спирографию повторяют в другой день. Дальнейшие попытки нецелесообразны из-за усталости дыхательных мышц больного.

По результатам спирометрии может быть выявлен один из трех вариантов нарушения вентиляционной функции легких (рис. 2):

- 1) обструктивный;
- 2) рестриктивный;
- 3) смешанный.

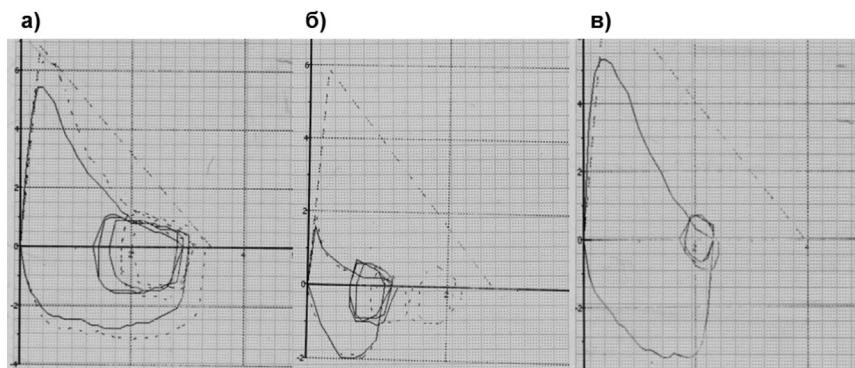


Рис. 2. Основные варианты нарушения вентиляционной функции легких:

а — нормальная вентиляционная функция легких;
б — обструктивные нарушения; *в* — рестриктивные нарушения

При обструктивном типе снижаются скоростные показатели, из которых наиболее значимым является ОФВ₁. Более чувствительный и специфичный спирографический признак бронхообструкции — это снижение индекса Генслера, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \leq 70\%$.

Для показателей мгновенных объемных скоростей значения, превышающие 60 %, считают нормальными.

При рестриктивном типе снижаются объемные показатели — ЖЕЛ и ФЖЕЛ.

Смешанный тип нарушений — это сочетание спирографических признаков бронхообструкции и рестрикции.

Обязательным компонентом спирографии является проба с бронхолитиком. После первой серии форсированных экспираторных маневров больной ингалирует короткодействующий бета 2 агонист,

например, сальбутамол 400 мг или короткодействующий антихолинэргический препарат, например, ипратропия бромид 160 мг. Повторную спирографию проводят через 15 или 30 минут соответственно, анализируют увеличение ОФВ₁. Положительной считается проба, если прирост ОФВ₁ составил 12 % или 200 мл от исходного значения. При меньших значениях прироста проба с бронхолитиком отрицательная. Если после ингаляции бронхолитика ОФВ₁ меньше исходного, говорят о парадоксальной пробе. Такой результат возможен при передозировке бета 2 агонистов или усталости пациента.

Другие функциональные пробы проводят по показаниям. В главе «бронхиальная астма» будут рассмотрены пробы, выявляющие гиперреактивность бронхов и специфический бронхопровокационный тест.

Целями проведения спирографии во время периодических медицинских осмотров у работающих в условиях контакта с промышленными аэрозолями являются, во-первых, ранняя диагностика профессиональных заболеваний, во-вторых, выявление лиц группы риска профессиональной ХОБЛ. Для определения риска ХОБЛ анализируют динамику спирографии за год. Естественное изменение ОФВ₁ в течение жизни человека — это постепенное увеличение в детском и подростковом возрасте, стабилизация в возрасте 25–35 лет и дальнейшее постепенное снижение приблизительно на 29 мл в год (у некурящих). Снижение ОФВ₁ на 15 % от исходного в течение года плюс ожидаемое возрастное снижение у работающего в условиях воздействия этиологических факторов ХОБЛ означает высокий риск развития заболевания.

Абсолютных противопоказаний к спирографии нет, относительные — пневмоторакс и в течение 2 недель после разрешения пневмоторакса, первые 2 недели острого инфаркта миокарда, недавно перенесенные офтальмологические и полостные операции, выраженное продолжающееся кровохарканье, тяжелая бронхиальная астма (РРО, 2019). При определении рисков спирографии следует учитывать, что форсированный маневр является существенной статической физической нагрузкой.

Глава 3. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) — заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на воздействие повреждающих частиц и/или газов производственной среды (Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, 2017).

В определении ХОБЛ международного проекта GOLD с 2017 года нет термина «воспаление». В клинике внутренних болезней или пульмонологии у ряда больных вентиляционные нарушения, соответствующие критериям ХОБЛ, с воспалением не связаны. Это могут быть варианты естественной динамики ОФВ1 при исходно низких его значениях или механизмы ускоренного старения. Но в основе развития ХОБЛ как профессионального заболевания, т. е. вследствие воздействия повреждающих компонентов промышленного аэрозоля, лежит именно воспалительная реакция.

3.1. Этиология

Причиной ПХОБЛ может быть любой промышленный аэрозоль, содержащий факторы, повреждающие бронхиальный и альвеолярный эпителий:

- пыль (дисперсная система из взвешенных в воздухе твердых частиц);
- туман (дисперсная система из взвешенных в воздухе капель жидкости);
- пары и газы;
- дым (дисперсная система из взвешенных в газообразной среде твердых частиц, образующаяся в процессе горения).

Исследована и доказана этиологическая роль в развитии ХОБЛ для следующих факторов: углеродная пыль, кварцевая пыль, орга-

ническая пыль (пыль птицефабрик и свиноферм, зерновая, хлопковая), пестициды, масляный туман, сварочный аэрозоль, асфальт, битум, кадмий, ванадий, соединения шестивалентного хрома, индий, диизоцианаты, ароматические углеводороды, продукты горения при пожарах, выхлопные газы дизельных двигателей и двигателей внутреннего сгорания, пары металлов.

Гигиеническое нормирование промышленных аэрозолей основано на определении предельно допустимых концентраций пыли и химических веществ в воздухе рабочей зоны. **Предельная допустимая концентрация (ПДК)** — это концентрация пыли или вещества, которая при ежедневной (с учетом выходных дней) работе не более 41 часа в неделю в течение рабочего стажа не вызывает заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований во время работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Высокий риск развития ПХОБЛ имеют работники предприятий, занятых добычей полезных ископаемых, сельского хозяйства, металлургического производства, производства кокса и нефтепродуктов, производства химических веществ, обеспечения электрической энергией, строительства, транспорта.

Сочетанное воздействие профессиональных этиологических факторов и курения увеличивает вероятность развития ХОБЛ и способствует неблагоприятному течению заболевания. Увеличивают риск развития ХОБЛ при воздействии промышленных аэрозолей такие неблагоприятные производственные факторы, как нагревающий или охлаждающий микроклимат, физическое перенапряжение.

Вероятность ПХОБЛ увеличивается с увеличением стажа работы и концентрации частиц в воздухе рабочей зоны. Имеет значение химический состав, физические, биологические свойства промаэрозоля, возраст работника.

Частицы пыли и дыма мелкого размера (1–5 мкм или менее 2,5 мкм) устойчивы в воздушной дисперсионной среде, дольше находятся во взвешенном состоянии, за счет чего способны проникать в дистальные отделы бронхиального дерева и паренхиму легких. Лишь небольшая доля таких частиц оседает на поверхности крупных и средних бронхов и выводится за счет работы мукоцилиарного барьера. Таким образом, мелкие частицы пыли и дыма, газы, пары, туманы повреждают клетки бронхиол и альвеолярный эпителий, вы-

зывая ответную воспалительную реакцию преимущественно в данных отделах респираторного тракта и значимы для развития ПХОБЛ.

Диоксид кремния, углеводороды, органическая пыль обладают выраженными иммуногенными свойствами, следовательно, даже незначительное превышение ПДК этих веществ в воздухе рабочей зоны может приводить к ПХОБЛ.

3.2. Патогенез

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких — это результат взаимодействия ингалированных повреждающих частиц, содержащихся в воздухе рабочей зоны, и ткани легких, прежде всего эпителиальных и иммунных клеток. Бронхолегочная система — важнейший физиологический барьер, защищающий организм от неблагоприятных факторов внешней среды. Развитие заболевания — следствие срыва адаптации при повышенной нагрузке у генетически предрасположенных лиц. Увеличивают вероятность ПХОБЛ неблагоприятные аллели генов цитокинов, протеаз и антипротеаз, белков антиоксидантной системы, системы биотрансформации ксенобиотиков в печени.

В силу общности этиологического фактора профессиональная ХОБЛ сочетается с профессиональным бронхитом. Кроме того, повреждение реснитчатого эпителия и нарушение мукоцилиарного клиренса, атрофия слизистой бронхов способствуют попаданию частиц промышленного аэрозоля в дистальные отделы респираторного тракта.

Клеточно-молекулярные механизмы, или эндотипы ПХОБЛ, могут различаться в зависимости от свойств промышленного аэрозоля.

Можно выделить следующие компоненты патогенеза ХОБЛ:

- аномальное персистирующее воспаление;
- дисбаланс системы протеазы-антипротеазы;
- оксидативный стресс;
- дефекты апоптоза;
- дисрегуляция репаративных процессов;
- ускоренное старение.

Выделение компонентов в значительной мере условно, так как все реакции находятся в тесной взаимосвязи. Клеточно-молекулярные механизмы приводят к особенному ремоделированию респираторной системы. ХОБЛ — это сочетание бронхиолита и эмфиземы.

Воспаление представляет собой первичный (неспецифический) иммунный ответ и начинается с повреждения эпителия или с захвата частицы макрофагом. Повреждение эпителия — преимущественный механизм активации иммунного ответа при воздействии газов, фагоцитоз — при действии пылей. В обоих случаях основной клеткой, регулирующей воспаление, является макрофаг. Поврежденная эпителиальная клетка выбрасывает молекулы, составляющие сигнал тревоги (интерлейкины 23 и 33, тимический стромальный липопротеин) и активирующие макрофаги.

Активированный макрофаг секретирует интерлейкин 1 β . Под действием интерлейкина 1 β другие макрофаги, эпителиальные клетки выбрасывают провоспалительные цитокины и хемокины, эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии. Хемокины и молекулы адгезии обеспечивают привлечение в легкие клеток эффекторов. При различных эндотипах воспаления это могут быть нейтрофилы, эозинофилы, Т-лимфоциты CD8+, NK-клетки. Провоспалительное микроокружение способствует активации и выживанию иммунокомпетентных клеток. В свою очередь клетки воспаления также секретируют хемокины, чем поддерживают воспаление. Активные макрофаги и клетки эффекторы выбрасывают кислородные радикалы, медиаторы воспаления и протеазы, повреждающие ткань бронхов и легких.

Тип воспаления при ПХОБЛ зависит от свойств промышленного аэрозоля. Так, при ХОБЛ от действия пыли наблюдают преимущественно малоклеточное или нейтрофильное воспаление, от действия паров и газов токсичных веществ — эозинофильное.

Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы секретируют большое количество протеолитических ферментов. Избыток протеаз (металлопротеиназ ММР 1, ММР 2, ММР 8, ММР 9, ММР 12, катепсинов, нейтрофильной эластазы, протеиназы 3, эозинофильного катионного белка) и дефицит антипротеаз (α 1-антитрипсина, тканевого ингибитора протеиназ 1 типа (ТИМР-1) и других) приводит к избыточному разрушению эластического матрикса легких и развитию эмфиземы.

Активированные макрофаги и нейтрофилы — источник активных форм кислорода. Когда уровень оксидативного стресса превышает возможности антиоксидантной системы, свободные кислородные радикалы и перекиси повреждают липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Это приводит к снижению жизнеспособности и нарушению функции паренхиматозных клеток.

Апоптоз — запрограммированная гибель клеток. При ХОБЛ наблюдают избыток апоптоза альвеолоцитов и дефицит апоптоза фибробластов бронхов и бронхиол. Одновременно дисрегуляция репаративных процессов приводит к нарушению восстановления альвеолярного эпителия и усиленному фиброобразованию и гипертрофии гладкомышечных клеток бронхиальной стенки. В результате формируются бронхообструкция и эмфизема.

Сенесценция (клеточное старение) — состояние клетки, которая утратила способность к делению, сохраняя метаболизм и устойчивость к апоптозу. Сенесцентная клетка секретирует регуляторные молекулы, обладающие провоспалительной и профиброзной активностью, так называемый ассоциированный с клеточным старением секреторный фенотип (SASP). Клеточное старение — это физиологический механизм, защищающий от накопления критического числа повреждений ДНК и злокачественной трансформации клетки. Но избыточная сенесценция при ХОБЛ способствует воспалению и remodelированию бронхолегочной системы.

Развитие легочной гипертензии при ХОБЛ закономерно. Воспаление сосудистой стенки, гипоксемическая вазоконстрикция, дисфункция эндотелия, относительное обеднение сосудистого русла из-за эмфиземы приводят к увеличению артериального давления в малом круге кровообращения. Легочная гипертензия при ПХОБЛ прекапиллярная.

С бронхиолитом и эмфиземой связано характерное изменение вентиляционной функции легких. В дебюте и в развернутой стадии заболевания вентиляционная функция в покое не нарушена. При физической нагрузке увеличивается минутная вентиляция легких. В этих условиях обструкция на уровне мелких дыхательных путей затрудняет выдох, объем вдоха начинает преобладать над объемом выдоха, формируются «воздушные ловушки». Развивается динамическая (т. е. непостоянная, в момент нагрузки) легочная гиперинфляция — увеличивается функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и

общая емкость легких (ОЕЛ). Когда ФОЕ становится равной ОЕЛ, вентиляция легких прекращается, нарастает гипоксемия, больной чувствует одышку и не может продолжать нагрузку. В покое выдох усиливается, и легочные объемы возвращаются к прежним значениям. Динамическая легочная гиперинфляция постепенно переходит в статическую, так как эластичность легких снижена из-за дисбаланса протеиназы/антипротеиназы и дефектов репарации. На этом этапе дыхательная недостаточность становится хронической.

Вентиляционные нарушения при ХОБЛ дополняются нарушением биомеханики дыхательных мышц. Из-за эмфиземы диафрагма уплощена, и ее волокна находятся в функционально невыгодном положении, что снижает силу их сокращений. Легочная гиперинфляция формирует внутреннее положительное давление в конце выдоха. Во время вдоха сначала затрачиваются усилия на преодоление этого давления, и только потом на наращивание отрицательного, за счет которого воздух попадает в легкие.

3.3. Клинические проявления

Профессиональная ХОБЛ характеризуется бессимптомным началом и неуклонным прогрессированием. При этом ограничение воздушного потока нарастает не линейно, а, скорее, ступенчато. Существенное снижение функции легких происходит во время обострений. В период между обострениями выраженность бронхообструкции и эмфиземы увеличивается медленно.

Основные синдромы, выявляемые у больного ПХОБЛ — бронхообструктивный, эмфиземы, дискринии, дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, правожелудочковой сердечной недостаточности. В развернутой стадии болезни могут появляться системные проявления — дефицит массы тела, саркопения, атрофия мышц. Системные признаки воспаления в стабильную фазу выявляют редко, обычно это небольшое повышение концентрации фибриногена, С-реактивного белка или скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Бронхообструктивный синдром при ХОБЛ характеризуется устойчивостью. Основным симптом — экспираторная одышка при физической нагрузке. Толерантность к нагрузке снижается медленно,

в течение нескольких лет. Зачастую больной «привыкает» к новому уровню физических возможностей, постепенно меняет свой образ жизни и не обращается за медицинской помощью, а также не предъявляет активных жалоб на периодическом медицинском осмотре. Только на поздних стадиях заболевания появляется одышка в покое. Кроме одышки больные могут ощущать тяжесть, «заложенность» в грудной клетке, свистящее дыхание. При аускультации выслушивают ослабленное (на поздних стадиях — резко ослабленное) везикулярное дыхание, нарушение соотношения вдоха к выдоху за счет удлинения последнего, сухие свистящие высокотональные хрипы.

Для ПХОБЛ в целом характерна большая гиперреактивность бронхов, чем для ХОБЛ у курильщиков и симптом «свистящего дыхания» встречается достаточно часто. Вторая возможная причина дистантных хрипов у больных ПХОБЛ — синдром раздражения верхних дыхательных путей. В этом случае хрипы обусловлены спазмом мышц гортани, трахеи, крупных бронхов в ответ на irritанты, которые содержит промаэрозоль. Синдром раздражения верхних дыхательных путей может предшествовать развитию ПХОБЛ.

Эмфизема проявляется одышкой, для тяжелой эмфиземы характерна одышка смешанного характера. Симптомы, выявляемые при физикальном исследовании, — это гиперемия лица и воротниковой зоны, бочкообразная грудная клетка, расширение межреберных промежутков, выбухание верхушек легких в надключичных ямках при осмотре. При перкуссии — коробочный звук, смещение границ легких вниз, высокое стояние верхушек легких. При аускультации — ослабленное везикулярное дыхание.

Так как ПХОБЛ в подавляющем большинстве случаев сочетается с хроническим пылевым, токсическим или токсико-пылевым бронхитом, то больных беспокоит хронический кашель. В связи с атрофией бронхов кашель сухой или малопродуктивный. Также могут быть симптомы атрофии слизистых ЛОР органов — ощущение сухости и «першения» в горле, осиплость голоса.

При развитии легочной гипертензии усиливается одышка, может преобладать ее инспираторный компонент. Еще больше снижается толерантность к физической нагрузке. Появляется центральный цианоз. При аускультации сердца выслушивается акцент 2 тона на легочной артерии, здесь же возможен диастолический шум. Может усиливаться кашель, появляется кровохарканье. Присоедине-

ние правожелудочковой недостаточности вначале проявляется усилением одышки, эпигастральной пульсацией, набуханием шейных вен, увеличением размеров печени, затем появляются отеки ног. Первоначально отеки возникают на стопах, далее распространяются вверх вплоть до анасарки в поздней стадии болезни. Во время декомпенсации возможно усиление одышки до ортопноэ. При перкуссии выявляют расширение границ сердца вправо, при аускультации выслушивается систолический шум над трикуспидальным клапаном.

Хроническая дыхательная недостаточность — признак поздней стадии заболевания. Проявляется общей слабостью, головными болями, снижением работоспособности. При осмотре выявляют акроцианоз, уплощение ногтевых пластин (симптом «часовых стекол»), утолщение концевых фаланг пальцев кистей (симптом «барабанных палочек»). Характерны трофические нарушения кожи. Синдром острой дыхательной недостаточности осложняет тяжелые обострения ХОБЛ и проявляется одышкой, тахипное с участием в акте дыхания вспомогательных мышц, тахикардией, цианозом, слабостью, снижением сатурации кислорода крови, гипоксемией с или без гиперкапнии. В крайне тяжелых случаях возможны патологические типы дыхания, нарушение сознания.

Под обострением ХОБЛ понимают ухудшение симптомов, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и требует изменения применяемой терапии. Триггерами обострений могут быть бактериальные или вирусные инфекции, экспозиция поллютантов (профессиональных и непрофессиональных, например, число обострений ХОБЛ увеличивается в дни повышенного загрязнения атмосферного воздуха). Обострение ХОБЛ является неблагоприятным событием в течение заболевания. Частые обострения ассоциированы с прогрессированием болезни, риском летального исхода и ухудшением качества жизни. При ПХОБЛ общее число обострений обычно меньше, чем при ХОБЛ другой этиологии.

3.4. Диагностика

Спирография с пробой с бронхолитиком. Учитывая длительное бессимптомное течение ПХОБЛ, основу ранней диагностики состав-

ляют спирографический скрининг и активный расспрос больного на предмет респираторных симптомов. Работающим в условиях воздействия промышленных аэрозолей спирография с пробой с бронхолитиком проводится не реже 1 раза в 2 года. У больных ПХОБЛ определяются частично необратимые обструктивные нарушения (рис. 2б).

Критерий диагноза ПХОБЛ — снижение постбронходилататорного отношения $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \leq 70 \%$.

Наличие обратимости ОФВ1 после пробы с бронхолитиком не исключает ХОБЛ. Для установления диагноза принимают во внимание спирографию, выполненную вне обострения (в стабильную фазу болезни).

Важно оценить не только состояние функции внешнего дыхания на текущий момент, но и динамику спирометрических показателей. К группе риска ПХОБЛ относят рабочих со снижением ОФВ1 в течение года 15 % и более от исходного.

Бодиплетизмография — метод исследования функции внешнего дыхания, позволяющий оценить легочные объемы (при ХОБЛ увеличиваются в связи с эмфиземой). Метод основан на законе Бойля — произведение давления газа на его объем при постоянной температуре есть константа. Исследование проводится в герметичной камере с известным постоянным объемом. Пациент дышит через загубник. Движения грудной клетки приводят к изменению давления в камере, что фиксируется сенсорами, а пневмотахографом регистрируется вдыхаемый и выдыхаемый поток воздуха. Также измеряют давление в ротовой полости, известно, что оно равно внутриальвеолярному.

Измерения проводят во время маневра с перекрытием дыхательной трубки. Перекрытие проводят на уровне функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) — после спокойного выдоха. Пациент продолжает совершать дыхательные движения, поверхностные и частые (до 60 в минуту). Измеряют давление в ротовой полости и в камере, результаты отображаются графически в виде кривой давления перекрытия (рис. 3). Для количественной оценки внутригрудного объема требуются данные о начальном давлении в ротовой полости на уровне ФОЕ и коэффициент пропорциональности между давлением в ротовой полости и камере во время частого дыхания.

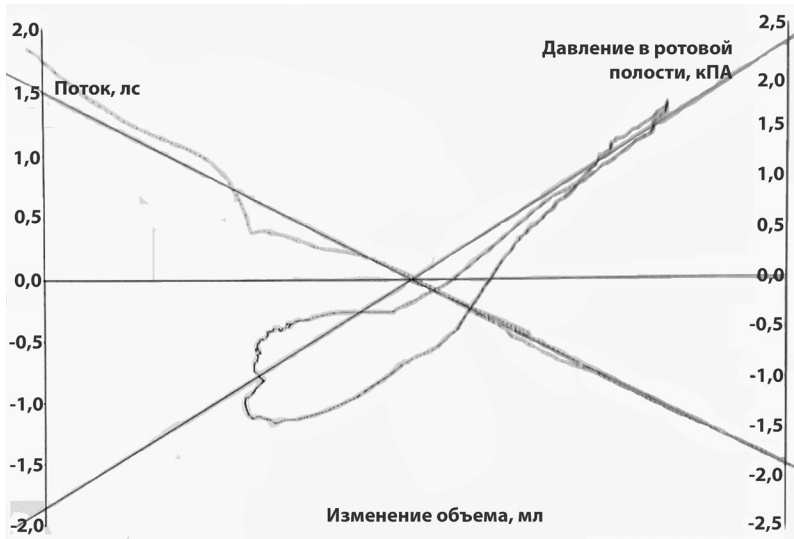


Рис. 3. Бодиплетизмография. Петля бронхиального сопротивления при умеренном увеличении легочных объемов

Основные показатели, определяемые при бодиплетизмографии:

- функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), или внутригрудной объем — объем воздуха в легких после спокойного выдоха;
- остаточный объем легких (ООЛ) — объем воздуха в легких после максимального выдоха;
- общая емкость легких (ОЕЛ) — максимальный объем воздуха, вмещаемый легкими.

Результаты представляют в литрах (миллилитрах) и в процентах от должных значений.

Бодиплетизмография позволяет измерить бронхиальное сопротивление, резко нарастающее при обструкции на уровне дистальных отделов бронхиального дерева.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DL_{CO}) — метод, основанный на измерении поглощения в легких безопасной дозы монооксида углерода, механизмы диффузии которого через альвеолярно-капиллярную мембрану такие же, как у кислорода. При ХОБЛ DL_{CO} может снижаться, в связи с уменьшением вентилируемых объемов из-за эмфиземы.

Рентгенография грудной клетки проводится для исключения альтернативного диагноза, выявления коморбидных заболеваний (туберкулез, пневмокониоз, злокачественное новообразование легкого), уточнения структурного ремоделирования легочной ткани.

При ПХОБЛ выявляют рентгенологические признаки (рис. 4):

- эмфиземы — уплощение диафрагмы, увеличение прозрачности легочных полей, обеднение легочного рисунка;
- пневмосклероза — усиление легочного рисунка сетчатого вида в базальных отделах;
- деформации корней легких.

а)



б)



Рис. 4. Рентгенограммы больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких:

а — ПХОБЛ от воздействия неорганической пыли. Умеренно выраженная эмфизема верхних отделов, выраженное усиление легочного рисунка за счет интерстициального и сосудистого компонентов в нижних отделах легких; *б* — ПХОБЛ от воздействия токсичных газов.

Увеличение прозрачности легочных полей, обеднение сосудистого рисунка (эмфизема)

Фенотип эмфизема-легочный фиброз встречается преимущественно при развитии ПХОБЛ в результате действия неорганической пыли.

Компьютерная томография грудной клетки (рис. 5) выполняется при наличии дополнительных показаний с целью точной оценки структурных нарушений. Могут быть выявлены буллезная эмфизема, бронхоэктазы. Возможна количественная оценка эмфиземы и/или пневмосклероза. Для определения легочной гипертензии используется КТ ангиография.

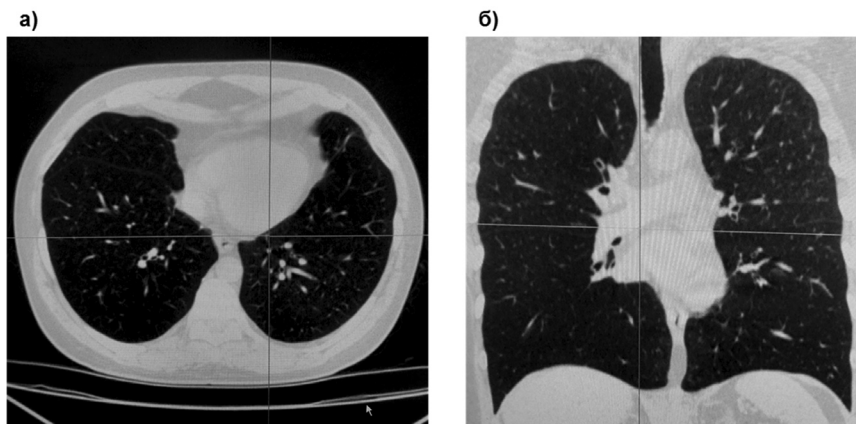


Рис. 5. Компьютерная томография грудной клетки больного ПХОБЛ:
а — аксиальная проекция; *б* — фронтальная проекция.
 Бочкообразная форма грудной клетки, повышена прозрачность легочных полей,
 обеднен сосудистый рисунок

Фибробронхоскопия выявляет характерную для ПХОБЛ атрофию слизистой бронхов. Может определяться депонирование частиц пыли в подслизистом слое, что является маркером контакта с пылью. Эндоскопическое исследование позволяет исключить коморбидное злокачественное новообразование.

Оценка ПХОБЛ для определения прогноза и терапевтической стратегии включает: тяжесть симптомов (в первую очередь одышки), частоту обострений, тяжесть бронхообструкции, тип воспаления дыхательных путей, сочетание с признаками бронхиальной астмы, состояние гемодинамики малого круга кровообращения, структуру и функцию миокарда, коморбидные заболевания.

Для определения тяжести симптомов рекомендуется использовать стандартные анкеты modified Medical Research Council (mMRC) (табл. 1) или COPD assessment test (CAT) (рис. 6). Анкета CAT дает достаточно полную картину клинических проявлений ПХОБЛ, тогда как mMRC оценивает только одышку. При значении счета mMRC ≥ 2 баллов, CAT ≥ 10 баллов симптомы оценивают как выраженные.

Анкета mMRC

Описание одышки	Баллы
Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	0
Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	1
Одышка заставляет меня идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности	2
Одышка заставляет меня делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	3
Одышка делает невозможным выход за пределы своего дома или одышка появляется при одевании и раздевании	4

При оценке обострений учитывают их число в течение предыдущего года и тяжесть. Легкие обострения купируются только увеличением дозы короткодействующих бронхолитиков, обострения средней тяжести регрессируют в результате лечения антибиотиками и/или системными глюкокортикостероидами (ГКС) в амбулаторных условиях, тяжелые обострения ПХОБЛ требуют госпитализации.

Частые обострения — два и более любых обострений в течение года или одно обострение с госпитализацией.

Частые обострения в течение предыдущего года — фактор риска обострений ХОБЛ в течение следующего.

Тяжесть бронхообструкции определяет величина постбронходилататорного ОФВ₁ (табл. 2).

Интегральная оценка выраженности симптомов и обострений ПХОБЛ выделяет четыре группы больных, обозначаемые ABCD (рис. 7):

- А. Низкий риск, мало симптомов (легкие симптомы);
- В. Низкий риск, много симптомов (тяжелые симптомы);
- С. Высокий риск, мало симптомов (легкие симптомы);
- Д. Высокий риск, много симптомов (тяжелые симптомы).

Таким образом, группы В и Д — больные с выраженными симптомами, следовательно, основной задачей их лечения является уменьшение симптомов. Группы С и Д — больные с частыми обострениями, основная цель терапии — предотвратить последующие обострения.

Ваши имя, фамилия:

Сегодняшняя дата:



Как протекает Ваше заболевание легких (хроническая обструктивная болезнь легких, или ХОБЛ)? Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент.

Пример: Я очень счастлив (-а) ☐0 ☒1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Мне очень грустно

		БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много сил	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	У меня совсем нет сил
		СУММАРНЫЙ БАЛЛ

COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline.

Рис. 6. Анкета CAT [COPD Assessment Test Website. URL: http://catestonline.org/english/index_Russia.htm]

Таблица 2

Классификация ПХОБЛ по степени тяжести бронхообструкции (GOLD, 2019)

Степень тяжести		Постбронходилататорное значение ОФВ ₁ , % от должных
GOLD 1	Легкая	ОФВ ₁ ≥ 80
GOLD 2	Умеренная	50 ≥ ОФВ ₁ < 80
GOLD 3	Тяжелая	30 ≥ ОФВ ₁ < 50
GOLD 4	Очень тяжелая	ОФВ ₁ < 30

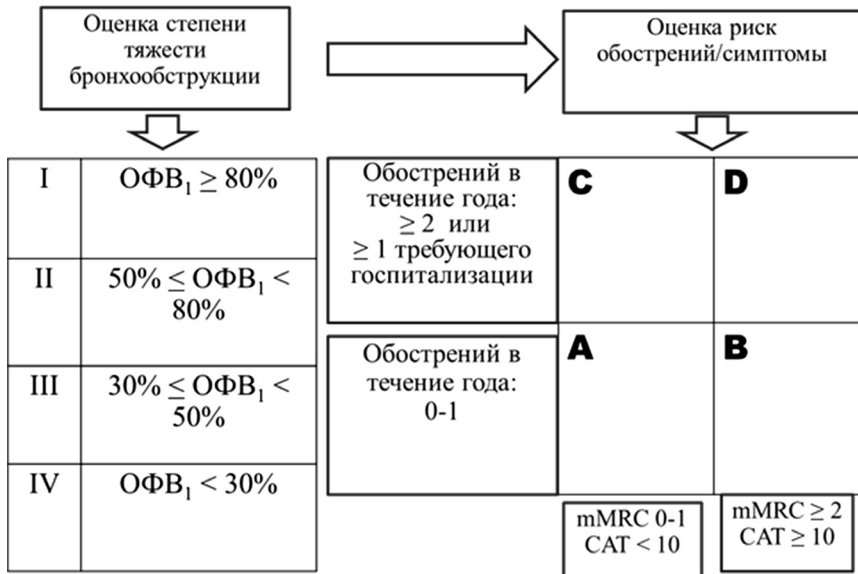


Рис. 7. Интегральная оценка ПХОБЛ (GOLD, 2019)

Анализ мокроты или лаважной жидкости в стабильную фазу болезни выполняют для определения типа воспаления дыхательных путей

- эозинофильный;
- нейтрофильный;
- малоклеточный.

При развитии ПХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли преобладает малоклеточное воспаление, возможно нейтрофильное. Эозинофильное воспаление характерно для ПХОБЛ от воздействия токсичных газов.

При обострении преобладание в анализе мокроты нейтрофилов может свидетельствовать о бактериальной этиологии, эозинофилия — о вирусной.

Анализ мокроты проводят также с целью исключения злокачественного новообразования.

В скрининговом режиме исследуют мокроту на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) для исключения туберкулеза.

Для выявления эозинофилии может быть использован *подсчет числа эозинофилов в общем анализе крови*. Согласно рекомендациям GOLD 2019, эозинофилия крови считается значимой при количестве эозинофилов ≥ 300 клеток в мкл при назначении медикаментозной терапии первой линии или ≥ 100 клеток в мкл при назначении терапии второй линии.

Количественное содержание белка $\alpha 1$ антитрипсина, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 г. № 302н, включено в программу предварительных и периодических медицинских осмотров при экспозиции промаэрозолей как дополнительное исследование, проводимое по рекомендации врачей-специалистов. Основные показания к исследованию — семейный анамнез или проживание в районах с высокой распространенностью дефицита $\alpha 1$ антитрипсина. Данная патология увеличивает риск ПХОБЛ при работе в условиях воздействия промаэрозолей.

Эхокардиография проводится для определения давления в легочной артерии, ремоделирования миокарда правого желудочка, сердечной недостаточности.

Критерием легочной гипертензии является повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 25 мм рт.ст. Классификация легочной гипертензии по степени тяжести рассмотрена в табл. 3.

Пульсоксиметрия или исследование газов артериальной крови позволяют объективно диагностировать и определить степень тяжести дыхательной недостаточности (табл. 4). Пульсоксиметрия проводится на каждом осмотре больного ПХОБЛ. При сатурации крови кислородом менее 92 % необходимо исследование газового состава артериальной крови, так как возможно занижение истинной тяжести дыхательной недостаточности.

Таблица 3

**Классификация легочной гипертензии при профессиональной ХОБЛ
(ERS, 2015, РРО, 2019)**

Степень нарушения гемодинамики малого круга кровообращения	СДЛА, мм рт. ст., СИ л/мин·м ²
ПХОБЛ без легочной гипертензии	СДЛА < 25
ПХОБЛ с легочной гипертензией	> 35 СДЛА ≥ 25
ПХОБЛ с тяжелой ЛГ	СДЛА > 35 мм рт. ст., или СДЛА ≥ 25 мм рт. ст. при СВ < 2,5 л/мин, необъяснимая другими причинами

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии. СИ — сердечный индекс.

Таблица 4

Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %
0	> 80	> 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Примечание. SpO₂ — сатурация крови кислородом, PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

Коморбидные состояния, влияющие на течение и прогноз ПХОБЛ: пневмокониоз, сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия, остеопороз, тревожное расстройство и депрессия, злокачественное новообразование легкого, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, гастроэзофагельная рефлюксная болезнь.

3.5. Экспертиза связи хронической обструктивной болезни легких с профессией

Диагностика ХОБЛ как профессионального заболевания представляет значительные трудности, связанные с распространенностью непрофессиональных факторов риска, прежде всего курения. В настоящее время факт курения не может быть официальной причиной для отказа в установлении профессионального заболевания, но должен быть принят во внимание.

Экспертиза связи ХОБЛ с профессией проводится при достоверном диагнозе ХОБЛ и отсутствии альтернативных диагнозов. Исходно необходимо проанализировать этиологические факторы. В санитарно-гигиенической характеристике условий труда должны быть данные о наличии в воздухе рабочей зоны пылей (органических и неорганических), токсичных газов, паров, дымов, раздражителей в концентрациях, превышающих ПДК. Учитываются как среднесменные, так и максимальные разовые концентрации вредных веществ. Профмаршрут, составленный по данным в трудовой книжке пациента, должен подтверждать наличие стажа работы в указанных условиях 10 лет и более. Результаты предварительного и периодических медицинских осмотров должны подтверждать развитие заболевания в период работы при достаточном стаже. Дополнительными фактами, подтверждающими профессиональный генез ХОБЛ, могут быть сочетание с атрофическим бронхитом и поражением ЛОР органов, наличие в анамнезе начальной реакции на промашрозоль в виде гиперреактивности бронхов.

3.6. Структура диагноза профессиональной ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких, степень тяжести ограничения воздушного потока, группа по результатам интегральной оценки, фаза заболевания, осложнения (если есть). Заболевание профессиональное, от воздействия (перечислить этиологические факторы).

3.7. Экспертиза профпригодности

Согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 г. № 302н, дополнительным противопоказанием к работе в условиях воздействия промышленных аэрозолей являются хронические заболевания бронхолегочной системы с частотой обострения 2 и более раз за календарный год. В перечне общих противопоказаний фигурируют болезни бронхолегочной системы с явлениями дыхательной недостаточности или легочно-сердечной недостаточности 2–3 степени. Таким образом, рациональному трудоустройству подлежат больные

ПХОБЛ фенотипа с частыми обострениями или при развитии осложнений (это уже поздние стадии заболевания). Больные ПХОБЛ при отсутствии обострений и осложнений могут продолжать работу при условии медицинского контроля, использования средств индивидуальной защиты, отсутствия переработок.

3.8. Профилактика

Управление рисками развития ПХОБЛ включает мониторинг этиологических факторов, мероприятия, направленные на уменьшение интенсивности воздействия этиологических факторов, контроль состояния здоровья работающих. Работники должны быть информированы о связанных с условиями труда рисках здоровью.

Во время предварительных и периодических медицинских осмотров проводится индивидуальная оценка риска ПХОБЛ. Учитывают профессиональные и непрофессиональные этиологические факторы, результаты обследования бронхолегочной системы (стаж работы, наличие респираторных жалоб, динамика снижения ОФВ₁, гипоплазия легких, дефицит $\alpha 1$ антитрипсина и другие состояния, способствующие развитию ПХОБЛ). По результатам разрабатывают рекомендации по профилактике. Лица, имеющие медицинские противопоказания, к работе не допускаются.

Всем курящим настоятельно рекомендуют отказ от курения, разъясняют методы, позволяющие бросить курить.

Рабочим с высоким риском напоминают о необходимости использования средств индивидуальной защиты, обсуждают «защиту временем». Рекомендуют мероприятия здорового образа жизни; помимо отказа от курения это достаточная физическая активность, дыхательная гимнастика, профилактическое санаторно-курортное лечение.

Важной задачей медицинских осмотров является ранняя диагностика ХОБЛ. При выявлении заболевания рабочего направляют в центр профпатологии, где проводится экспертиза профпригодности, решается вопрос о рациональном трудоустройстве, назначается лечение. В дальнейшем пациент подлежит диспансерному наблюдению профпатологом, пульмонологом, терапевтом.

Больные ПХОБЛ нуждаются в антипневмококковой вакцинации и ежегодной сезонной вакцинации против гриппа (Приказ Мини-

стерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям» с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г., 19 февраля, 24 апреля 2019 г.). Вакцинация снижает риск пневмонии и уменьшает частоту обострений ПХОБЛ. Последнее особенно важно для лиц, продолжающих работать, так как воздействие промаэрозолей увеличивает риск обострений.

Необходим регулярный гигиенический мониторинг вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Результаты служат основой для профилактики ПХОБЛ на уровне предприятия. Программы по снижению риска включают медицинское обслуживание рабочих, санитарно-технические мероприятия (выбор технологических процессов и оборудования с наименьшим выбросом пыли и токсичных веществ, устройство вентиляции, пылегазоулавливающих устройств), обеспечение работающих средствами индивидуальной защиты (респираторы и др.).

3.9. Лечение

Цели терапии ПХОБЛ — замедлить прогрессирование ремоделирования бронхолегочной системы, снизить влияние болезни на качество жизни.

Задачи, решаемые для достижения целей, — контроль симптомов, обострений, коррекция коморбидных состояний.

Лечение ПХОБЛ включает немедикаментозные и медикаментозные мероприятия, легочную реабилитацию (рис. 8).

В числе базовых немедикаментозных мероприятий — рациональное трудоустройство и отказ от курения (в том числе избегать пассивного курения). Для обеспечения помощи больным ХОБЛ в поликлиниках и ведомственных медицинских учреждениях предприятий организуют кабинеты лечения никотинокурения. С каждым больным врачом терапевтом, цеховым врачом и/или врачом пульмонологом должна быть проведена беседа с целью мотивации к отказу от курения. При необходимости применяются медикаментозные методы, позволяющие преодолеть никотиновую зависимость.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения ПХОБЛ, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Фармакотерапия ПХОБЛ

Наименование лекарственно-го препарата	Путь введения	Разовая доза	Кратность применения
1	2	3	4
Короткодействующие β2 агонисты (КДБА)			
Сальбутамол	Ингаляционный: ДАИ Небулайзер	100 мкг ДАИ	По потреб-ности
Фенотерол		1 мг — 20 кап. раствор для ингаляции через небулайзер	
Короткодействующие антихолинэргические (КДАХЭ)			
Ипратропий	Ингаляционный: ДАИ Небулайзер	20 мкг ДАИ 250 мкг — 20 кап. раствор для ингаляции через небулайзер	По потреб-ности
Комбинированные препараты КДБА/КДАХЭ			
Фенотерол/ипратропий	Ингаляционный: ДАИ Небулайзер	50/20 мкг ДАИ 500/250 мкг — 20 кап. раствор для ингаляции через небулайзер	По потреб-ности
Длительнодействующие антихолинэргические (ДДАХЭ)			
Аклидиний	Ингаляционный: ДПИ	322 мкг	2 р./сут
Тиотропий		18 мкг	1 р./сут
Гликопирроний		50 мкг	1 р./сут
Умеклидиний		55 мкг	1 р./сут
Тиотропий	Ингаляционный: респимат	2 дозы по 2,5 мкг	1 р./сут
Длительнодействующие β2 агонисты (ДДБА)			
Формотерол	Ингаляционный: ДАИ ДПИ	12 мкг	2 р./сут
Олодотерол	Ингаляционный: Респимат	2 дозы по 2,5 мкг	1 р./сут
Индакатерол	Ингаляционный: ДПИ	150 мкг 300 мкг	1 р./сут
Комбинированные препараты ДДБА/ДДАХЭ			
Индакатерол/гликопирроний	Ингаляционный: ДПИ	110/50 мкг	1 р./сут
Вилантерол/умеклидиний		22 + 55 мкг	1 р./сут
Формотерол/аклидиний		12/340 мкг	2 р./сут

1	2	3	4
Олодотерол/тиотропий	Ингаляционный: Респимат	2 дозы по 2,5/2,5 мкг	1 р./сут
Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)			
Беклометазон	Ингаляционный: ДАИ ДПИ	1–2 дозы по 250 мкг	2–3 р./сут
Будесонид	Ингаляционный: ДПИ	200 мкг	2 р./сут
Флутиказон пропионат	Ингаляционный: ДАИ	125 мкг 250 мкг	2 р./сут
Мометазон	Ингаляционный: ДПИ	200 мкг 400 мкг	2 р./сут
Комбинированные препараты ИГКС/ДБА			
Беклометазон/формотерол	Ингаляционный: ДАИ экстра- мелкодисперсный	1–2 дозы по 100/6 мкг	2 р./сут
Будесонид/формотерол	Ингаляционный: ДПИ	80/4,5 мкг 160/4,5 мкг 320/9 мкг	2 р./сут
Флутиказон пропионат/ салметерол	Ингаляционный: ДАИ ДПИ	125/25 мкг 250/25 мкг 500/50 мкг	2 р./сут
Флутиказона фураат/ вилантерол	Ингаляционный: ДПИ	92/22 мкг 184/22 мкг	1 р./сут
Ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа			
Рофлумиласт	Внутрь таб.	500 мкг	1 р./сут
Макролиды			
Азитромицин	Внутрь таб.	500 мг	3 р./нед
Эритромицин	Внутрь таб.	500 мг	2 р./сут

Примечание: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ — дозированный порошковый ингалятор, таб. — таблетки.

Длительнодействующие бронхолитики составляют основу фармакологической терапии ХОБЛ. Эффективная бронходилатация обеспечивает контроль симптомов и обострений. Бронхолитики уменьшают динамическую легочную гиперинфляцию за счет увеличения проходимости дыхательных путей и снижения бронхиального сопротивления, увеличения времени выдоха.

Снижение легочной гиперинфляции уменьшает одышку и улучшает физическую выносливость. У пациента появляется возмож-

ность увеличить двигательную активность, что улучшает отдаленные прогнозы ПХОБЛ.

Механизм влияния бронхолитиков на частоту обострений окончательно не установлен. Возможно, в условиях бронходилатации при усилении активности воспаления в стенке бронхиолы не происходит значимого увеличения тонуса гладкомышечных клеток. Так как сохраняется проходимость бронхов, одышка не нарастает. Но известно, что бронхолитики уменьшают активность воспаления при ХОБЛ. Гиперинфляция сопровождается перерастяжением альвеол, разрывами гиалуроновой кислоты и образованием ее олигомеров, активирующих макрофаги. Снижение легочной гиперинфляции уменьшает механический стресс альвеол и ликвидирует данный путь активации макрофагов. Кроме того, бронхолитики препятствуют дополнительному повреждению эпителия из-за сдавления при бронхоспазме. Наличие β_2 адренорецепторов, M1 и M2 холинорецепторов на лимфоцитах позволяет говорить и о возможных иммунорегуляторных эффектах.

При одновременном применении β_2 агонистов и M-холиноблокаторов (антихолинэргических препаратов) наблюдают синергизм действия. Бета-2 агонисты увеличивают симпатические релаксирующие эффекты на гладкомышечные клетки бронхов, антихолинэргики блокируют констрикторные парасимпатические стимулы. Таким образом, двойная бронходилатация эффективнее монотерапии.

Для быстрого купирования симптомов в режиме «скорой помощи» используют короткодействующие β_2 агонисты (сальбутамол, фенотерол), короткодействующие антихолинэргические препараты (ипратропия бромид) или комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид.

Для базисной терапии ПХОБЛ применяют длительнодействующие β_2 агонисты (ДДБА), длительнодействующие антихолинэргические (ДДАХЭ) и их комбинации (табл. 5). У больных ПХОБЛ с легкими симптомами (группа А по GOLD) лечение назначают с монотерапии ДДБА или ДДАХЭ, при неэффективности назначают фиксированную комбинацию ДДБА/ДДАХЭ. У больных с выраженными симптомами ПХОБЛ (группы В и D по GOLD) исходно назначают двойную бронходилатацию ДДБА/ДДАХЭ.

Больные с риском обострений (фенотип с частыми обострениями, группы С и D по GOLD) нуждаются в двойной бронходилатации.

Снижают частоту обострений ПХОБЛ, помимо бронхолитиков: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа, макролиды.

Противовоспалительные препараты назначают после оценки фенотипа ПХОБЛ и маркеров ответа на терапию.

Ингаляционные глюкокортикостероиды эффективно уменьшают частоту обострений и симптомы ПХОБЛ за счет противовоспалительного эффекта. Но воспаление при ПХОБЛ, особенно малоклеточное или нейтрофильное, отличается резистентностью к ИГКС. Кроме того, при ХОБЛ ИГКС увеличивают риск пневмонии. Больные ПХОБЛ в силу атрофии слизистой бронхов, гиповентиляции из-за эмфиземы или пневмосклероза исходно уже имеют предрасположенность к инфекции респираторных отделов легких. Поэтому ИГКС применяют только при наличии маркеров эффективности — сочетании признаков ХОБЛ и бронхиальной астмы, эозинофильном воспалении дыхательных путей. В этих случаях первой линией терапии может быть фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА, если обострения сохраняются несмотря на лечение назначают тройную терапию ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ.

Рофлумаилост блокирует фосфодиэстеразу 4 типа, что приводит к накоплению в цитоплазме циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В иммунокомпетентных клетках цАМФ блокирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов, что уменьшает активность воспаления. Дополнительно цАМФ увеличивает время сигнала от β_2 адренорецептора к гладкомышечной клетке, модулирует активность фибробластов и замедляет фиброзирование бронхиальной стенки. Но основным эффектом препарата является противовоспалительный. Рофлумаилост назначают для профилактики обострений ПХОБЛ в дополнение к тройной терапии или двойной бронходилатации больным с ОФВ1 < 50% и хроническим бронхитом.

Макролиды обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом. Для профилактики обострений ПХОБЛ азитромицин применяют в дозе 500 мг 3 раза в неделю сроком до года. Макролиды назначают при неэффективности тройной терапии или двойной бронходилатации больным с нейтрофильным воспалением дыхательных путей, бывшим курильщикам. У продолжающих курить макролиды «не работают».

Бронхолитики и ИГКС, наиболее часто применяемые у больных ПХОБЛ лекарства, назначают в ингаляционной форме. Поэтому выбор ингаляционного устройства не менее важен, чем выбор препарата.

При выраженной эмфиземе снижена скорость инспираторного потока, что уменьшает поступление лекарства в дистальные отделы дыхательных путей, а именно там локализован патологический процесс при ХОБЛ. Кроме того, в связи с риском респираторной инфекции нежелательно оседание больших доз ИГКС на слизистых крупных и средних бронхов. Поэтому больным ПХОБЛ с выраженной эмфиземой следует выбрать мелкодисперсные ингаляторы. Лучшим вариантом являются экстрамелкодисперсные формы — беклометазон/формотерол дозированный аэрозольный ингалятор с гидрофторалканом в качестве газа пропеллента, тиотропий и тиотропий/олодотерол в ингаляторе респимат. Из дозированных порошковых ингаляторов наименьший размер частиц у будесонида/формотерола и будесонида в ингаляторе турбухалер, мометазона/формотерола.

При ПХОБЛ из-за гиперреактивности бронхов, гиперчувствительности к irritантам верхних дыхательных путей достаточно часто бывает так называемая парадоксальная реакция — бронхоспазм в ответ на ингаляцию лекарства. В этом случае порошковые ингаляторы следует заменить на аэрозольные. Если больной не переносит и ингаляции аэрозоля, проблему удастся решить назначением ингалятора респимат — это взвешенные в воздухе частицы водного раствора лекарства, поэтому исключено раздражающее воздействие как порошка, так и газа пропеллента.

На поздних стадиях заболевания может быть ограничено применение порошковых ингаляторов. Этот тип устройств активируется вдохом, что становится затруднительным при развитии слабости дыхательных мышц.

Контроль техники ингаляции проводят на каждом визите пациента.

Легочная реабилитация показана всем больным ПХОБЛ. Под легочной реабилитацией понимают комплексное воздействие, основанное на подробной оценке состояния пациента с последующей индивидуальной (пациенто-ориентированной) терапией, которая включает, как минимум, физические тренировки, образование, изменение

образа жизни, проводимое с целью улучшить физическое и психологическое состояние человека с хроническим заболеванием и обеспечить долгосрочную приверженность к лечебно-оздоровительному режиму.

Реабилитационные мероприятия позволяют улучшить переносимость физических нагрузок, выносливость, уменьшить одышку, скорость снижения ОФВ1, частоту обострений, уменьшить гиперинфляцию легких, улучшить качество жизни, уменьшить депрессию и тревогу, связанные с ПХОБЛ.

Программы реабилитации должны быть комплексными, в их реализации принимает участие мультидисциплинарная команда — профпатолог, специалист по медицинской реабилитации, пульмонолог, психолог, диетолог.

Минимальной объем реабилитации при ПХОБЛ включает:

- помощь в прекращении курения для курящих;
- лечебную физкультуру, основу которой составляют аэробные упражнения и дыхательная гимнастика;
- занятия с дыхательными тренажерами (Threshold и др.);
- флаттеры при затруднении отхождения мокроты для улучшения бронхиального дренажа;
- обучение правильному применению ингаляторов;
- обучение дыхательным техникам (диафрагмальное дыхание и т. д.);
- обучение самопомощи в случае экстренной ситуации;
- мотивацию к здоровому образу жизни, в том числе достаточной двигательной активности;
- консультации по созданию доступной среды больных с ограничением физической активности;
- консультации психологом.

Реабилитация проводится непрерывно в условиях стационаров, поликлиник, специальных центров, ряд мероприятий пациент может осуществлять дома.

На поздних стадиях заболевания, при развитии хронической дыхательной недостаточности, применяют длительную кислородотерапию (ДКТ). В домашних условиях используют концентраторы кислорода. Ингаляции кислорода проводят минимум 15 часов в сутки, потоком 1–2 л/мин (в тяжелых случаях кислородный поток может быть увеличен до 4–5 л/мин).

Показания к ДКТ:

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 \leq 88$ % в сочетании с гиперкапнией или без нее;

- $55 \text{ мм рт. ст.} \leq \text{PaO}_2 \leq 60 \text{ мм рт. ст.}$ или $\text{SpO}_2 \sim 88$ % при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, свидетельствующих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит > 55 %).

Целевые значения $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. и $\text{SpO}_2 > 90\%$.

ДКТ позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных, снизить давление в легочной артерии, уменьшить полицитемию.

У больных ПХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью и гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт. ст.) рекомендуется длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ). Как правило, параметры вентиляции подбираются в условиях стационара под контролем газового состава крови.

Показания к неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в домашних условиях у больных ПХОБЛ:

Симптомы дыхательной недостаточности с гиперкапнией: слабость, одышка, утренние головные боли;

Одно из следующего: $\text{PaCO}_2 > 55$ мм рт. ст., PaCO_2 50–54 мм рт. ст. и ночные десатурации ($\text{SpO}_2 < 88$ % в течение 5 мин и более при проведении кислородотерапии 2 л/мин), PaCO_2 50–54 мм рт. ст. ≥ 2 госпитализаций в течение года.

Для длительной домашней вентиляции легких (ДДВЛ) используют портативные респираторы. Большинство таких респираторов имеют одиночный контур (инспираторный), выдох осуществляется через клапан выдоха или отверстия в маске или контуре.

История болезни	Комментарии
1	2
Больной А., 45 лет. Профессия: Мастер формовочного участка сталелитейного цеха. Место работы: ОКВЭД 2016: 35.20.4 — производство частей железнодорожных локомотивов... (раздел производство транспортных средств и оборудования). Стаж 20 лет. Неблагоприятные производственные факторы: кремнийсодержащая пыль,	Класс условий труда больного определяет высокий риск развития профессиональной патологии. Наиболее вероятно развитие заболеваний от воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (неорганической пыли) — хронического пылевого бронхита, ХОБЛ, пневмокониоза, патологии ЛОР органов. Кремния диоксид является канцерогеном. Возможно развитие

1	2												
превышение среднесменных и максимальных разовых ПДК в 5,3 раза, углерода оксид, серы диоксид, марганца диоксид в пределах ПДК, шум, превышение ПДК на 2 Дб, нагревающий микроклимат, тяжесть и напряженность трудового процесса. Класс условий труда 3.1 — вредный 1 степени. Курит по 1/4 пачки в день 10 лет (индекс пачка лет 2,5)	заболевания от воздействия шума — нейросенсорной тугоухости. Основной неблагоприятный фактор — неорганическая пыль. Есть факторы, отягощающие воздействие пыли — неблагоприятный микроклимат, тяжесть и напряженность трудового процесса, курение												
Жалобы на редкий сухой кашель. При активном расспросе указал на снижение переносимости физических нагрузок из-за одышки, уменьшение физической активности. Ощущение «першения» в горле, осиплость голоса при входе в запыленное помещение. Анамнез заболевания. Кашель сухой в течение 2–3 лет, до этого около 5 лет был кашель с небольшим количеством мокроты темного цвета. Стаж работы до появления респираторных симптомов около 13 лет. Время начала одышки указать затрудняется. Предварительный и периодические медицинские осмотры проходил, к работе допускался. При физикальном осмотре выявлены следующие симптомы: при осмотре: гиперемия лица и воротниковой зоны с цианотичным оттенком; при аускультации легких: ослабленное везикулярное дыхание, фаза выдоха больше фазы вдоха, других изменений не выявлено	В целом представлена малосимптомная картина. Тем не менее при анализе жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра выявляется бронхообструктивный синдром — при аускультации легких выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, изменено соотношение вдох:выдох в сторону удлинения выдоха. Гиперемия лица и воротниковой зоны говорит о наличии эмфиземы и дыхательной недостаточности. Бронхообструкция и эмфизема объясняют жалобы на одышку при нагрузке. Отмечается отсутствие клинически выраженного дебюта, медленное прогрессирование заболевания и стойкость симптомов, что характерно для бронхообструкции при ХОБЛ. Малопродуктивный кашель, в динамике трансформирующийся в сухой — симптом профессионального бронхита. Также следует указать на наличие синдрома раздражения верхних дыхательных путей, который характерен для профессиональной пылевой патологии.												
Результаты спирографии	По данным спирографии — нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная (прирост ОФВ1 < 12 %). Спирографический критерий ХОБЛ постбронходилататорный ОФВ1/ФЖЕЛ = 69,4 %, что менее 70 %.												
<table><tr><th></th><th>Исходно</th><th>Через 15 минут после ингаляции 400 мкг салбутамола</th><th>Изменение</th></tr><tr><td>ОФВ1, %</td><td>82,0</td><td>86,1</td><td>+5 %</td></tr><tr><td>ФЖЕЛ, %</td><td>120</td><td>124</td><td>+3,2 %</td></tr></table>		Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг салбутамола	Изменение	ОФВ1, %	82,0	86,1	+5 %	ФЖЕЛ, %	120	124	+3,2 %	
	Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг салбутамола	Изменение										
ОФВ1, %	82,0	86,1	+5 %										
ФЖЕЛ, %	120	124	+3,2 %										

1	2
<p>SpO₂ 96%, PaO₂ 85 мм рт. ст., дистанция теста шестиминутной ходьбы 400 м.</p> <p>CAT 12 баллов, преимущественно за счет кашля.</p> <p>Рентгенография грудной клетки — умеренно выраженная эмфизема верхних отделов, усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента в нижних отделах легких</p> <p>Бодиплетизмография: ООЛ/ОЕЛ 51,2 %. DL_{CO} = 55 %.</p> <p>ЭхоКГ – СДЛЖ 19 мм рт. ст.</p> <p>ФБС — атрофический эндобронхит, отложения частиц пыли в подслизистом слое.</p> <p>Цитологическое исследование БАЛ: Общий цитоз 135 кл в мкл, альвеолярные макрофаги 93 %, малоклеточный тип воспаления</p>	<p>Легкое ограничение воздушного потока (ОФВ1 > 80 %).</p> <p>По данным САТ — выраженные симптомы (более 10 баллов). Обострений нет.</p> <p>Таким образом, группа по GOLD B.</p> <p>Анализ газового состава крови не выявил признаков дыхательной недостаточности в покое.</p> <p>По результатам теста шестиминутной ходьбы — легкое ограничение физической активности (менее 550 м).</p> <p>Рентгенография грудной клетки выявляет сочетание эмфиземы и пневмосклероза, что характерно для развития ХОБЛ вследствие воздействия пыли. Признаков других бронхолегочных заболеваний не выявлено.</p> <p>Бодиплетизмография подтверждает наличие эмфиземы. Снижена диффузионная способность легких.</p> <p>ФБС выявила атрофию слизистой бронхов, что соответствует пылевому бронхиту и ПХОБЛ, маркеры контакта с пылью — отложение частиц в подслизистом слое</p>
<p>Клинический диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, стабильная фаза, группа В по GOLD, легкой степени тяжести. Заболевание профессиональное.</p> <p>Хронический пылевой бронхит, заболевание профессиональное от воздействия неорганической пыли</p>	<p>Случай ХОБЛ признан профессиональным на основании:</p> <ul style="list-style-type: none"> • данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда; 1. контакт с неорганической пылью в связи с выполнением профессиональных обязанностей; 2. концентрация пыли в воздухе рабочей зоны превышала ПДК; • факта достаточного стажа (более 10 лет); • отсутствия нарушений вентиляционной функции легких до работы. <p>Приняты во внимание:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сочетание с атрофическим бронхитом, атрофией ЛОР органов; • синдром гиперреактивности верхних дыхательных путей;

1	2
	<ul style="list-style-type: none"> • малоклеточный тип воспаления дыхательных путей, ремоделирование легких по типу эмфизема-легочный фиброз
<p>Дифференциальный диагноз включает другие бронхообструктивные заболевания. Отсутствие обратимости бронхообструкции по данным спирографии, отсутствие приступов удушья, кашля, дистантных хрипов исключают бронхиальную астму. Стойкой бронхообструкцией может проявляться облитерирующий бронхиолит, но у пациента в анамнезе нет острых ингаляционных воздействий или аутоиммунных заболеваний. Остается диагноз ХОБЛ</p>	
<p>Оценка трудоспособности — медицинские противопоказания не выявлены. Рекомендовано: отказ от курения. Лекарственная терапия: Индакатерол/гликопирроний 110/50 мкг 1 раз в сутки. Фенотерол/ипратропия бромид 50/20 мкг при усилении симптомов. Антипневмококковая и противогриппозная вакцинация. Легочная реабилитация</p>	<p>Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018). Терапия комплексная и включает медикаментозные и немедикаментозные мероприятия. Выраженные симптомы ПХОБЛ — показание к назначению двойной бронходилатации уже в старте терапии. Для профилактики пневмоний и обострений инфекционного генеза проведена вакцинация</p>
<p>Визит 2 через год. Продолжает работать, но бросил курить. Назначенную терапию получает. Техника ингаляции правильная. САТ — 7 баллов (до 5 баллов). Обострений не было. Постбронходилататорный ОФВ1 +153 мл. Инспираторная емкость +350 мл. DL_{CO} +11 % (до 66 %). Дистанция теста шестиминутной ходьбы +80 м (до 480 м) SpO_2 = 97 %, PaO_2 = 85 мм рт. ст. — без динамики.</p> <p>Терапия продолжена в прежнем объеме. Допущен к работе при условии продолжения лечения и вторичной профилактики</p>	<p>Двойной бронходилатацией удалось уменьшить симптомы и улучшить функцию легких.</p> <p>Терапия эффективна, оставлен прежний объем. Трудовые рекомендации также могут быть оставлены без изменения</p>

Глава 4. Профессиональный хронический бронхит

Профессиональный хронический бронхит (ПХБ) — хроническое воспаление бронхиального дерева, обусловленное длительным раздражением воздухоносных путей промышленными поллютантами, характеризующееся развитием диффузных двухсторонних дистрофических и склерозирующих процессов, сопровождающихся расстройством моторики бронхов дискинетического или бронхоспастического типа (Милюшников В.В., 2004).

4.1. Этиология

Формирование ПХБ зависит от условий производственной среды и индивидуальных особенностей организма рабочего.

Профессионально-производственные и индивидуальные риски развития ПХБ включают:

- воздействие пылей и газов, оказывающих повреждающее и раздражающее действие на бронхиальное дерево. Это могут быть, например, аэрозоли, содержащие минеральную (каменный уголь, асбестобакелит или волокнит, асбесторезину, магнезит, природные и синтетические алмазы, двуокись титана, тантал и его окислы, эльбор), органическую пыль или сварочный аэрозоль. По механизму образования выделяют промышленный аэрозоль дезинтеграции и аэрозоль конденсации;

- дисперсность или размеры пылевых частиц. Пылинки диаметром более 20 мкм осаждаются на уровне носоглотки, частицы диаметром 10–15 мкм оседают на слизистой трахеи и крупных бронхов и именно они вызывают профессиональный хронический бронхит;

- соотношение между концентрацией промышленного аэрозоля и скоростью формирования патологического процесса обратно пропорционально: чем выше его концентрация, тем быстрее развивается ПХБ;

- средний стаж работы при диагностике ПХБ составляет не менее 10–15 лет;

- более быстрому развитию патологического процесса способствуют дополнительные вредные факторы производственной среды:

неблагоприятный микроклимат (работа в условиях пониженных температур или в «горячих» цехах, низкая влажность воздуха), статико-динамическое напряжение в процессе трудовой деятельности) и никотинокурение;

– индивидуальные особенности организма работающих, предрасполагающие к развитию ПХБ, включают: женский пол, наличие дисплазии соединительной ткани (пороки развития бронхиального дерева, дискинезия), агаммаглобулинемию, дефицит α 1-антитрипсина, дефицит С3 компонента комплемента, гаптоглобина, трансферрина, группоспецифического компонента сыворотки крови, низкую функциональную активность биомаркеров — гаптоглобина-НР2, ингибитора протеиназ.

Наиболее часто ПХБ развивается у работников предприятий по добыче полезных ископаемых, металлургического производства, производства пластмасс, химических веществ, машин и оборудования, а также у работников сельского хозяйства.

Термин «пылевой бронхит» подразумевает, что воспалительные процессы в бронхиальном дереве формируются только в результате воздействия пыли, в которой может не содержаться токсических веществ. При токсико-пылевой форме заболевания в частичках пыли присутствуют химические вещества с токсическим и раздражающим действием, раздражающие стенки бронхов и провоцирующие воспалительный процесс.

4.2. Патогенез

Длительное вдыхание промышленных аэрозолей приводит:

- к повреждению реснитчатого эпителия, потере ресничек и нарушению функции мукоцилиарного клиренса;
- склерозу гладкой мускулатуры бронхов;
- перекалибровке бронхиальных кровеносных сосудов;
- десквамации мукоцилиарного слоя, замещению его клетками плоского эпителия, с формированием метаплазии, кератинизации и сосочковых разрастаний;
- гипертрофии концевых отделов бронхиальных желез, замещением их атрофией и склерозом.

Изменяются реологические свойства бронхиального секрета — он становится вязким и трудно выводится при кашле. Постепенно

развивается атрофия слизистой бронхов, значительно уменьшается выделение мокроты и кашель становится малопродуктивным или сухим.

Особая роль в патогенезе ПХБ принадлежит нарушениям моторики бронхов, которые могут проявляться в виде:

- гиперреактивности бронхов (бронхоспазма), как ответной рефлекторной реакции соединительнотканых и мышечных структур стенки бронхов, связанной с усилением вагусного эффекта и активацией холинэргических механизмов;

- потери эластичности стенок трахеи, крупных и мелких бронхов, дистонии мембранозной части трахеи и главных бронхов, в основном за счет уменьшения антипротеазной или увеличения протеазной активности приобретенного или врожденного характера.

Сочетанное воздействие пыли и токсико-химических факторов отличается более выраженной активностью воспалительных реакций, с преобладанием инфекционно-воспалительного компонента на ранних стадиях заболевания.

Важное значение в формировании ПХБ имеют врожденные анатомические аномалии и пороки развития бронхиального дерева, повреждение защитных структур легких после перенесенных острых респираторных вирусных заболеваний и пневмоний (особенно вирусной природы).

4.3. Классификация

Основным принципом классификации ПХБ является этиологический, отражающий особенности развития заболевания в зависимости от состава и характера действия промышленных аэрозолей. Различают:

- ПХБ от воздействия неорганической пыли, не оказывающей токсического, раздражающего или аллергизирующего действия — *пылевой бронхит*;

- ПХБ от воздействия аэрозолей, содержащих токсические соединения — *токсико-пылевой бронхит*.

По клинко-функциональной характеристике:

- функционально стабильный хронический необструктивный бронхит (отсутствие бронхиальной обструкции, поражение преимущественно крупных и средних бронхов);

– функционально нестабильный хронический необструктивный бронхит.

По степени тяжести:

- I (латентная) стадия — легко выраженный бронхит;
- II стадия — бронхит средней степени тяжести;
- III стадия — тяжелый непрерывно-рецидивирующий бронхит.

По эндоскопической картине:

- катаральный;
- катарально-атрофический;
- катарально-склерозирующий;
- гнойный.

По активности процесса: рецидив, ремиссия.

4.4. Клинические проявления

Согласно определению ВОЗ, хронический бронхит — это кашель с выделением мокроты в течение не менее 3 месяцев подряд на протяжении как минимум двух последних лет.

Как и следует из определения, главный симптом хронического профессионального бронхита — постоянный ежедневный кашель. Так как повреждающее воздействие пылей и газов производственной среды приводит к глубокой атрофии бронхов, то и кашель при профессиональном бронхите преимущественно сухой или малопродуктивный. При аускультации легких определяют наличие жесткого дыхания и низкотоновых (гудящих, жужжащих) сухих хрипов.

Изменений со стороны спирографии и рентгенографии органов грудной клетки нет.

Для **пылевого бронхита** характерны первично-хроническое течение, отсутствие острого начала заболевания, синдрома интоксикации в дебюте заболевания, гнойной мокроты и воспалительной реакции со стороны крови, нисходящий характер поражения и атрофические изменения слизистой оболочки бронхов.

Клинические признаки **токсико-пылевого бронхита** проявляются в более ранние сроки после начала работы в условиях воздействия вредных факторов (4–7 лет). В развитии заболевания в этих случаях большую роль имеет степень токсичности компонентов аэрозоля и концентрация раздражающих газов, присутствующих в

производственном помещении. С самого начала эти бронхиты характеризуются наличием признаков активного бактериального воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Заболевание имеет хроническое течение, часто сопровождается развитием склеротических изменений средних отделах бронхиального дерева.

Функционально стабильный хронический необструктивный бронхит характеризуется двусторонним поражением преимущественно крупных бронхов без вентиляционных нарушений. В отдельных случаях в период обострения заболевания воспалительный процесс может сопровождаться преходящим обструктивным синдромом.

Функционально нестабильный хронический необструктивный бронхит. В период обострения заболевания возможно развитие преходящей бронхообструкции, в период ремиссии сохраняется нормальная проходимость бронхов. Для заболевания характерны бронхитические симптомы с дискринией и нарушением эвакуации вязкого секрета.

4.5. Диагностика

В диагностике ХПБ важное значение имеют:

- анализ профессионального маршрута. Группами риска по развитию ХПБ являются лица, занятые в горнорудной и металлургической промышленности, машиностроении, строительстве (особенно газэлектросварщики);
- оценка клинических проявлений заболевания. Наиболее частые симптомы — кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, общая слабость, потливость. Постепенное развитие и первично хронический характер течения заболевания;
- исследование и мониторинг функции внешнего дыхания (спирография, бодиплетизмография), не выявляющие нарушений. Возможны обструктивные нарушения вентиляционной функции легких во время обострения при функционально-нестабильном бронхите;
- определение активности процесса (наличие гнойности мокроты, гемограмма, СОЭ);
- фибробронхоскопия выявляет диффузное двустороннее поражение, распространенность процесса сверху вниз, изменение сосу-

дистого рисунка, атрофию слизистой бронхов. При фиброbronхоскопии могут быть обнаружены изменения архитектоники бронхиального дерева с деформацией отдельных его участков, выраженная дистония мембранозной стенки трахеи и главных бронхов, дискинезия сегментарных бронхов, небольшое количество мокроты;

– рентгенография органов грудной клетки выявляет усиление легочного рисунка за счет бронхиального компонента;

– исследование газов крови — в отличие от ХОБЛ и пневмоко-ниозов, определяются нормальные значения.

4.6. Структура диагноза профессионального хронического бронхита

Хронический бронхит, фаза обострения (степень тяжести обострения) или ремиссии. Заболевание профессиональное, от воздействия (перечислить этиологические факторы).

4.7. Экспертиза связи профессионального хронического бронхита с профессией

Профессиональное заболевание может быть установлено, при документальном подтверждении следующих фактов:

1) достаточный стаж работы (10–15 лет) в условиях воздействия промышленных аэрозолей к моменту появления первых симптомов заболевания;

2) отсутствие хронического бронхита при поступлении на работу по данным предварительного медицинского осмотра;

3) концентрации пыли, токсичных газов и раздражителей превышали предельно допустимые значения.

Дополнительными критериями профессиональной этиологии хронического бронхита могут быть: эпидемиологические данные, свидетельствующие о высокой распространенности хронического бронхита у рабочих данного предприятия, особенности течения заболевания (первично-хроническое начало, постепенное развитие, длительный латентный период, постепенное снижение объема выделяемой мокроты с развитием в итоге сухого кашля), период на-

блюдения не менее 2 лет, позволяющий убедиться в стабильности клинико-функциональных проявлений.

4.8. Экспертиза профессиональной пригодности

Медико-социальная экспертиза определяется характером течения ПХБ, степенью активности воспалительного процесса, характером выполняемой работы, квалификацией работающего, конкретными параметрами пыли и токсических веществ в воздухе рабочей зоны.

При начальных формах ПХБ широкий круг возможного трудоустройства больных в различных профессиях требует перевода на работу вне контакта с воздействием вредных факторов с определением медико-социальной экспертной комиссией (МСЭК) процента утраты трудоспособности по профессиональному заболеванию.

При средней степени тяжести ПХБ (частые обострения, осложнение бактериальной инфекцией) определяется процент утраты трудоспособности и/или III группа инвалидности по профессиональному заболеванию.

При тяжелой степени ПХБ с непрерывно рецидивирующими обострениями больные признаются нетрудоспособными с определением II группы инвалидности.

Особое значение при решении экспертных вопросов имеет оценка социальных факторов (возраст, образование, квалификация и установка больного на продолжение работы). Так, при одной и той же степени выраженности ПХБ экспертное решение в отношении лиц разных возрастных групп может быть различно.

Лицам молодого возраста рекомендуется рациональное трудоустройство и/или переквалификация. Лица старших возрастных групп, при отсутствии у них других заболеваний могут в течение 1–2 лет оставаться на своей прежней работе при условии динамического врачебного наблюдения или рационально трудоустроены. При достижении общего пенсионного возраста, больные ПХБ независимо от степени выраженности заболевания, должны прекратить работу в контакте с вредными производственными факторами.

При решении вопроса о трудоспособности больных ПХБ необходимо учитывать все имеющиеся у рабочего заболевания профес-

сионального и общего характера, которые оказывают влияние на снижение трудоспособности. При этом необходим дифференцированный подход в оценке экспертных решений отдельно по общему и профессиональному заболеванию.

4.9. Профилактика

Включает улучшение условий труда, технологическую модернизацию производства, качественное проведение первичных и периодических медицинских осмотров, санаторно-курортное лечение в группе риска (при стаже более 15 лет), пожизненное диспансерное наблюдение лиц, имевших контакт с промышленными аэрозолями.

Важным является санация гнойных очагов в верхних дыхательных путях, активное лечение острых респираторных вирусных заболеваний. С целью повышения защитных сил организма показаны адаптогены, комплексы витаминов, дозированное ультрафиолетовое облучение организма.

Лечебно-профилактические мероприятия должны проводиться в группе рабочих, более 5 лет трудившихся во вредных условиях, без признаков легочной патологии или имеющих повреждение бронхиального дерева; соответствующее фазе первично-дистрофической бронхопатии, а также больных с легко выраженным бронхитом. Лечение проводится амбулаторно. Наибольшего внимания заслуживают методы ингаляционной терапии.

4.10. Лечение

Основными принципами терапии ПХБ является усиление элиминации пыли, включающее бронхоальвеолярный лаваж, эндобронхиальную лазеротерапию, муколитики (лазолван (амброксол) 2–3 раза в сутки через небулайзер), дыхательную гимнастику, дренажный массаж для улучшения эвакуации скопившейся слизи.

В период обострений при бронхообструктивном синдроме в качестве симптоматической терапии могут быть назначены бронхолитики: КДАХЭ ипратропий или ДДАХЭ тиотропий, адекватная антимикробная терапия (при наличии признаков бактериального воспа-

ления, таких как увеличение гнойности мокроты, лихорадка, лейкоцитоз крови).

Для улучшения состояния слизистой оболочки бронхов и нормализации деятельности бронхиальных желез, улучшения реологических свойств мокроты используют щелочные или соляно-щелочные растворы, фитосборы. Подобным эффектом обладают аэроионотерапия и галотерапия. Для нормализации дыхательной функции показаны комплексы лечебной дыхательной гимнастики, массаж грудной клетки, закаливающие гидропроцедуры.

В выраженных случаях ПХБ терапия должна быть комплексной, определяться преимущественным клиническим синдромом и фазой процесса.

Глава 5. Пневмокониозы

Пневмокониоз — хронический диффузный или диффузно-гранулематозный пневмонит с развитием фиброза легких.

5.1. Этиология

Пневмокониозы развиваются в результате воздействия промышленных пылей, содержащих диоксид кремния (SiO_2) — аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД).

Диоксид кремния — самый распространенный минерал земной коры. Существует в двух формах — кристаллической и аморфной. Кристаллический кремний (кварц, тридимит, кристобалит) обладает высокой реактогенностью, что определяет иммуногенные и цитотоксические свойства. В состав большинства производственных пылей входит кварц. Он образуется при дроблении, сверлении, трении, шлифовании минеральных пород или искусственного камня (аэрозоль дезинтеграции). Тридимит и кристобалит образуются в небольшом количестве при нагревании минералов до высоких температур, например, при выплавке металла (аэрозоли конденсации). В сравнении иммуногенность тридимита и кристобалита выше, чем у кварца. Аморфный кремний (кремнезем, песок, стекло) имеет низкий фиброгенный потенциал и оказывает патологическое воздействие только при очень высокой концентрации и/или продолжительности действия.

По содержанию свободной двуокиси кремния промышленные пыли подразделяют:

- на высокофиброгенные (концентрация диоксида кремния более 10 %, ПДК 2 мг/м³);
- умереннофиброгенные (содержание диоксида кремния 2–10 %, ПДК 4–6 мг/м³);
- слабофиброгенные (содержание диоксида кремния менее 2 %, ПДК 8–10 мг/м³).

В зависимости от этиологического фактора пневмокониозы классифицируют следующим образом (методические указания

№ 95/235 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации, 1996):

1) пневмокониозы от воздействия высоко- и умереннофиброгенной пыли. Силикоз, антракосиликоз, силикосидероз, силикосиликатоз;

2) пневмокониоз от слабофиброгенной пыли (с содержанием диоксида кремния менее 10 %). Силикатозы (асбестоз, талькоз, каолиноз, оливиноз, нефелиноз, цементный и слюдяной пневмокониоз), карбокониозы (антракоз, графитоз, сажевый пневмокониоз), пневмокониоз шлифовальщиков или наждачников, пневмокониоз от рентгеноконтрастных пылей (сидероз, баритоз, станноз, марганокониоз);

3) пневмокониоз от аэрозолей токсико-аллергенного действия (пыль, содержащая металлы — аллергены, пластмасс и других полимерных материалов) — бериллиоз, алюминоз, «легкое фермера».

Согласно научным данным, полученным после 1996 г., интерстициальный пневмонит от воздействия веществ токсико-аллергенного действия является не пневмокониозом, а экзогенным аллергическим альвеолитом, но официального пересмотра классификации пока не было.

Способность пыли индуцировать пневмокониоз зависит и от размеров частиц. Крупнодисперсная пыль с размером частиц более 15 мкм неустойчива и в дыхательных путях быстро оседает на уровне ЛОР органов, трахеи и крупных бронхов. Среднедисперсная пыль, размер частиц которой составляет 5–15 мкм, достигает бронхов среднего размера. Мелкодисперсная пыль содержит частицы диаметром 1–5 мкм, образует устойчивый аэрозоль и способна проникать в респираторные отделы. При увеличении дисперсности пыли возрастает ее химическая и биологическая активность, сорбционная способность, способность проникать через мембраны, увеличивается суммарная площадь поверхности частиц.

Международная классификация пыли по размерам частиц несколько отличается, но основана на том же принципе:

- PM_{10} (от particular matter — частица) — фракция пыли с размером частиц 2,5–10 мкм;

- $PM_{2,5}$ — фракция пыли с размером частиц $\leq 2,5$ мкм. Понятие $PM_{2,5}$ включает также дымы и жидкостные аэрозоли.

Вероятность развития пневмокониоза увеличивается с увеличением концентрации пыли в воздухе рабочей зоны и времени воздействия диоксида кремния (стажа работы).

Имеет значение и форма частиц. Неправильная форма позволяет частицам дольше находиться во взвешенном состоянии. Например, частицы углеродной пыли, имеющие продолговатую форму, длительно удерживаются в воздухе даже при достаточно больших размерах, достигающих 20 мкм.

Существуют различные подходы к контролю запыленности производственной среды. За рубежом установлены отдельные ПДК для фракций PM_{10} и $PM_{2,5}$. В России контроль уровня неорганической пыли в воздухе рабочей зоны основан на измерении массовой концентрации всех частиц. Основным показателем интенсивности воздействия пыли на бронхолегочную систему принята пылевая нагрузка (ПН) — суммарная доза пыли, которую работник вдыхает за весь период профессиональной экспозиции, рассчитанная исходя из ее фактических среднесменных концентраций в воздухе рабочей зоны. Такая методика наиболее приемлема для оценки риска здоровью работающих, так как биологическим эффектом обладает вся масса попавшей в организм пыли.

Диоксид кремния — прямой этиологический фактор пневмокониозов. Другие факторы могут способствовать развитию болезни. Это нагревающий или охлаждающий микроклимат, физическое перенапряжение. Увеличивают риск хронический бронхит и курение.

К умереннофиброгенным пылям относят асбест — природный волокнистый минерал, состоящий из гидратированного силиката магния. Биологические свойства асбеста связаны не только с наличием в его составе диоксида кремния, но и с формой кристаллов. Волокна (кристаллы со значительным преобладанием длины над диаметром) легко достигают респираторных отделов, кумулируют и практически не элиминируются из легких. Основными разновидностями асбеста являются хризотил, или белый асбест, и крокодилит, или голубой асбест. Все виды асбеста вызывают легочный фиброз и все виды асбеста — канцерогены.

Высокий риск развития пневмокониоза имеют работники следующих видов экономической деятельности: добыча полезных ископаемых, металлургическое производство, производство прочей неметаллической минеральной продукции, обеспечение электрической энергией, строительство, сельское хозяйство (работники, занятые на земляных работах).

5.2. Патогенез

Электрические свойства поверхности частицы пыли обеспечивают ее сближение с макрофагом и создают условия для фагоцитоза. Единичные частицы, попавшие в респираторные отделы, в составе кониофагов элиминируются с бронхиальным секретом. В условиях производства, количество ингалированной пыли многократно превышает возможности мукоцилиарного клиренса и пыль накапливается в легочной паренхиме.

Частица кремния захватывается скэвенджер-рецептором макрофага и фагоцитируется с образованием фаголизосомы. Этот механизм предназначен для элиминации чужеродных объектов. Однако частицы пыли не могут быть «переварены» ферментами. Фаголизосома разрушается с выходом протеаз и других агрессивных ферментов в цитоплазму.

Фагоцитоз альвеолярным макрофагом частицы кремнийсодержащей пыли приводит к его активации. Активированный макрофаг мигрирует из просвета альвеолы в интерстиций, инициирует и поддерживает воспаление, представленное прежде всего неспецифическим иммунным ответом. Содержимое лизосом приводит к активации внутриклеточных белков и формированию надбелкового комплекса — NALP3 инфламмосомы. Под влиянием инфламмосомы про-интерлейкин 1 переходит в интерлейкин 1 β , про-интерлейкин 18 в интерлейкин 18. Выброс этих провоспалительных цитокинов активирует другие макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, которые в свою очередь секретируют регуляторные молекулы и факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста β 1 (TGF β 1), фактор роста фибробластов 2 (FGF2) и другие. Формируется гранулематозное воспаление. Часть активированных макрофагов с током лимфы попадает в региональные лимфоузлы, где также «организует» воспалительный процесс.

Активированные макрофаги и нейтрофилы секретируют протеолитические энзимы, еще больше повреждая легочный интерстиций. Инфламмосома переводит прокаспазу 1 в активную форму каспазу 1, что запускает механизм апоптоза клетки. После гибели макрофага частицы кремния остаются в ткани легких, фагоцитируются другими макрофагами (которые в свою очередь активируются) или остаются в интерстициальной ткани.

Особенностью воспаления, индуцированного диоксидом кремния, является высокая активность окислительных реакций. Кремнийсодержащая пыль генерирует свободные радикалы и запускает оксидативный и нитрозативный стресс как за счет непосредственного взаимодействия с макромолекулами, так и стимулируя выброс активных форм кислорода и азота фагоцитами. Свободные радикалы повреждают макромолекулы, что нарушает функционирование клеток вплоть до цитотоксического эффекта. Повреждение клеток и макромолекул поддерживает воспаление.

Иммунная система может распознавать поврежденные молекулы как антиген, что приводит к срыву иммунологической толерантности и развитию аутоиммунитета. Силикоз достаточно часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями — ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Окисление молекул ДНК приводит к множественным разрывам и дефектам репарации. Возникающие во все возрастающем количестве мутации в итоге могут приводить к злокачественной трансформации клетки. Кроме того, хроническое воспаление создает иммуносупрессивное микроокружение, способствующее выживанию опухолевой клетки.

Под влиянием факторов роста происходит избыточная пролиферация альвеолярного эпителия, фибробластов, эпителиально-мезенхимальная трансформация. Фибробласты дифференцируются в миофибробласты, профиброзный фенотип, секретирующий патологические грубоволокнистые формы коллагена. Определенную роль играют и дефекты апоптоза фибробластов. В результате аберрантной репарации развивается легочный фиброз.

Вовлечение в воспалительный процесс сосудов системы легочной артерии приводит к фиброзу интимы, гипертрофии гладкомышечных клеток медиа, повышению тонуса сосудов и в итоге к развитию легочной гипертензии. На поздних стадиях заболевания еще одним механизмом легочной гипертензии является хроническая гипоксемия.

Фиброзирование легочной ткани приводит к снижению ее эластичности и рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких. Утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны за счет фиброза и инфильтрации приводит к нарушению процессов газообмена. Развивается хроническая дыхательная недостаточность.

Кроме классических форм пневмокониоза и силикоза возможно развитие особых вариантов.

Массивный прогрессирующий фиброз. Для этой формы характерна достаточно быстрая динамика фиброзирования легких и одновременно формирование крупных, до 5 см и более, узловых образований.

Силикопротеиноз — индуцированный ингаляцией диоксида кремния альвеолит в сочетании с альвеолярным липопротеинозом (накоплением в интерстиции патологического белка и липидов). Неблагоприятный вариант силикоза с быстрым прогрессированием ремоделирования легких, тяжелой дыхательной недостаточностью. Отложение липопротеина в альвеолах может быть вызвано пролиферацией и активацией альвеолоцитов II типа с гиперпродукцией сурфактанта, либо снижением функциональной активности альвеолярных макрофагов к удалению нормально продуцируемого сурфактанта.

Патогенез асбестоза отличается формированием асбестовых телец. Волокна асбеста в организме покрываются белками и сорбируют ионы металлов, в том числе оксида железа. При этом волокно приобретает каталитическую активность. Силикатическое ядро волокна активирует макрофаги, как было описано выше. Макрофаги генерируют активные формы кислорода и азота, а ионы двухвалентного железа в составе каталитического центра асбестового тельца превращают их в наиболее реактогенные гидроксильные радикалы. С окислительным повреждением ДНК связан канцерогенный эффект асбеста.

Для асбестоза характерен диффузный характер фиброза, гранулемы не формируются. Обязательно в воспалительный процесс вовлекается плевра с формированием плевральных спаек.

Опубликованы наблюдения, показывающие, что воздействие на ткань легких наночастиц (частицы размером менее 100 нм) приводит к воспалению в интерстиции с участием интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухолей α и фиброзу. Ненамеренные наночастицы входят в состав большинства промышленных аэрозолей, особенно образовавшихся в результате горения и плавки металлов. Они характеризуются способностью проникать через мембраны и гематотканевые барьеры, следовательно, проникают в респираторные отделы легких. Одновременно могут кумулировать. Известна способность

наночастиц инициировать реакции оксидативного и нитрозативного стресса. Биомеханизм взаимодействия легких и наночастиц практически не изучен. Дополнительные сложности составляет отсутствие гигиенического нормирования и мониторинга таких частиц.

5.3. Клинические проявления

Заболевание развивается при достаточно большом стаже работы в условиях воздействия АПФД, 10–20 лет и более. Для пневмокониоза характерны бессимптомный дебют и медленное прогрессирование. В постконтактном периоде динамика существенно замедляется. Летальные исходы по причине прямых осложнений пневмокониоза в настоящее время бывают только в единичных случаях. Исключения составляют прогрессирующий массивный фиброз и «острый силикоз» или силикопротеиноз, отличающиеся остро-подострым дебютом болезни и достаточно быстрым нарастанием дыхательной недостаточности.

Классификация пневмокониозов по характеру течения:

- 1) быстро прогрессирующий — нарастание фиброзного процесса в легких в течение относительно короткого периода (5–6 лет);
- 2) медленно прогрессирующий — постепенное нарастание легочного фиброза, динамика заметна через 10 и более лет.

Возможно позднее развитие пневмокониозов (спустя много лет после прекращения работы в контакте с пылью).

Синдромы, которые могут быть выявлены у больного пневмокониозом: хронической дыхательной недостаточности, рентгенологический синдром диффузной диссеминации, рентгенологический синдром округлой тени, лимфаденопатия, синдром сухого плеврита.

Основной симптом — инспираторная одышка при физической нагрузке как проявление дыхательной недостаточности. С течением времени из-за одышки снижается толерантность к нагрузке. Как и при ХОБЛ, респираторные жалобы зачастую выявляются только при активном расспросе больного. Других признаков хронической дыхательной недостаточности может не быть или выявляют акроцианоз, уплощение ногтевых пластин, утолщение дистальных фаланг пальцев кистей. Тяжелые нарушения газообмена встречаются редко.

У больного может быть сухой кашель, обусловленный раздражением рецепторов растяжения легочной ткани кониотическими граулемами. Или сухой кашель в связи с сухим плевритом.

При вовлечении в воспалительный процесс плевры могут быть умеренные боли при дыхании, кашле.

При крупноузловой форме может определяться «мозаичность» перкуторного звука. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание. Аускультативным признаком легочного фиброза являются сухие хрипы по типу «треска целлофана», выслушиваются преимущественно в базальных отделах на высоте вдоха.

5.4. Диагностика

Скрининговая рентгенография грудной клетки во время периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с АПФД, является основным способом ранней диагностики заболевания.

Основные рентгенологические изменения при пневмокониозе (табл. 6):

1. Мелкоузловая диссеминация (коды международной организации труда (МОТ) p, q, r) — правильной формы средней плотности округлые милиарные тени с достаточно четкими контурами, монотипные, концентрируются в средних и базальных отделах, больше в правом легком.

2. Линейные тени (интерстициальный фиброз) (коды МОТ s, t, u) — формируют усиление легочного рисунка по сетчатому типу.

3. Крупные узлы, размерами до 10 см (коды МОТ A, B, C), плотные, с четкими контурами, могут быть неправильной формы

4. Смешанные формы — сочетание узелковых и линейных теней.

Выявляемые затемнения регистрируются в виде буквенных символов дважды. Если все затемнения имеют одинаковую форму и размеры, то символы записываются одинаковые через дробь (p/p, q/q, s/s). Если одновременно с преобладающими затемнениями наблюдаются затемнения другой формы и размеров (т. е. второстепенные), то в числителе регистрируются основные затемнения, в знаменателе — второстепенные (p/q, p/s, s/t).

Таблица 6

**Классификация рентгенологических проявлений пневмокониезов
Международной организации труда, 2011 г.**

Рентгенологическая характеристика			
Код	Характер затемнений	Профузия затемнений	Плотность насыщения малых затемнений
p q r	Малые затемнения (узелковоподобный тип). Узелки диаметром до 1,5 мм. Узелки диаметром от 1,5 до 3 мм. Узелки диаметром от 3 до 10 мм	Двусторонняя: 1) небольшое количество теней; 2) умеренное количество теней; 3) множественные тени	Категория 0. Субкатегории 0/0, 0/1 — отсутствие мелких затемнений и приближается к норме.
s t u	Малые затемнения (интерстициальный тип). Линейные и сетчатые изменения. Тяжистые изменения. Груботяжистые изменения с мелкими неправильной формы пятнистыми и линейными тенями	Двусторонняя, диффузная: 1) нерезко выраженные тени; 2) умеренно выраженные тени; 3) множественные тени	
A B C	Большие затемнения: мелкоузловой — узлы диаметром от 1 до 5 см; крупноузловой — узлы диаметром от 5 до 10 см; массивный — диаметр узлов более 10 см	Двусторонняя или односторонняя	Категория 3. Субкатегории 3/2, 3/3, 3/+

Дополнительные характеристики: ах — слияние узелков и некоторых мелких пятнистых теней; rq — плевродиафрагмальные спайки; rqr — плевроперикардальные спайки; rqc — плевральные обызвествления; sp — обызвествления узелков; cl — обызвествления лимфатических узлов; es — скорлупообразное обызвествление лимфатических узлов; hi — увеличенные плотные лимфатические узлы; em — эмфизема легких; bu — буллезная эмфизема; со — изменение размеров и формы сердца; ср — легочное сердце; di — смещение органов средостения, сердца, корней легких; рх — пневмоторакс; cv — каверны; rl — синдром Каплана

Оценивают профузию и плотность насыщения малых теней.

Профузия — концентрация малых затемнений на 1 см² легочного поля. Характеризуется категориями 1, 2 и 3.

1 — единичные малые затемнения (легочный рисунок дифференцируется);

2 — немногочисленные малые затемнения (легочный рисунок частично дифференцируется);

3 — множественные малые затемнения (легочный рисунок не дифференцируется, так как закрыт тенями).

Плотность насыщения оценивается по следующей шкале: 0/, 0/1, 1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/3, 3/2, 3/3. Числитель обозначает плотность насыщения основных затемнений (преобладающих), а знаменатель — других выявляемых форм затемнений.

Преимущественно при силикозе определяются увеличенные лимфоузлы корней легких. Характерный симптом — обызвествление лимфоузлов по периферии по типу «яичной скорлупы».

Крупноузловые формы встречаются при силикозе. Высокофиброгенная пыль, как правило, приводит к развитию узелковых или смешанных узелково-интерстициальных изменений. Воздействие слабофиброгенной пыли связано преимущественно с интерстициальными формами пневмокониозов.

Рентгенологическая картина при асбестозе отличается выраженным диффузным интерстициальным фиброзом. Преимущественно поражены субплевральные зоны. Тяжесть процесса — от умеренно выраженной до цирроза легких с уменьшением площади легочных полей. Характерны плевральные изменения — множественные линейные тени различной формы и длины как проявления плевральных спаек, локальное (бляшки) и диффузное утолщение плевры. Могут развиваться апикальные наложения («асбестовые шапки»).

Рентгенологическая характеристика МОТ при асбестозе дополняется оценкой изменений плевры: диффузные плевральные утолщения и локальные наложения (бляшки).

Распределение ширины плевральных утолщений: а — до 5 мм, в — от 5 до 10 мм, с — более 10 мм.

Протяженность диффузных плевральных утолщений определяется распространенностью их на грудной стенке:

1 — длина плевральных утолщений до 1/4 латеральной стенки грудной клетки;

2 — длина плевральных утолщений до 1/2 латеральной стенки грудной клетки;

3 — длина плевральных утолщений более 1/2 латеральной стенки грудной клетки.

Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения. Позволяет детально оценить структурные изменения, оценить распространенность процесса. Более чувствительна в выявлении узелковых и интерстициальных изменений в легких, булл, эмфиземы, лимфаденопатии.

При остром силикозе определяется симптом «матового стекла».

При интерстициальной форме пневмокониоза преимущественно регистрируется КТ паттерн обычной интерстициальной пневмонии — диффузные двухсторонние сетчатые изменения, мелкие субплевральные воздушные кисты, тракционные бронхоэктазы, все вместе составляющие картину «сотового легкого».

КТ-денситометрия позволяет количественно оценить выраженность фиброза (показатель % НАА — доля легочной ткани с плотностью более 70 НУ).

Фибробронхоскопия выявляет признаки хронического пылевого бронхита с атрофией слизистой. Могут быть видны отложения пыли в подслизистом слое, что свидетельствует о воздействии пыли, но не доказывает наличие пневмокониоза. Выполнение фибробронхоскопии целесообразно и с точки зрения онконастороженности. В ходе бронхоскопии проводят бронхоальвеолярный лаваж и забор лаважной жидкости на исследование.

Анализ мокроты или лаважной жидкости. У больных, подвергающихся длительному воздействию неорганической пыли, в анализе мокроты обнаруживаются макрофаги с частицами пыли в цитоплазме (черного или бурого цвета включения). Такие клетки обозначают термином «кониофаги». Как и макроскопические скопления пыли в подслизистом слое, кониофаги — маркеры только контакта с пылью и диагностического значения не имеют. Бронхоцитограмма при пневмокониозе неспецифична и представлена нейтрофилами и лимфоцитами, дегенерированным эпителием. Могут определяться эпителиальные клетки в состоянии дисплазии.

При асбестозе в мокроте обнаруживают асбестовые тельца.

Спирография. На ранней стадии пневмокониоза нарушения вентилиционной функции легких могут не определяться. С течением времени формируется рестриктивный тип нарушений — уменьшение объемных показателей, ЖЕЛ и ФЖЕЛ, при сохранности скоростей воздушного потока.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха.

При пневмокониозах ремоделирование легочной ткани заключается в фиброзировании, утолщении и инфильтрации интерстиция, что значительно затрудняет диффузию газов через альвеолярно капиллярную мембрану. Даже на ранней стадии DL_{CO} будет существенно снижена в сравнении с должными значениями.

Анализ газового состава крови и пульсоксиметрия. Выполняются для верификации и определения степени тяжести дыхательной недостаточности (табл. 4).

Биопсия легкого. Рентгенологические, бронхологические, цитологические изменения при пневмокониозах достаточно неспецифичны и в некоторых случаях требуется дифференциальный диагноз с туберкулезом, злокачественными новообразованиями или другими интерстициальными болезнями легких. В этих случаях необходимо морфологическое исследование, доказывающее специфические изменения, вызванные воздействием пыли.

Разновидности биопсии легкого

- Трансбронхиальная биопсия. Проводится во время фибробронхоскопии. Наиболее безопасный вариант биопсии, но и наименее достоверный для верификации пневмокониозов из-за малого объема биоптата. Применима при локализации патологического процесса перибронхиально. Является методом выбора при внутригрудной лимфаденопатии.

- Трансторакальная пункционная биопсия может использоваться для дифференциальной диагностики крупных узловых образований в легком.

- Открытая биопсия легких. Позволяет получить доступ к наиболее пораженным участкам легочной ткани. Недостатком является наличие послеоперационной раны и достаточно долгий период восстановления.

- Оптимальным вариантом биопсии легкого при подозрении на пневмокониоз является видеоторакоскопия с биопсией. Информативность биопсии не уступает открытой, послеоперационный период значительно короче и протекает легче.

Информативность любого варианта биопсии повышается при определении места биопсии с помощью компьютерной томографии высокого разрешения.

Морфологические признаки пневмокониозов включают отложения коллагена, фокусы фибробластов в межальвеолярных перегородках и перибронхиально, преимущественно макрофагальную инфильтрацию, кониофаги, частицы пыли в интерстиции, макрофагальные гранулемы с включениями пыли.

Для зрелой силикатической гранулемы характерно концентрическое расположение пучков коллагена в центре, макрофаги, фагоцитировавшие пыль, на периферии. Локализованы гранулемы преимущественно периваскулярно, перибронхиально или субплевально. Отдельные узелки могут кальцинироваться. Возможно слияние нескольких узелков. Ранние гранулемы состоят из скоплений макрофагов, содержащих в цитоплазме частицы пыли. Вокруг них расположены лимфоциты, фибробласты, пучки коллагеновых волокон.

Кониотические гранулемы могут определяться в региональных лимфоузлах. Возможны отдаленные локализации гранул — в печени, селезенке, других паренхиматозных органах, что связано с возможностью пыли проникать в системный кровоток. Такие гранулемы обычно являются случайной диагностической находкой и на состояние здоровья существенно не влияют.

Таким образом, можно выделить следующие морфологические формы пневмокониоза:

- 1) интерстициальная — диффузный фиброз, инфильтрация интерстиция легких в отсутствие гранул;
- 2) интерстициально-гранулематозная — при наличии гранул.

При альвеолярном липопроотеинозе помимо признаков пневмокониоза выявляют отложения в интерстиции аномального белка и липидов.

Асбестоз представлен интерстициальным морфологическим вариантом. Выявляют диффузный интерстициальный фиброз, отличающийся наличием в интерстиции легких асбестовых телец (≥ 2 на 1 см^2). Асбестовые тельца — продолговатой формы темно-окрашенные включения. Это волокна асбеста, окутанные белковыми молекулами и ионами металлов, преимущественно двухвалентным железом. Асбестовые тельца определяются внутри макрофагов или свободно лежащими в интерстиции, просвете альвеол. Плевра фиброзирована, возможны инфильтраты, включения асбестовых телец.

Гистологическое подтверждение пневмокониоза требуется в диагностически сложных случаях: при недостаточно убедительных

гигиенических параметрах, подозрении на силикотуберкулез, злокачественное новообразование, при наличии конкурирующего диагноза (например, аутоиммунных заболеваний, экзогенного аллергического альвеолита).

5.5. Современные особенности пневмокониозов

Снижение запыленности производственных помещений, совершенствование средств индивидуальной защиты органов дыхания, мониторинг состояния здоровья работающих в контакте с АПФД и своевременное прекращение воздействия этиологических факторов изменили характер течения пневмокониозов.

Наиболее значимые компоненты патоморфоза:

- снижение заболеваемости и распространенности пневмокониозов;
- развитие заболевания при большем стаже и в более позднем возрасте (51 год в 80-е годы XX века и 57 лет сейчас);
- преобладание легких форм заболевания с медленно-прогрессирующим течением. В основном это узелково-интерстициальные формы с явным преобладанием интерстициального компонента и небольшим числом или даже единичными узелковыми образованиями (рис. 9, а);

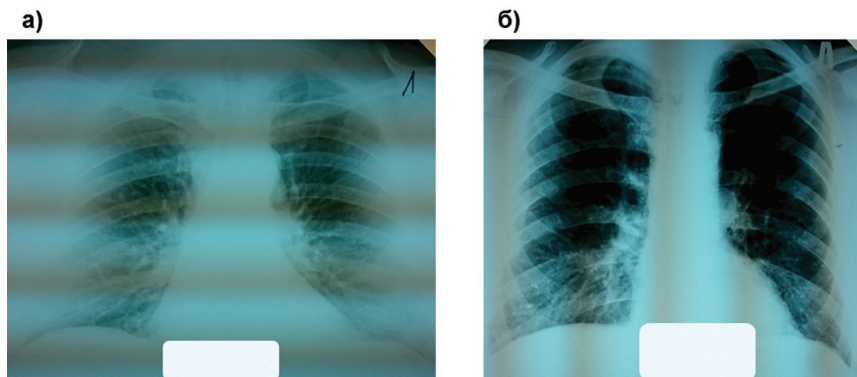


Рис. 9. Рентгенограммы грудной клетки больных пневмокониозом:

- а — выраженные интерстициальные изменения и единичные узелковые элементы;
б — сочетание узелково-интерстициальных изменений в базальных отделах и эмфиземы в средних и верхних (коморбидность пневмокониоза и ПХОБЛ)

- снижение доли тяжелых форм. Силикопротеиноз, крупноузловые формы встречаются только как спорадические случаи;
- канцерогенез. У 4 % больных силикозом развивается злокачественное новообразование, 19,2 % больных профессиональным раком легких одновременно имеют силикоз;
- частое сочетание пневмокониоза и ПХОБЛ (рис. 9, б). По данным разных исследований, частота ХОБЛ у больных силикозом составляет от 18,65 % до 30,7 %. При том, что распространенность ХОБЛ в общей популяции около 11–13 %. Коморбидность ожидаема, учитывая общие профессиональные этиологические факторы.

Диагностика ХОБЛ у больных пневмокониозом представляет значительные сложности. Так, нарастание рестриктивных изменений увеличивает значение ОФВ1/ФЖЕЛ и нивелирует главный диагностический критерий ХОБЛ (так называемая «псевдонормализация легочных объемов»). Из-за фиброзных изменений могут уменьшаться и показатели бодиплетизмографии. На сегодняшний день нет четких рекомендаций, как обосновать диагноз ХОБЛ в такой ситуации. Обычно в качестве критерия используют ОФВ1, следовательно, ХОБЛ диагностируется только со 2 степени тяжести (табл. 2). С другой стороны, есть риск и гипердиагностики — за ХОБЛ может быть принята вторичная эмфизема. При нарастании фиброза и ригидности базальных отделов при пневмокониозе развивается компенсаторная эмфизема верхушек легких. Таким образом, диагностика коморбидности пневмокониоза и ХОБЛ основана на комплексном анализе факторов риска, симптомов, функции легких, рентгенологической и КТ-картины, динамики заболевания.

5.6. Экспертиза связи с профессией

Пневмокониоз — одно из немногих истинно профессиональных заболеваний. Маловероятно, что подобные изменения легких возникнут в результате каких-либо воздействий вне рабочего места. Поэтому доказательство наличия пневмокониоза и исключение альтернативных диагнозов — это уже доказательство профессионального заболевания. Тем не менее необходимо соблюдение ряда условий.

В санитарно-гигиенической характеристике условий труда должно быть указано воздействие аэрозолей преимущественно фиброген-

ного действия на рабочем месте, концентрация диоксида кремния в промышленной пыли. Среднесменные и/или максимальные разовые концентрации пыли в воздухе рабочей зоны должны превышать ПДК. Обязательно наличие достаточного стажа работы, 5–10 лет и более.

5.7. Структура диагноза пневмокониозов

Пневмокониоз (может быть указана нозологическая форма в соответствии с этиологией — силикоз, асбестоз и т. д.) от воздействия высокофиброгенной/слабофиброгенной пыли, указать этиологию, рентгенологическая классификация с указанием кода МОН, осложнения. Заболевание профессиональное.

5.8. Экспертиза профпригодности

Больные пневмокониозом подлежат рациональному трудоустройству. Работа в условиях воздействия промышленных аэрозолей противопоказана (Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018)).

5.9. Профилактика

Профилактика пневмокониозов включает мероприятия, направленные на контроль запыленности воздуха рабочей зоны и раннюю диагностику заболевания.

Ключевое значение имеют предварительные и периодические медицинские осмотры. К работе в условиях воздействия пылей не допускаются лица, имеющие противопоказания. Выявление пневмокониоза на ранней стадии, до развития тяжелого ремоделирования бронхолегочной системы и дыхательной недостаточности, позволяет своевременно вывести больного из производства, что предотвращает развитие тяжелых форм патологии.

После прекращения работы больные подлежат диспансерному наблюдению терапевтом, пульмонологом, профпатологом. В постконтактном периоде возможно прогрессирующее или стабильное течение заболевания. Возможность регресса достоверно не подтверждена.

Высокостажированные работники и имеющие хронические заболевания бронхолегочной системы (хронический бронхит и др.) подлежат наблюдению в группе риска. Профилактическое лечение включает дыхательную гимнастику, методы физиотерапии, санаторно-курортное лечение.

Снизить интенсивность воздействия промышленной пыли на рабочих позволяют:

- гигиеническое нормирование и мониторинг условий труда;
- совершенствование производственных процессов;
- инженерно-технические мероприятия, направленные на снижение уровня запыленности;
- совершенствование средств индивидуальной защиты.

В России запрещен к использованию голубой асбест (серпентин), применение белого асбеста (хризотила) ограничено и находится под строгим контролем.

5.10. Лечение

Медикаментозная терапия пневмокониозов не разработана. Современные противовоспалительные и антифиброзные препараты, применяемые при других интерстициальных болезнях легких, не исследованы у больных пневмокониозом. Основным методом лечения является прекращение воздействия промышленной пыли.

Актуальны методы легочной реабилитации — дыхательная гимнастика, физиотерапия, санаторно-курортное лечение. Легочная реабилитация позволяет улучшить переносимость физической нагрузки, функцию легких, качество жизни больных, способствует выведению пыли из легких.

При развитии дыхательной недостаточности (возможно при неблагоприятных вариантах заболевания) может потребоваться длительная кислородотерапия (15 часов в сутки 1–2 л/мин). Показания к длительной кислородотерапии соответствуют таковым при ХОБЛ:

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 \leq 88$ % в сочетании с гиперкапнией или без нее;

- 55 мм рт. ст. $\leq \text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 \sim 88$ % при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, свиде-

тельствующих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит > 55 %).

Целевые значения $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. и $\text{SpO}_2 > 90$ %.

История болезни	Комментарии
1	2
<p>Больной С., 55 лет. Профессия: формовщик ручной формовки. Место работы: предприятие машиностроения, литейный цех. Стаж 21 год. Неблагоприятные производственные факторы: неорганическая пыль с содержанием SiO_2 более 10 %, нагревающий микроклимат, тяжесть и напряженность трудового процесса. Превышение ПДК пыли в 5,5 раза. Класс условий труда 3.2 — вредный 2 степени. Не курит</p>	<p>Класс условий труда больного обуславливает риск развития профессиональных заболеваний. Исходя из представленной санитарно-гигиенической характеристики условий труда, имеется вероятность пылевой патологии: атрофических заболеваний ЛОР органов, хронического пылевого бронхита, ХОБЛ, пневмокониоза. Кремний является канцерогеном.</p>
<p>Жалоб не предъявляет. При расспросе указывает на снижение переносимости физической нагрузки из-за усталости. Анамнез заболевания. Предварительный и периодические медицинские осмотры проходил, к работе допускался. В течение последних 4 лет при рентгенографии грудной клетки регистрировались неспецифические пневмосклеротические изменения. В этом году впервые выявлены узелковые тени в обоих легких. Прошел обследование у фтизиатра, данных за туберкулез не выявлено. Установленных хронических заболеваний нет. При физикальном осмотре выявлены следующие симптомы: при аускультации легких дыхание жесткое, в подлопаточных областях с обеих сторон единичные крепитирующие хрипы</p>	<p>Основной диагностически и прогностически значимый синдром — диффузная диссеминация легких узелково-интерстициального типа. При наличии таких изменений указания на быструю утомляемость могут свидетельствовать о хронической дыхательной недостаточности. Аускультативный феномен крепитации — признак интерстициального заболевания легких</p>
<p>Рентгенография грудной клетки — в прикорневых и базальных зонах определяются тонкие линейные затенения в умеренном количестве до 1,5 мм в ширину и узелковые от 1,5 до 3 мм в диаметре средней интенсивности с четкими контурами. Компьютерная томография высокого разрешения подтвердила наличие интерстициальных изменений, паттерн более соответствует обычной интерстициальной пневмонии,</p>	<p>Повторная рентгенография грудной клетки и компьютерная томография высокого разрешения в центре профпатологии подтвердили наличие рентгенологически признаков пневмокониоза узелково-интерстициальной формы. По классификации МОТ 2/2 s/q. По данным спирографии —</p>

1				2
единичных узелковых затенений. Бронхи проходимы на всем протяжении.				легкие рестриктивные нарушения.
Результаты спирографии				При фибробронхоскопии — признаки атрофического бронхита. Бронхоцитограмма соответствует атрофическому пылевому бронхиту.
	Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение	Пульсоксиметрия и анализ газового состава крови не выявили дыхательной недостаточности в покое, но дистанция теста шестиминутной ходьбы определяет снижение переносимости физической нагрузки
ОФВ1, л (%)	3,48 (82)	3,63 (85)	+150 мл (4,3 %)	
ФЖЕЛ, л (%)	3,49 (78)	3,54 (79 %)	+5 мл (1,4 %)	
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,99	1,03		
SpO ₂ 96 %, PaO ₂ 86 мм рт. ст., дистанция теста шестиминутной ходьбы 460 м.				
Фибробронхоскопия — атрофический бронхит. Цитологическое исследование лаважной жидкости: снижен общий цитоз, преобладают альвеолярные макрофаги — 88 %, некоторые из которых содержат темного цвета включения (кониофаги), нейтрофилы 3%. Большое количество клеток дегенерированного эпителия				
Клинический диагноз: пневмокониоз от воздействия высокофиброгенной пыли, 2/2 s/q. Заболевание профессиональное				Диагноз установлен на основании контакта с высокофиброгенной пылью в концентрациях, превышающих ПДК в связи с выполнением рабочих обязанностей; достаточного для развития пылевой патологии стажа заболевания; характерной рентгенологической картины
Дифференциальный диагноз включает другие заболевания из группы интерстициальных болезней легких. Наличие профессиональных факторов риска, малосимптомное течение, медленное прогрессирование заболевания, отсутствие дыхательной недостаточности позволяют исключить идиопатический легочный фиброз. Отсутствие системного воспаления и других органных поражений исключает пневмонит при аутоиммунных заболеваниях. Скрининговое обследование на туберкулез (оценка рентгенограмм специалистом, диаскин тест, бактериоскопическое и бактериологическое исследование) данного заболевания не выявило. Обследование проведено с учетом онкологической настороженности (выполнена фибробронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж с цитологическим исследованием лаважной жидкости, компьютерная томография высокого				

1	2																
разрешения) — признаков злокачественного новообразования не выявлено. Условия труда больного, характер течения заболевания, рентгенологические симптомы характерны для пневмокониоза, диагноз может быть установлен без выполнения биопсии легкого																	
Рекомендовано прекратить работу в условиях воздействия пыли. Легочная реабилитация	Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018)																
Визит 2 через год. Трудоустроен. Рентгенография грудной клетки — в прикорневых и базальных зонах определяются тонкие линейные затенения в умеренном количестве до 1,5 мм в ширину и узелковые от 1,5 до 3 мм в диаметре средней интенсивности с четкими контурами.	В динамике: не прогрессируют рентгенологические изменения, нет развития дыхательной недостаточности, лучше переносимость физической нагрузки																
Результаты спирографии																	
<table><tr><td></td><td>Исходно</td><td>Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола</td><td>Изменение</td></tr><tr><td>ОФВ1, л (%)</td><td>3,49 (82)</td><td>3,58 (84)</td><td>+90 мл (2,5 %)</td></tr><tr><td>ФЖЕЛ, л (%)</td><td>3,47 (77)</td><td>3,53 (79 %)</td><td>+6 мл (1,7 %)</td></tr><tr><td>ОФВ1/ФЖЕЛ</td><td>1,01</td><td>1,01</td><td></td></tr></table>			Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение	ОФВ1, л (%)	3,49 (82)	3,58 (84)	+90 мл (2,5 %)	ФЖЕЛ, л (%)	3,47 (77)	3,53 (79 %)	+6 мл (1,7 %)	ОФВ1/ФЖЕЛ	1,01	1,01	
		Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение													
ОФВ1, л (%)		3,49 (82)	3,58 (84)	+90 мл (2,5 %)													
ФЖЕЛ, л (%)	3,47 (77)	3,53 (79 %)	+6 мл (1,7 %)														
ОФВ1/ФЖЕЛ	1,01	1,01															
SpO ₂ 96 %, PaO ₂ 85 мм рт. ст., дистанция теста шестиминутной ходьбы 490 м.																	
Продолжено лечение и диспансерное наблюдение																	

Глава 6. Профессиональная бронхиальная астма

Профессиональная бронхиальная астма — это заболевание, характеризующееся наличием обратимой обструкции и/или гиперреактивности воздухоносных путей, которые обусловлены воспалением, вызванным исключительно факторами производственной среды и никак не связанным с раздражителями вне рабочего места [АСОЕМ, 2015; Российское респираторное общество, 2019].

В тех случаях, когда в связи с условиями труда происходит временное или стойкое ухудшение бронхиальной астмы, существовавшей до начала данной работы, говорят о *бронхиальной астме, обостренной условиями труда*.

6.1. Этиология

Причиной развития профессиональной бронхиальной астмы являются химические вещества сенсибилизирующего (аллергены) или раздражающего действия (ирританты). Дополнительными факторами, способствующими развитию или ухудшению течения бронхиальной астмы, могут быть неблагоприятный микроклимат или тяжесть труда. Кроме того, риск бронхиальной астмы увеличивается при увеличении дозы аллергена и времени экспозиции.

В зависимости от свойств этиологического фактора и основного патогенетического механизма выделяют профессиональную бронхиальную астму:

- аллергическую;
- ирритантную.

Аллергическая бронхиальная астма в свою очередь подразделяется на астму от воздействия высокомолекулярных и низкомолекулярных аллергенов.

К высокомолекулярным аллергенам относят: компоненты животного, растительного или грибкового происхождения, в том числе аллергены злаковых, древесной пыли, насекомых, латекс, энзимы. Это белки с молекулярной массой более 10 кД. Они являются полноценными антигенами и напрямую индуцируют реакции гиперчувствительности 1 типа по Джеллу-Кумбсу.

В качестве низкомолекулярных аллергенов могут выступать различные по химической природе вещества — диизоцианаты, ангидриды кислот (фталевый, малеиновый), мономеры акрила, пликотовая кислота (источник — древесина красного кедра), антисептики (хлоргексидин и другие), фенолформальдегидные смолы, алифатические амины, лекарственные препараты небелковой природы, металлы аллергены — платина, никель, хром. Низкомолекулярные аллергены — гаптены и приобретают иммуногенность только после связывания с белками организма.

Свойствами irritantов обладают кислоты, щелочи, диоксид серы, аммиак, выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, продукты сгорания дизельного топлива, органические растворители, диизоцианаты. В основе патогенеза астмы, вызванной веществами раздражающего действия, лежит активация irritantных рецепторов бронхов и нейроиммунное взаимодействие.

Кратковременное воздействие очень высоких доз irritantов приводит к развитию синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей (RADS). Проявлением данного синдрома является бронхоспазм в первые сутки после экспозиции (возможна отсроченная реакция, до 3-х суток после контакта). RADS может завершиться развитием профессиональной irritantной бронхиальной астмы или выздоровлением. Однако в случае выздоровления имеется достаточно высокая вероятность развития астмы в дальнейшем.

Высокий риск профессиональной бронхиальной астмы имеют работники предприятий следующих видов экономической деятельности: сельского хозяйства, производства пищевых продуктов, табачных изделий, производства текстильных изделий, одежды, изделий из кожи, производства изделий из дерева, бумаги и бумажных изделий, производство химических веществ, лекарств, металлургических предприятий, предприятий машиностроения, работники строительных организаций, учреждений здравоохранения и фармации.

6.2. Патогенез

Бронхиальная астма — это хроническое воспаление дыхательных путей с развитием обратимой бронхообструкции, гиперреактивности бронхов, гиперсекреции слизи. При этом паттерн воспаления

(участие определенных типов иммунокомпетентных клеток, медиаторов, цитокинов) может быть различным. Выделяют Th-2 ассоциированную и Th-2 неассоциированную бронхиальную астму. При Th-2 ассоциированной астме основными регуляторными клетками являются Т-хелперы 2 типа (Th-2) и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), в бронхиальном секрете и сыворотке больных обнаруживают повышенные концентрации их цитокинов. Определенную роль играет наследственная предрасположенность к поляризации иммунного ответа по Th-2 типу — гены глутатионS-трансферазы, GSTP1 и GSTM1, катенина и другие.

Астма от воздействия высокомолекулярного аллергена развивается по Th-2 типу с участием иммуноглобулина E (IgE). Этот механизм воспаления дыхательных путей условно подразделяют на три стадии: иммунологическую, патохимическую и стадию клинических проявлений.

Иммунологическая стадия. При контакте с производственным аллергеном происходит сенсибилизация. Попадая в организм работающего, производственный аллерген подвергается процессингу в антиген-презентирующих клетках (как правило, в этом качестве выступают дендритные клетки). Далее дендритная клетка представляет аллерген в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости на своей поверхности наивным (нулевыми) Т-хелперам. В результате взаимодействия с аллергеном нулевые Т-хелперы дифференцируются в Т-хелперы 2 типа и начинают синтезировать соответствующий спектр цитокинов: интерлейкины 3, 4, 5, 13, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Лимфоидные клетки врожденного иммунного ответа (ILC 2 типа) также вырабатывают цитокины в ответ на контакт с аллергеном.

Под влиянием интерлейкинов 4 и 13 В-лимфоциты синтезируют аллерген-специфические антитела — иммуноглобулины класса E (IgE). IgE связываются со специфическими высокоаффинными рецепторами FCεRI на мембране базофилов и тучных клеток. Низкоаффинные FCεRII экспрессируют лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, тромбоциты, что позволяет этим клеткам также участвовать в воспалительной реакции. Соединение аллергена с IgE на поверхности тучной клетки приводит к ее активации, дегрануляции и выбросу медиаторов воспаления — гистамина, гепарина, вызывающих расширение сосудов, спазм гладкомышечных клеток дыхательных пу-

тей, лизосомальных ферментов, протеаз, обеспечивающих повреждение клеток и тканей, повышение сосудистой проницаемости, а также регуляторных молекул — хемокинов (интерлейкин 8 и RANTES).

Интерлейкины 3, 4, 5, 13 усиливают синтез молекул адгезии (пример — сосудистая молекула адгезии 1 типа, VCAM-1) эндотелием сосудов слизистой бронха, обеспечивая поступление к очагу воспаления клеток эффекторов (эозинофилов, базофилов, нейтрофилов). Интерлейкин 13 дополнительно отвечает за гиперреактивность бронхов.

RANTES и интерлейкин 5 — хемокины для эозинофилов.

Интерлейкин 5 — ключевой цитокин для эозинофилов, обеспечивает созревание этих клеток в костном мозге, рекрутинг в слизистую бронхов, активацию и выживание. Созреванию эозинофилов в костном мозге способствует также ГМ-КСФ.

Эозинофилы, наряду с тучными клетками, — основные эффекторы при аллергической бронхиальной астме. Дегрануляция эозинофилов приводит к выбросу молекул, повреждающих стенку бронха, таких как эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, нейротоксин, липофосфолипаза (фермент, высвобождающий арахидоновую кислоту из мембран), эотаксин (хемокин, привлекающий в очаг воспаления новые эозинофилы).

С течением времени воспаление становится персистирующим и не требует повторного контакта с аллергеном.

Патохимическая стадия. Ряд медиаторов воспаления синтезируется тучными клетками и эозинофилами только при активации, следовательно, их выброс отсрочен во времени. Это метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, вызывающие спазм гладкой мускулатуры дистальных отделов бронхиального дерева, гиперкоагуляцию.

Стадия клинических проявлений — физиологические эффекты клеточно-молекулярных реакций — бронхоспазм, отек, гиперсекреция слизи.

Низкомолекулярные аллергены являются гаптенами, для их распознавания иммунной системой и развития сенсибилизации необходимо первоначальное связывание с белками организма. После этого патогенез астмы также может быть представлен IgE-зависимым аллергическим воспалением или возможно развитие иммунного отве-

та по Th2 типу без участия IgE. Во втором случае паттерн воспаления также регулируется Th2 и ILC2. К описанию спектра цитокинов следует добавить тимический стромальный лимфопротейн (TSLP) и интерлейкин 33, которые выбрасываются эпителиальными клетками при их повреждении поллютантами. Интерлейкин 33 и TSLP индуцируют ILC 2 к выбросу интерлейкина 5, что обеспечивает эозинофильное воспаление. При воздействии низкомолекулярных аллергенов возможно также развитие смешанного эозинофильно-нейтрофильного или нейтрофильного типов воспаления.

Патогенез астмы, индуцированной ирритантами, окончательно не установлен, но известно, что он не связан с сенсibilизацией. Известно несколько механизмов, связывающих воздействие ирританта с развитием вариабельной бронхообструкции. Во-первых, вещества раздражающего действия повреждают эпителий, вызывают выброс TSLP, который привлекает в стенку бронха иммунокомпетентные клетки, нейтрофилы, тучные клетки. Возможна активация неспецифического иммунного ответа через Toll-like рецепторы. Формируется паттерн воспаления не Th-2 астмы. В качестве регуляторных клеток могут выступать Т-хелперы первого или семнадцатого типов (Th-1 или Th-17). Другой механизм — активация ирритантных рецепторов, представляющих собой транзиторные рецепторные потенциалные каналы чувствительных нейронов неадренергической нехолинергической системы. Особенностью таких нейронов является двунаправленная передача сигнала. Активация ирритантного рецептора приводит к появлению потенциала действия и распространению волны возбуждения в центральную нервную систему. Аfferентный импульс поступает в ЦНС, рефлекс замыкается через интернейроны на уровне ствола головного мозга, эfferентный импульс достигает гладкомышечной клетки по холинэргическому волокну п. vagus и вызывает бронхоспазм. Одновременно с ортодромным сигналом в ЦНС неадренергический нехолинергический нейрон посылает антидромный сигнал, который представляет собой выброс провоспалительных нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин, белок, связанный с геном кальцитонина (CGRP)). Нейропептиды взаимодействуют с рецепторами на гладкомышечных клетках, эпителии бронхов, слизистых желез, вызывают ответную реакцию в виде бронхоспазма, отека слизистой, гиперсекреции. Кроме того, нейропептиды активируют макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, за счет

чего формируется персистирующее «нейрогенное» воспаление. Вероятно, определенную роль в развитии индуцированной ирритантами бронхиальной астмы играет и оксидативный стресс. При воздействии ирритантов формируется преимущественно нейтрофильное воспаление.

Возможно развитие смешанной формы бронхиальной астмы, имеющей черты и аллергической, и ирритантной, обычно при воздействии многокомпонентных аэрозолей.

Этиологическая роль наночастиц промышленных аэрозолей в развитии бронхиальной астмы еще окончательно не установлена, но известно, что они как минимум обладают адъювантным эффектом при формировании реакций гиперчувствительности. В эксперименте сенсibilизация овальбумином на фоне воспаления, индуцированного наночастицами углерода, характеризовалась выработкой большего числа IgE, большими концентрациями интерлейкинов 4 и 13 в легочной ткани подопытных животных. Также на животных моделях было установлено, что при бронхиальной астме воздействие наночастиц увеличивает активность воспаления и тяжесть заболевания. В модели бронхиальной астмы, индуцированной диизоцианатом, воздействие наночастиц диоксида титана и золота по сравнению с контролем увеличивало гиперреактивность бронхов и сопротивление дыхательных путей в ответ на аллерген в 2–3 раза, число клеток воспаления в лаважной жидкости в 3–5 раз.

6.3. Клинические проявления

У больного профессиональной бронхиальной астмой можно наблюдать синдромы: бронхообструктивный, дискринии (или бронхитический), дыхательной недостаточности, атопии или сенсibilизации, синдромы экспозиции и элиминации.

Как правило, удается проследить дебют заболевания, зачастую первые приступы удушья происходят на рабочем месте. При сборе анамнеза у больных с подозрением на ирритантную бронхиальную астму необходим активный расспрос и оценка медицинской документации с целью выявления эпизодов RADS в прошлом. Больные аллергической бронхиальной астмой часто указывают на наличие других аллергических заболеваний — ринита, конъюнктивита, кра-

пивницы. При аллергическом варианте профессиональной бронхиальной астмы может проследиваться наследственная предрасположенность.

Ведущим синдромом при профессиональной бронхиальной астме, как и непрофессиональной, является **бронхообструктивный**, проявляющийся приступами экспираторного удушья, кашля, заложенности в грудной клетке, экспираторной одышкой при физической нагрузке.

Патогенетические основы синдрома — обратимые компоненты бронхообструкции: бронхоспазм, отек слизистой бронха, гиперсекреция слизи. Необратимый компонент — фиброз стенки бронха — появляется только при развитии такого осложнения, как фиксированная бронхообструкция. Следовательно, главное отличие бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме — это обратимость и вариабельность симптомов. Тяжесть и частота проявлений заболевания существенно различаются у разных больных и в разные дни у одного больного. Стойкая экспираторная одышка при физической нагрузке появляется только при развитии фиксированной бронхообструкции.

Характерно усиление симптомов ночью и рано утром, что связано с увеличением парасимпатических влияний. Симптомы провоцируются контактом с причинным аллергеном, а также, из-за гиперреактивности бронхов, воздействием раздражающих веществ, выходом на холод, физической нагрузкой, в ряде случаев — приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Возможен приступ после психоэмоционального перенапряжения. Приступ удушья как правило сопровождается сухим кашлем. Дренаж мокроты прекращается из-за резкого сужения просвета бронхов и ее появление — признак разрешения бронхоспазма. Как правило, после отхождения мокроты больной чувствует облегчение дыхания. Эквивалентом приступа удушья может быть неконтролируемый, неудержимый приступ сухого кашля. Приступы могут регрессировать спонтанно или купируются бронхолитиками.

Физикальные признаки бронхообструкции. При осмотре можно слышать дистантные хрипы. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, сухие хрипы: среднетональные при поражении бронхов среднего калибра и высокотональные при поражении мелких бронхов. В случае поражения малых дыхательных путей во вре-

мя приступа или обострения астмы формируются воздушные ловушки, острая эмфизема. Тогда аускультативная картина характеризуется резким ослаблением дыхания с единичными высокотональными хрипами.

Синдром дискринии — кашель с небольшим количеством светлой или прозрачной, стекловидной мокроты, как правило вязкой и трудноотделяемой. Патогенетическая основа синдрома — гиперсекреция бронхиальных желез.

Синдром хронической дыхательной недостаточности выражен незначительно у большинства больных. Исключение — бронхиальная астма с фиксированной бронхообструкцией. Эти больные предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке, в анамнезе указывают на постепенное снижение переносимости физических нагрузок. При осмотре выявляют акроцианоз, уплощение ногтевых пластин, утолщение концевых фаланг пальцев кистей. Во время приступа удушья развивается острая дыхательная недостаточность — цианоз, тахипное, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, ортопное с наклоном туловища вперед, упором на руки.

Часто пациент поступает в центр профпатологии во время ремиссии или контроля бронхиальной астмы, при отсутствии жалоб и физикальных симптомов заболевания. В таком случае анализируют анамнестические данные по выписке из амбулаторной карты, выписным справкам из стационаров.

6.4. Диагностика

Диагностика профессиональной бронхиальной астмы, определение степени тяжести и неблагоприятных прогностических признаков проводится по тем же принципам, что и в общей пульмонологии.

Спирография с пробой с бронхолитиком выполняется в обязательном порядке всем больным с подозрением на бронхиальную астму. Тест выявляет наличие обратимой бронхообструкции. Диагностическим критерием бронхиальной астмы является прирост объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 12 % или на 200 мл через 15 минут после ингаляции короткодействующего бета 2 агониста (или через 30 минут после ингаляции короткодей-

ствующего антихолинэргического препарата). В случае убедительной клинической картины и отрицательной пробы с бронхолитиком целесообразно повторное проведение спирометрии, учитывая вариабельность проявлений астмы. Если в общей клинике допустимо устанавливать диагноз бронхиальной астмы на основании клинических и анамнестических данных, то для диагностики профессионального заболевания необходимо объективное подтверждение. Возможно принять во внимание спирографии, выполненные ранее, при условии предоставления в центр профпатологии полного протокола исследования с показателями качества теста и графической визуализацией.

Выявить бронхиальную гиперреактивность позволяют провокационные тесты: проба с метахолином или проба с физической нагрузкой. Бронхоконстрикторные тесты выполняют для доказательства бронхиальной астмы у больных с нормальными показателями спирографии и отрицательной бронходилатационной пробой.

Метахолиновый тест. Проводят серию ингаляций метахолина в возрастающей концентрации. Спирографию выполняют исходно и через 60–90 секунд после каждой ингаляции. Тест считается положительным, если провокационная концентрация метахолина, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20 % и более от исходного значения (ПК 20), равняется или менее 8 мг/мл.

Тест с физической нагрузкой. Спирографию проводят исходно и через 5, 10, 15, 20 и 30 минут после выполнения физической нагрузки по стандартным протоколам на тредмиле или велоэргометре и достижения субмаксимальной ЧСС. Положительный результат теста — снижение ОФВ₁ после нагрузки на 10 % и более.

После завершения провокационных тестов целесообразна ингаляция короткодействующего бронхолитика с целью увеличения безопасности процедуры. Бронхопровокационный тест может вызвать у больного приступ удушья, поэтому обязательным условием проведения таких исследований является возможность оказания экстренной медицинской помощи.

Пикфлоуметрия выполняется для доказательства обратимой бронхообструкции при невозможности выполнения спирографии. Портативный прибор — пикфлоуметр, регистрирует пиковую скорость выдоха (ПСВ). Точность результатов во многом зависит от качества тренинга и приверженности больного. Каждое измерение

включает три попытки форсированного экспираторного маневра. Если различия между двумя наибольшими результатами превышают 40 л/мин, то проводятся дополнительные маневры. Больной выполняет пикфлоуметрию 2–4 раза в день в течение 2 недель и ведет дневник. Вариабельность ПСВ — это разница между наибольшим и наименьшим значением в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ. Вариабельность более 20 % подтверждает диагноз бронхиальной астмы.

Для исключения альтернативного диагноза и выявления сопутствующих заболеваний выполняют *рентгенографию грудной клетки*. Специфических рентгенологических проявлений бронхиальной астмы нет. На рентгенограмме может определяться усиление легочного рисунка за счет бронхиального или интерстициального компонентов.

Общий и цитологический анализ индуцированной мокроты позволяет установить тип воспаления дыхательных путей — эозинофильный, нейтрофильный, смешанный или малоклеточный (пауцигранулоцитарный). Индуцированную мокроту получают при помощи ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер. Информативно исследование промывных вод бронхов, полученных при бронхоскопии. Эозинофильное воспаление диагностируют, если $\geq 3\%$ лейкоцитов мокроты представлено эозинофилами.

Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FE_{NO}) также используются для выявления эозинофилии. Критерии эозинофильного воспаления по результатам общего анализа крови $\geq 3\%$ лейкоцитов эозинофилы, по результатам исследования (FENO) ≥ 50 ppb ($1:10^6$).

Пульсоксиметрия — определение сатурации кислорода в крови (SpO_2), проводится во время каждого осмотра для оценки дыхательной недостаточности.

Основные элементы оценки состояния пациента с бронхиальной астмой для определения дальнейшей терапевтической тактики следующие:

1. Определение степени тяжести бронхиальной астмы.
2. Определение контроля бронхиальной астмы.
- 2.1. Определение контроля симптомов.

2.2. Определение контроля факторов риска неблагоприятного течения заболевания — обострений, фиксированной бронхообструкции, нежелательных лекарственных реакций.

3. Оценка дыхательной недостаточности.

4. Оценка переносимости терапии.

5. Оценка коморбидных состояний.

Степень тяжести бронхиальной астмы в случае первичной диагностики определяется на основании критериев, представленных в табл. 7. Достаточно одного из критериев для отнесения больного к группе большей степени тяжести.

Степень тяжести бронхиальной астмы у больного, получающего лечение, оценивается по объему терапии, на котором достигнут контроль.

Легкая астма — контроль достигнут терапией ступени 1–2.

Астма средней тяжести — контроль достигнут терапией ступени 3.

Тяжелая астма — контроль достигнут терапией ступеней 4–5 или отсутствие контроля, несмотря на максимальный объем терапии.

Таблица 7

**Оценка степени тяжести бронхиальной астмы
при первичной диагностике (РРО, 2019)**

Степень тяжести астмы	Симптомы днем	Симптомы ночью	Обострения	Функция легких
Легкая интермиттирующая	Реже 1 раза в неделю	Не чаще 2-х раз в месяц	Обострения короткие	ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$. Разброс ПСВ или ОФВ1 $< 20\%$
Легкая персистирующая	Чаше 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Не чаще 2-х раз в месяц	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$. Разброс ПСВ или ОФВ1 20–30 %
Средней тяжести	Ежедневные симптомы. Ежедневное использование КДБА	Чаше 1 раза в неделю	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	ОФВ1 или ПСВ 60–80 %. Разброс ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$
Тяжелая	Ежедневные симптомы. Ограничение физической активности	Частые ночные симптомы	Частые обострения (≥ 2 в год или ≥ 1 в год с госпитализацией)	ОФВ1 или ПСВ $\leq 60\%$. Разброс ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$

Таким образом, степень тяжести бронхиальной астмы — изменяющаяся величина, требующая регулярной переоценки.

Контроль — это степень выраженности проявлений бронхиальной астмы (симптомов и факторов риска), а также то, насколько удалось их уменьшить с помощью терапии. Для оценки контроля симптомов бронхиальной астмы рекомендовано несколько стандартных анкет. Наиболее часто применяются: анкета GINA (табл. 8), анкета по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ-5) и тест по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ) (табл. 9 и 10).

Таблица 8

Оценка контроля бронхиальной астмы (GINA, 2019, РРО, 2019)

КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ				
Уровень контроля	В течение последних 4 недель			
	дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	пробуждения ночью из-за симптомов астмы	потребность в препарате неотложной помощи чаще 2 раз в неделю	любое ограничение активности из-за астмы
Хорошо контролируемая	Ничего из перечисленного			
Частично контролируемая	1–2 из перечисленного			
Неконтролируемая	3–4 из перечисленного			
ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ				
<ul style="list-style-type: none">Факторы риска обострений				
Неконтролируемые симптомы.				
Чрезмерное использование КДБА (более 1 ингалятора или 200 доз в месяц).				
Неадекватная терапия ИГКС: ИГКС не назначались; низкая приверженность к лечению; неправильная техника ингаляции.				
Существенные психологические или социально-экономические проблемы.				
Контакт с триггерами: продолжение контакта с профессиональным аллергеном, бытовыми аллергенами, курение.				
Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, пищевая аллергия.				
Эозинофилия мокроты или крови, повышение FENO.				
Беременность.				
ОФВ1 < 60 %, высокая обратимость бронхообструкции.				
Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу бронхиальной астмы когда-либо в анамнезе.				
≥ 1 тяжелого обострения в течение предыдущего года.				
<ul style="list-style-type: none">Факторы риска фиксированной бронхообструкции.				
Продолжение контакта с профессиональными аллергенами и irritантами, курение.				
Гиперсекреция слизи.				
Отсутствие терапии ИГКС.				

Исходно низкий ОФВ1, эозинофилия крови/мокроты
 • Факторы риска нежелательных лекарственных реакций.
 Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение
 высоких доз ИГКС; одновременное назначение ингибиторов Р450.
 Локальные: высокие дозы ИГКС, неправильная техника ингаляции

Примечание: КДБА — короткодействующие бета2 агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ГКС — глюкокортикостероиды, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду.

Таблица 9

Анкета ACQ-5

Вопрос	Балл
1	2
В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?	
0 — никогда	
1 — очень редко	
2 — редко	
3 — несколько раз	
4 — много раз	
5 — очень много раз	
6 — не мог(-ла) спать из-за астмы	
В среднем, насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последней недели?	
0 — симптомов не было	
1 — очень слабые симптомы	
2 — слабые симптомы	
3 — умеренные симптомы	
4 — довольно сильные симптомы	
5 — сильные симптомы	
6 — очень сильные симптомы	
В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?	
0 — совсем не ограничен(а)	
1 — чуть-чуть ограничен(а)	
2 — немного ограничен(а)	
3 — умеренно ограничен(а)	
4 — очень ограничен(а)	
5 — чрезвычайно ограничен(а)	
6 — полностью ограничен(а)	
В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?	
0 — никогда	
1 — очень редко	

1	2
2 — редко 3 — иногда 4 — значительную часть времени 5 — подавляющую часть времени 6 — все время	
В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели? 0 — одышки не было 1 — очень небольшая 2 — небольшая 3 — умеренная 4 — довольно сильная 5 — сильная 6 — очень сильная	

Примечание: больной отмечает число баллов. Вычисляют средний балл. Интерпретация результатов теста: $\geq 1,5$ балла — неконтролируемая астма; $0,75-1,5$ балла — частично контролируемая астма; $\leq 0,5$ балла — контролируемая астма.

Таблица 10

Анкета АСТ

Вопрос	Балл
1	2
Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома? 1 — все время 2 — очень часто 3 — иногда 4 — редко 5 — никогда	
Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание? 1 — чаще, чем раз в день 2 — раз в день 3 — от 3 до 6 раз в неделю 4 — один или два раза в неделю 5 — ни разу	
Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)? 1 — четыре ночи в неделю или чаще 2 — две-три ночи в неделю 3 — раз в неделю 4 — один или два раза 5 — ни разу	

1	2
Как часто за последние 4 недели Вы использовали препарат «скорой помощи» для купирования бронхоспазма через аэрозольный ингалятор или через небулайзер с лекарством?	
1 — три раза в день или чаще 2 — один или два раза в день 3 — два или три раза в неделю 4 — один раз в неделю или реже 5 — ни разу	
Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать симптомы астмы за последние 4 недели?	
1 — совсем не удавалось 2 — плохо удавалось 3 — удавалось в некоторой степени 4 — хорошо удавалось 5 — полностью удавалось	

Примечание: баллы каждого вопроса суммируются. Интерпретация результатов теста: 25 баллов — контролируемая астма; 20–24 балла — частично контролируемая астма; < 20 баллов — неконтролируемая астма.

6.5. Экспертиза связи бронхиальной астмы с профессией

Для установления профессионального генеза бронхиальной астмы необходимо оценить условия труда (по данным санитарно-гигиенической характеристики, составленной специалистами Роспотребнадзора). Обязательно должно быть указание на наличие контакта на рабочем месте с веществами сенсибилизирующего действия (аллергенами), irritантами. Так как развитие аллергического воспаления возможно при воздействии очень малых доз вещества, то отсутствие превышения предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны не является препятствием для заключения об этиологической роли профессионального фактора в развитии заболевания. Также нет обязательного требования значительного стажа. При анализе данных паспорта здоровья (результаты предварительного и периодических медицинских осмотров), выписки из амбулаторной карты необходимо отметить отсутствие бронхиальной астмы на момент поступления на работу.

Следует определить наличие синдромов экспозиции, элиминации, реэкспозиции.

Синдром экспозиции — это появление первых симптомов заболевания на рабочем месте, после контакта с этиологическим фактором.

Синдром элиминации — уменьшение выраженности, частоты симптомов астмы или их прекращение во время выходных, отпуска, периода временной нетрудоспособности, то есть при отсутствии контакта с профессиональным этиологическим фактором

Синдром реэкспозиции — возобновление или усиление и учащение симптомов астмы после возвращения на рабочее место.

Целесообразна оценка фенотипических особенностей. Фенотип профессиональной бронхиальной астмы зависит от свойств причинного аллергена.

Аллергическая профессиональная бронхиальная астма от воздействия высокомолекулярного аллергена отличается значительным латентным периодом после начала работы. Характерен эозинофильный тип воспаления дыхательных путей, выявляют специфические IgE к профессиональному аллергену. Ожидается эффективность ИГКС. Для случаев рефрактерности к ИГКС разработана таргетная терапия.

При аллергической профессиональной бронхиальной астме от воздействия низкомолекулярного аллергена латентный период короче, чем при воздействии высокомолекулярного. Не всегда обнаруживают специфические IgE к профессиональному аллергену, тип воспаления дыхательных путей может быть эозинофильным и незозинофильным.

Оба фенотипа аллергической профессиональной бронхиальной астмы отличаются достоверными синдромами элиминации и реэкспозиции, легким течением в первые годы болезни. При рациональном трудоустройстве как правило наступает ремиссия заболевания, при продолжении контакта с аллергеном ожидается прогрессирование. Вероятно одновременное поражение кожи и верхних дыхательных путей.

Ирритантная бронхиальная астма имеет острое начало после экспозиции высоких доз ирритантов, зачастую заболевание дебютирует RADS синдромом. Но возможно развитие болезни и при длительной экспозиции небольших доз раздражающих веществ, в этом случае развитие астмы возможно через год и более. Преимущественный тип воспаления дыхательных путей — нейтрофильный или ма-

локеточный. Четко определяются симптомы экспозиции, элиминации, реэкспозиции. Приступ удушья быстро проходит после ингаляции β 2-агониста. Течение заболевания в целом благоприятное, вероятность лекарственно-независимой ремиссии при своевременном прекращении контакта с неблагоприятным производственным фактором при данном фенотипе наибольшая.

Для объективного подтверждения профессионального генеза бронхиальной астмы можно выполнить исследование мокроты во время отпуска и после возвращения на работу или пикфлоуметрию.

При анализе индуцированной мокроты диагностически значимым будет прирост эозинофилии на 1 %.

Мониторинг пиковой скорости выдоха обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики профессиональной астмы, но результат зависит от приверженности пациента. Измерения проводятся 4 раза в течение рабочей смены в течение 3–4 недель, затем в течение 3–4 недель отпускного периода. Критерием диагноза профессиональной астмы будут различия ПСВ во время и вне контакта с профессиональным фактором более 20 %.

При экспертизе случая аллергической астмы важно получить объективные доказательства сенсибилизации к конкретному профессиональному фактору. Для этого проводится исследование специфического иммуноглобулина Е к соответствующему высокомолекулярному аллергену. Определение IgE возможно не всегда, так как разработаны и производятся диагностические моноклональные антитела не ко всем производственным аллергенам. В настоящее время доступны тест системы для определения IgE к протеинам сельскохозяйственных животных и птиц, злаковых, пивных дрожжей, амоксициллину, ампициллину, инсулину, лидокаину, прокаину, формальдегиду, латексу и ряд других.

Для доказательства причинности конкретного профессионального фактора при аллергической IgE зависимой бронхиальной астме используют кожные алергологические пробы — скарификационные или прик-тесты с высоко- и низкомолекулярными производственными аллергенами. Методика скарификационной пробы заключается в нанесении на кожу предплечья раствора предполагаемого аллергена и поверхностной, только в пределах эпидермиса, «царапины». Одновременно тестируют несколько аллергенов. Через 10 минут капли с раствором аллергена удаляют, а еще через 10 минут

оценивают реакцию. При положительном результате в зоне нанесения соответствующего аллергена появляется гиперемия и волдырь, при этом нет реакции на контрольную пробу с физиологическим раствором. Для прик-теста аллерген вводят в эпидермис кожи, проводя укол с помощью специальных ланцетов, в остальном методика схожа со скарификационной пробой.

При ирритантной или смешанной астме для выявления сенсibilизации к определенному профессиональному аллергену применяют реакцию бласттрансформации лимфоцитов или тест пролиферации лимфоцитов.

Следует уточнить, что аллергологические пробы выявляют сенсibilизацию, но не бронхиальную астму.

В ряде случаев информативности вышеизложенных методик недостаточно для доказательства профессиональной бронхиальной астмы. В этом случае проводится специфический бронхопровокационный тест (СПБТ). И хотя этот метод считается «золотым стандартом» диагностики профессиональной астмы в силу высокой чувствительности и специфичности, к нему обращаются достаточно редко из-за риска осложнений. Рекомендовано выполнять СПБТ только в условиях специализированного центра, имеющего достаточный опыт. В ЛПО должны быть условия для оказания неотложной медицинской помощи в полном объеме.

Специфический бронхопровокационный тест противопоказан больным с острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в предыдущие 3 месяца, при неконтролируемой артериальной гипертензии, декомпенсированном сердечно-сосудистом заболевании, беременности, обострении бронхиальной астмы.

Исходно проводят контрольный тест с каким-либо неаллергенным аэрозолем (порошок лактозы и т. д.). Задача контрольного теста — исключить неспецифическую гиперреактивность бронхов. Непосредственно СПБТ включает ингаляцию предполагаемого причинного аллергена и повторную оценку ОФВ₁, эозинофилии мокроты или лаважной жидкости в течение 8 часов после экспозиции. Тест считается положительным в случае снижения ОФВ₁ на 20 % и более или увеличения доли эозинофилов в мокроте на 1 %. Определение FENO пока относят к дополнительным методам оценки СПБТ. Повышение FeNO на 13 ppb через 24 часа после ингаляции производ-

ственного аллергена диагностирует профессиональную астму с чувствительностью 90 % и специфичностью 50 %.

6.6. Структура диагноза профессиональной бронхиальной астмы

Бронхиальная астма, патогенетический вариант (аллергическая, ирритантная или смешанная), от воздействия (перечислить производственные этиологические факторы), степень тяжести, уровень контроля. Заболевание профессиональное. Сопутствующие заболевания.

В случае обострения его указывают в диагнозе с определением степени тяжести.

6.7. Экспертиза профпригодности

Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018), больным с профессиональной бронхиальной астмой противопоказана работа в контакте с аллергенами, промышленными аэрозолями (кремнийсодержащей пылью, асбестом, парами металлов, большинством токсичных химических веществ), биологическим фактором (например, антибиотиками, ферментами, инфекционными агентами).

6.8. Профилактика

Основу первичной профилактики профессиональной бронхиальной астмы составляют предварительные и периодические медицинские осмотры. К работе в условиях контакта с аллергенами не допускаются больные с аллергическими заболеваниями различных органов и систем.

Мероприятия, направленные на снижение дозы и времени контакта с аллергеном, снижают риск развития бронхиальной астмы. К ним относятся: замена материалов на аналоги не аллергены, например, латексных перчаток на нитриловые, аналоги с меньшим ингаля-

ционным воздействием, уменьшение прямого контакта рабочего с аллергенами, автоматизация и изоляция от окружающей среды производственных процессов. Принципиальным является отказ от курения.

Больные с установленным диагнозом профессиональной бронхиальной астмы подлежат рациональному трудоустройству вне контакта с аллергенами, что позволяет избежать обострений, прогрессирования и развития осложнений заболевания. В этой связи очень важным является ранняя диагностика заболевания, в том числе во время периодических медицинских осмотров.

6.9. Лечение

Цели терапии бронхиальной астмы:

- 1) достижение и сохранение контроля симптомов заболевания;
- 2) предотвращение обострений бронхиальной астмы, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных лекарственных реакций.

Прекращение контакта с производственными аллергенами может рассматриваться как одно из базовых терапевтических мероприятий. Также больным рекомендуют уменьшить контакт с бытовыми аллергенами.

Необходимо рекомендовать больным отказ от курения, в том числе от пассивного. С продолжением курения может быть связано прогрессирование заболевания, обострения, развитие фиксированной бронхообструкции.

Для профилактики обострений астмы, спровоцированных респираторной инфекцией, рекомендуется ежегодная противогриппозная вакцинация.

Так как бронхиальная астма — это персистирующее воспаление дыхательных путей, то патогенетическая терапия заключается в постоянном приеме противовоспалительных препаратов. Терапия только бронхолитиками, даже легкой бронхиальной астмы, увеличивает риск смерти больных и не применяется. Для контроля симптомов в базисном режиме назначают и длительнодействующие бронхолитики, но только в комплексе с противовоспалительными средствами.

Основные группы препаратов для базисной терапии бронхиальной астмы перечислены в табл. 11.

Таблица 11

Фармакотерапия профессиональной бронхиальной астмы

Наименование лекарственного препарата	Путь введения/ форма выпуска	Разовая доза	Кратность применения
1	2	3	4
Препараты для купирования приступа («скорой помощи»)			
Короткодействующие β2 агонисты (КДБА)			
Сальбутамол	Ингаляционный: ДАИ Небулайзер	100 мкг ДАИ	По потребности
Фенотерол		1 мг — 20 кап. раствор для ингаляции через небулайзер	
Короткодействующие антихолинэргические (КДАХЭ)			
Ипратропий	Ингаляционный: ДАИ Небулайзер	20 мкг ДАИ 250 мкг — 20 кап. раствор для ингаляции через небулайзер	По потребности
Комбинированные препараты КДБА/КДАХЭ			
Фенотерол/ ипратропий	Ингаляционный: ДАИ Небулайзер	50/20 мкг ДАИ 500/250 мкг — 20 кап. раствор для ингаляции через небулайзер	По потребности
Комбинированные препараты КДБА/ИГКС			
Сальбутамол/ беклометазон	Ингаляционный: ДАИ	25/50 мкг 25/125 мкг 25/250 мкг	По потребности
ИГКС			
Беклометазон	Ингаляционный: Небулайзер	400 мкг — 20 кап.	По потребности
Будесонид	Ингаляционный: Небулайзер	250 или 500 мкг — 20 кап.	По потребности
Системные ГКС			
Преднизолон	Внутрь: таб. Внутривенно: раствор для инъекций	30 мг в амп. 5 мг в таб.	В зависимости от клинической ситуации

1	2	3	4
<i>Длительнодействующие бронхолитики</i>			
Длительнодействующие антихолинэргические (ДДАХЭ)			
Тиотропий	Ингаляционный: респимат	2 дозы по 2,5 мкг	1 р./сут
Длительнодействующие β2 агонисты (ДДБА)			
Формотерол	Ингаляционный: ДАИ ДПИ	12 мкг	2 р./сут
<i>Противовоспалительные</i>			
Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)			
Беклометазон	Ингаляционный: ДАИ ДПИ	1–4 дозы по 250 мкг	2–3 р./сут
Будесонид	Ингаляционный: ДПИ	1–3 дозы по 200 мкг	2 р./сут
Флутиказон пропионат	Ингаляционный: ДАИ	1–2 дозы по 125 мкг 250 мкг	2 р./сут
1	2	3	4
Мометазон	Ингаляционный: ДПИ	200 мкг 400 мкг	1–2 р./сут
Циклесонид	Ингаляционный: ДАИ экстра- мелкодисперсный	40 мкг 80 мкг 160 мкг	1–2 р./сут
Комбинированные препараты ИГКС/ДДБА			
Бекломета- зон/формоте- рол	Ингаляционный: ДАИ экстра- мелкодисперсный	1–2 дозы по 100/6 мкг	2 р./сут
Будесонид/ формотерол	Ингаляционный: ДПИ	80/4,5мкг 160/4,5 мкг 320/9 мкг	2 р./сут
Флутиказон пропионат/ сальметерол	Ингаляционный: ДАИ ДПИ	125/25мкг 250/25 мкг 500/50 мкг	2 р./сут
Флутиказона фураат/ вилантерол	Ингаляционный: ДПИ	92/22 мкг 184/22 мкг	1 р./сут
Мометазон/ формотерола фумарат	Ингаляционный: ДАИ	50/5 мкг 100/5 мкг 200/5 мкг	1–2 р./сут

1	2	3	4
Антагонисты рецепторов лейкотриенов CysLT1			
Монтелукаст	Внутрь таб.	4 мг 5 мг 10 мг	1 р./сут
Зафирлукаст	Внутрь таб.	20 мг	2 р./сут
Системные глюкокортикостероиды			
Преднизолон	Внутрь таб.	5 мг в таб.	В зависимости от клинической ситуации
Моноклональные антитела к IgE (анти-IgE)			
Омализумаб	Подкожно. Предзаполненный шприц. Флаконы с лиофилизатом для приготовления раствора	Рассчитывается по уровню сывороточного IgE и весу больного. В шприце/флаконе 150 или 75 мг	1 раз в 4 или 8 недель
Моноклональные антитела к интерлейкину 5 (анти IL5)			
Меполизумаб	Подкожно: флаконы с лиофилизатом для приготовления раствора	100 мг	1 раз в 4 недели
Реслизумаб	Внутривенно: флаконы для приготовления раствора	3 мг/кг во флаконе 100 мг	1 раз в 4 недели
Моноклональные антитела к α субъединице рецептора интерлейкина 5 (анти IL5-R α)			
Бенрализумаб	Подкожно. Предзаполненный шприц	30 мг	1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, далее 1 раз в 8 недель
Моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 4 (анти-IL4R)			
Дупилумаб	Подкожно. Предзаполненный шприц	200 мг 300 мг	Начальная доза — 2 инъекции, далее — по 1 инъекции каждые 2 недели

Примечание: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ — дозированный порошковый ингалятор, таб. — таблетки.

Ступенчатая терапия — современный подход к определению интенсивности фармакотерапии бронхиальной астмы. Первоначальный выбор базисного препарата и его дозы зависит от степени тяже-

сти заболевания. В дальнейшем регулярно, с интервалом 1-3 месяца, проводят оценку контроля симптомов и обострений. Каждая ступень включает несколько вариантов лечения, что позволяет индивидуализировать терапию. При хорошем контроле астмы в течение 3 месяцев принимают решение «ступень вниз» — уменьшают объем терапии. При отсутствии эффекта или ухудшении назначают лечение более высокой ступени — «ступень вверх». Таким образом, больной получает наименьший объем терапии, обеспечивающий контроль бронхиальной астмы.

Ступень 1 (легкая бронхиальная астма)

Низкие дозы фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в ингаляторе Турбухалер в режиме по требованию. Эффективность других ИГКС/ДДБА в данной клинической ситуации не исследована.

Фиксированная комбинация салбутамол/беклометазон в режиме по требованию.

Ступень 2 (легкая бронхиальная астма)

Предпочтительно — ежедневные ингаляции низких доз ИГКС (табл. 12) или будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме по требованию. Другие препараты ступени — антагонисты рецепторов лейкотриенов CysLT1.

Ступень 3 (среднетяжелая бронхиальная астма)

Предпочтительно — фиксированная комбинация низких доз ИГКС/ДДБА. Альтернативные схемы — средние дозы ИГКС или низкие дозы ИГКС в сочетании с антагонистами рецепторов лейкотриенов CysLT1.

Ступень 4 (тяжелая астма)

Предпочтительно — фиксированная комбинация средних доз ИГКС/ДДБА. Альтернативные схемы — высокие дозы ИГКС. К предпочтительной схеме можно добавить антагонисты рецепторов лейкотриенов CysLT1 или тиотропия бромид в ингаляторе Респимат.

Ступень 5 (тяжелая астма)

Высокие дозы ИГКС/ДДБА. После оценки фенотипа бронхиальной астмы к ИГКС/ДДБА добавить тиотропия бромид в ингаляторе респимат или моноклональные антитела к IgE, интерлейкину 5, альфа субъединице рецептора интерлейкина 5 или рецептору интерлейкина 4. При неэффективности всех возможных вариантов тера-

пии в наибольших дозах принимают решение о назначении системных глюкокортикостероидов.

Таблица 12

Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (GINA, 2019)

Препарат	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг
Беклометазона дипропионат	200–500	> 500–1000	> 1000
Беклометазона дипропионат экстра-мелкодисперсный	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	200–400	> 400–800	> 800
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320
Флутиказон пропионат	100–250	> 250–500	> 500
Флутиказон фураат	100	—	200
Мометазон фураат	110–220	> 220–440	> 440

Таргетная терапия высокоэффективна при тяжелой бронхиальной астме, не контролируемой высокими дозами ИГКС/ДДБА. Получить ожидаемый результат возможно только при наличии терапевтических мишеней, следовательно, перед назначением требуется корректная оценка фенотипа бронхиальной астмы. В настоящее время разработаны лекарственные препараты — моноклональные антитела к различным белкам Th2-ассоциированного воспаления (см. раздел «Патогенез»), точечное «выключение» которых приводит к прекращению всей воспалительной реакции.

Более 15 лет успешно используется препарат омализумаб — моноклональные антитела к IgE. Препарат связывает свободный IgE плазмы, препятствуя взаимодействию IgE с рецептором FcεRI на тучных клетках, антигенпрезентирующих клетках, базофилах. В отсутствие сигнала от IgE не происходит дегрануляции тучных клеток и выброса медиаторов воспаления и прекращается воспалительная реакция. Кроме того, снижается экспрессия FcεRI, как следствие снижается экспрессия Th2 цитокинов и дифференцировка Th0 в Th2. В-лимфоциты памяти, экспрессирующие на мембране IgE, переходят в состояние анергии и не реагируют на аллерген.

Моноклональные антитела к интерлейкину 5 меполизумаб и реслизумаб связывают свободный интерлейкин 5 плазмы. В результате блокируются эффекты интерлейкина 5 на эозинофил, такие как

рекрутинг из костного мозга, хемотаксис в стенку бронха, активация, поддержание жизнеспособности. Рецептор интерлейкина 5 (IL5-R α) находится на поверхности эозинофилов. Бенрализумаб, моноклональные антитела к IL5-R α , связывают рецептор. Комплекс бенрализумаб-рецептор интерлейкина 5 распознается NK-клетками, что приводит к элиминации эозинофила по механизму антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Происходит подавление эозинофильного воспаления дыхательных путей за счет снижения числа и активности основных эффекторных клеток.

Моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 4 (анти-IL4R) — дупилумаб — блокируют связывание с рецептором интерлейкинов 4 и 13 (это их общий рецептор) на иммунокомпетентных клетках. Отсутствие сигналов от данных интерлейкинов приводит к прекращению синтеза IgE В-лимфоцитами и останавливает Th-2 ассоциированное воспаление.

Показания к назначению таргетной терапии

1. Тяжелая бронхиальная астма, отсутствие контроля обострений и/или симптомов.

2. Для омализумаба: положительный результат теста на специфический — IgE или положительный результат кожных прик тестов. То есть доказательства сенсibilизации и гиперчувствительности 1 типа:

– концентрации общего IgE и вес пациента в пределах, предусмотренных режимом дозирования омализумаба;

– обострения в течение предыдущего года.

3. Для меполиумаба, реслизумаба, бенрализумаба:

– эозинофилия крови ≥ 300 клеток в мкл;

– обострения в течение предыдущего года.

4. Для дупилумаба:

– эозинофилия крови ≥ 150 клеток в мкл или FENO ≥ 25 ppb;

– обострения в течение предыдущего года.

Ответ на лечение оценивают через 4 месяца. Основным параметр для определения эффективности лечения — частота обострений бронхиальной астмы. Тем не менее, если препарат эффективен, то, как правило, наблюдают и уменьшение симптомов, и улучшение функции легких. В случаях, когда ответ на лечение не ясен, терапию можно продлить до 6–12 месяцев, после чего необходимо уже окончательное решение, эффективно ли лечение у данного больного. В случае хорошего ответа на терапию срок лечения не ограничен.

Значительная часть лекарств для лечения бронхиальной астмы применяется в ингаляционной форме. Доставка препарата непосредственно к слизистой воздухоносных путей минимизирует системные нежелательные эффекты терапии. Однако эффективность зависит от того, насколько правильно пациент использует ингалятор. Контроль техники ингаляции должен регулярно проводиться лечащим врачом.

При выборе ингалятора для больного профессиональной бронхиальной астмой, как и в случаях профессиональной ХОБЛ, следует учитывать особенности бронхообструктивных синдромов в профпатологии и этиологический фактор. Профессиональная бронхиальная астма от воздействия промышленных аэрозолей, в состав которых, кроме аллергенов и ирритантов, входит кремнийсодержащая пыль, токсические химические вещества, может сочетаться с атрофией ЛОР органов, трахеи и крупных бронхов. В подобных случаях крайне нежелательно оседание больших доз ИГКС на указанных участках респираторного тракта. Поэтому предпочтительно использовать мелкодисперсные аэрозоли и порошки, образующие стойкое облако лекарства. Мелкодисперсные аэрозоли ИГКС — это циклесонид, беклометазон/формотерол экстрамелкодисперсный, мометазон/формотерол, мелкодисперсный порошок — будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер. Другой немаловажной проблемой является повышенная, по сравнению с общей бронхиальной астмой, гиперреактивность бронхов. В связи с этим у больных профессиональной бронхиальной астмой чаще наблюдают парадоксальный бронхоспазм. В меньшей степени вызывают парадоксальный бронхоспазм вышеназванные мелкодисперсные формы. Аэрозоли меньше раздражают дыхательные пути, чем порошковые формы. Наименьшая вероятность бронхоспазма в ответ на ингаляцию при использовании аэрозолей водных растворов лекарств — ингалятора типа Респимат и небулайзеров.

История болезни	Комментарии
1	2
Больная Д., 50 лет. Профессия: аппаратчик. Место работы: завод по производству лакокрасочных материалов. Стаж 13 лет.	Класс условий труда больной определяет риск развития профессиональной патологии. Наиболее вероятно развитие аллергических заболеваний, хронических интоксика

1	2
<p>Неблагоприятные производственные факторы: химические вещества 3–4 класса опасности, аллергены — органические растворители, формальдегид, превышение среднесменных ПДК в 1,5 раза; химические вещества 1–2 класса опасности, аллергены — диизоцианаты, превышение максимальных разовых ПДК в 1,2 раза. Класс условий труда 3.3 — вредный 3 степени. Не курит</p>	<p>ций, хронического токсического бронхита, ХОБЛ, патологии ЛОР органов. Формальдегид также является канцерогеном. Основной неблагоприятный фактор — химический</p>
<p>Жалобы на приступы удушья с затрудненным выдохом, сопровождаются сухим кашлем, иногда с выделением небольшого количества светлой прозрачной вязкой мокроты. Одышка с затрудненным выдохом при умеренной физической нагрузке. Анамнез заболевания. Респираторные симптомы — приступы экспираторного удушья, одышка при нагрузке, беспокоят около года. Одышка ограничивает физическую активность. Первые приступы удушья и кашля ощутила во время нахождения на рабочем месте. Во время очередного отпуска приступов не было. В течение последних 4 недель приступы удушья ежедневно, при этом число приступов удушья во время нахождения на рабочем месте 4–5, в домашних условиях 0–1. Ночные приступы 1–2 раза в неделю, являются причиной пробуждений. Для купирования приступов требуется ингаляция КДБА/КДАХЭ. Одышка экспираторная при нагрузке (ходьба 300–350 м), ограничивает физическую активность. По шкале ACQ-5 — 3,0 балла. При физикальном осмотре выявлены следующие симптомы: при аускультации легких дыхание жесткое, умеренное количество сухих свистящих среднетональных хрипов.</p>	<p>При анализе жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра выявляется бронхообструктивный синдром — во время приступа затруднен выдох, одышка с затрудненным выдохом, при аускультации — сухие свистящие хрипы. Среднетональные хрипы характерны для поражения бронхов среднего калибра, что типично для бронхиальной астмы. Присутствует синдром дискринии — продукция мокроты. Отмечается вариабельность симптомов (различная частота приступов в разное время) и обратимость (приступы удушья и кашля). Развитие симптомов в определенных условиях — при нахождении на рабочем месте, позволяет говорить о наличии гиперреактивности бронхов и, возможно, сенсibilизации</p>

1				2
Результаты спирографии				<p>Результаты спирографии демонстрируют признаки обратимой бронхообструкции. Степень обратимости соответствует критериям бронхиальной астмы (> 12 %). Анализ газового состава крови не выявил признаков дыхательной недостаточности в покое и вне приступа.</p> <p>По результатам теста шестиминутной ходьбы — ограничение физической активности.</p> <p>Если принять во внимание данные жалоб и анамнеза, бронхиальная астма тяжелой степени (симптомы ограничивают физическую активность).</p> <p>Астма неконтролируемая по критериям GINA (дневные симптомы и потребность в препаратах неотложной помощи чаще 2 раз в неделю, пробуждения ночью из-за астмы), по ACQ-5 (> 1,5 балла). Факторы риска обострений: эозинофилия крови и мокроты, повышение FENO, высокая обратимость бронхообструкции.</p> <p>Обострений нет.</p> <p>Аллергологическое обследование подтверждает сенсibilизацию к диизоцианатам, но не реактивного типа.</p> <p>Данные цитологического исследования мокроты (> 3 % эозинофилов), общего анализа крови и FENO (> 50 %) позволяют говорить об эозинофильном воспалении дыхательных путей</p>
	Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг салбутамола	Изменение	
ОФВ1, л (%)	2,3 (69)	2,69 (81)	+0,39 (+17)	
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	80,4	90,5		
<p>SpO₂ 98 %, PaO₂ 85 мм рт. ст., дистанция теста шестиминутной ходьбы 230 м.</p> <p>Рентгенография грудной клетки патологии не выявила.</p> <p>Специфические IgE к профессиональным аллергенам — не обнаружены.</p> <p>Специфические IgE к наиболее распространенным бытовым аллергенам — не обнаружены.</p> <p>Кожные прик-тесты с профессиональными и непрофессиональными аллергенами — отрицательно.</p> <p>Реакция бласттрансформации лимфоцитов с диизоцианатом — положительно.</p> <p>Цитологическое исследование мокроты: эозинофилы 10 %, спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена.</p> <p>Общий анализ крови — эозинофилия 7 %.</p> <p>Общий IgE 12 ЕД/мл (референсные значения 160 ЕД/мл).</p> <p>FENO 102 ppb (> 50 ppb)</p>				<p>Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая (сенсibilизация к диизоцианатам), неконтролируемая, тяжелой степени. Заболевание профессиональное</p>
				<p>Случай бронхиальной астмы признан профессиональным на основании:</p> <ul style="list-style-type: none"> — данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда — контакт с аллергеном на рабочем месте; — отсутствия бронхиальной астмы до начала работы; — симптомов экспозиции и элиминации; — сенсibilизации к профессиональному фактору

1	2												
<p>Дифференциальный диагноз включает другие бронхообструктивные заболевания. Спирографические критерии и отсутствие эмфиземы исключают ХОБЛ. Остается дифференцировать с заболеваниями, проявляющимися вариабельной и обратимой бронхообструкцией. Так как у больной нет паразитарных заболеваний, крапивницы, симптомов аутоиммунных заболеваний, рентгенография грудной клетки исключила альтернативные заболевания легких, например, метастатическую болезнь, нет признаков респираторной инфекции, то остается диагноз бронхиальной астмы</p> <p>Рекомендовано рациональное трудоустройство вне контакта с аллергенами, промышленными аэрозолями, токсичными веществами. Лекарственная терапия: будесонид/формотерол 320/9 мкг 2 дозы 2 раза в день. Формотерол/ипратропия бромид 50/20 мкг при приступах удушья</p>	<p>Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018). Терапия 5 ступени соответственно степени тяжести астмы (лечение назначается впервые). Эозинофильный тип воспаления позволяет прогнозировать хороший ответ на ИГКС</p>												
<p>Визит 2 через 3 месяца. Обострений бронхиальной астмы не было. Техника ингаляции правильная. Динамика состояния: Одышку не ощущает. Приступы удушья днем 0–1 раз в неделю. Ночных приступов нет. Потребность в ингаляциях фенотерола/ипратропия бромида 0–1 раз в неделю. При аускультации хрипы не выслушиваются. АСQ-5 0,4 балла. Дистанция теста 6-минутной ходьбы 550 м. SpO₂ 98 %, PaO₂ 88 мм рт. ст. Результаты спирографии</p> <table><tr><th></th><th>Исходно</th><th>Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола</th><th>Изменение</th></tr><tr><td>ОФВ1, л (%)</td><td>3,03 (91)</td><td>3,13 (94)</td><td>+0,10 (+3)</td></tr><tr><td>ОФВ1/ФЖЕЛ, %</td><td>92,4</td><td>93,6</td><td></td></tr></table> <p>Эозинофилы в мокроте не определяются. Эозинофилия крови 1 %. Назначено лечение: будесонид/формотерол 320 мкг 1 доза 2 раза в день. Прежние рекомендации на случай приступа удушья</p>		Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение	ОФВ1, л (%)	3,03 (91)	3,13 (94)	+0,10 (+3)	ОФВ1/ФЖЕЛ, %	92,4	93,6		<p>Достигнут контроль астмы по критериям GINA (дневные симптомы и потребность в препаратах неотложной помощи не чаще 1 раза в неделю, ночных симптомов нет) и по АСQ-5 (< 0,5 балла). Нет рисков обострений астмы. Не зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции.</p> <p>Изменение терапии — «ступень вниз»</p>
	Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение										
ОФВ1, л (%)	3,03 (91)	3,13 (94)	+0,10 (+3)										
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	92,4	93,6											

Глава 7. Экзогенный аллергический альвеолит

Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (ПЭАА) — интерстициальное заболевание легких, относящееся к группе альвеолитов, с переменными клиническими проявлениями, обусловленными лимфоцитарным и, часто, гранулематозным воспалением периферических дыхательных путей, альвеол и окружающей интерстициальной ткани, которое развивается в результате аллергической реакции, не опосредованной иммуноглобулином Е, на различные органические или низкомолекулярные агенты, присутствующие в производственной среде.

Синоним — гиперчувствительный пневмонит. Также заболевание имеет множество названий, происходящих от этиологического фактора или профессиональной группы риска.

7.1. Этиология

Экзогенный аллергический альвеолит развивается в результате воздействия химических веществ сенсибилизирующего действия. Преимущественно это крупномолекулярные аллергены в составе органической пыли. Этиологическим фактором могут быть и низкомолекулярные соединения, в частности, диизоцианаты, а также металлы-аллергены.

Наиболее значимые этиологические факторы ПЭАА:

1. *Бактериальные.* Этиологический фактор «легкого фермера» и «легкого, работающего с кондиционерами» — термофильные актиномицеты *Microspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces saccharii* (viridis, candidus). Благоприятные условия для их существования — тепло (25–30 градусов Цельсия) и повышенная влажность. Типичные источники — почва, заплесневелое сено, силос, компост, системы кондиционирования и ультразвуковые увлажнители воздуха, системы вентиляции. Другие бактерии, антигены которых обладают алергизирующими свойствами: *Lichtheimia corymbifera*, *Acinetobacter*, *Ochrobactrum*, *Streptomyces albus*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacillus subtilis* enzymes, *Mycobacterium avium* complex, другие нетуберкулезные микобактерии.

2. *Грибковые.* Основные источники грибов — заплесневелые части растений, сырная плесень, старые постройки из дерева, сырые и плохо проветриваемые помещения. Этиологический фактор легкого сыродела — *Penicillium roqueforti*, легкого изготавливающих солод — *Aspergillus clavatus* и *Aspergillus fumigatus*, летнего типа альвеолита и легкого птицеведа — сезонный рост грибов *Trichosporon cutaneum*, субероза (альвеолита от контакта с пылью заплесневелой пробки) — *Penicillium glabrum*. Другие грибковые аллергены: *Penicillium verrucosum*, *Penicillium camemberti*, *Penicillium citreonigrum*, *Cryptostroma corticale*, *Botrytis cinerea*, *Mucor stolonifer*, *Rhodotorula*. Аллергизирующими свойствами обладают и различные съедобные культивируемые грибы.

3. *Растительные.* Контакт с этими аллергенами происходит при работе с различными видами растительного сырья. Этиологический фактор биссиноза — хлопковая пыль. Другие растительные источники аллергенов — орехи, бобовые (соя), солод, альгинаты (компоненты бурых водорослей), древесина, пыль эспарто.

4. *Аллергены животных и птиц, насекомых, ферменты.* Этиологические факторы «легкого птицеведа, голубеведа» — антигены пера и энзимы помета птиц, легкого фермера — шерсть, эпидермис, ферменты, содержащиеся в кормах, в частности фитазы, альвеолита мукомолов — аллерген долгоносика амбарного обыкновенного. Описаны случаи ПЭАА вследствие контакта с сывороткой крыс (у лаборантов). К этой группе антигенов относят фермент субтилизин, антигены раковин моллюсков, жемчужин, шелк, кармин.

5. *Низкомолекулярные соединения* — ангидриды, акрилат, триглицидилизоцианурат, лекарственные препараты (пенициллины, цефалоспорины), диметилфталат, стирен, толуендиизоцианат.

6. *Металлы аллергены.* К ним относят цинк, кобальт, цирконий, титан, олово, хром, молибден, марганец, никель.

Риск развития ПЭАА имеют рабочие предприятий сельского хозяйства, производства пищевых продуктов, металлургического производства, производства мебели, пластмасс, производство табачных изделий, производство текстильных изделий, одежды, изделий из кожи, обработка древесины, производство химических веществ и химических продуктов, строительства, производства лекарств, здравоохранения.

Как правило, аллергены попадают в респираторные отделы легких в составе мелкодисперсных пылей и жидкостных аэрозолей.

Аллергенный потенциал молекул увеличивается при наличии одновременного контакта с бактериальным липополисахаридом, пестицидами, если аллерген воздействовал во время вирусной инфекции.

Для развития заболевания имеет значение генетическая предрасположенность. Ассоциированы с ПЭАА гены главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II) — HLA-DR и DQ; промотор гена фактора некроза опухолей альфа, каталитическая субъединица PSMB8 иммунопротеасомы (участвует в деградации белков до пептидов для презентации вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС I)), ген транспортера, ассоциированного с процессингом антигена (TAP-1), промотор гена тканевого ингибитора (TIMP-3).

7.2. Патогенез

В основе развития ПЭАА лежат реакции гиперчувствительности III или IV типа по Джеллу-Кумбсу. Клиническая картина заболевания развивается при повторном контакте с аллергеном сенсибилизированного организма.

По характеру течения выделяют два варианта ПЭАА:

1) острый и подострый — развивается при интермиттирующей экспозиции высоких доз аллергена. Клинические проявления дебютируют остро в течение 2–9 часов после экспозиции. Наряду с респираторными симптомами выражены системные признаки воспаления. Возможно постепенное нарастание симптомов в течение дней или недель;

2) хронический — респираторные симптомы нарастают медленно в течение недель и месяцев.

Воспаление при остром и подостром ПЭАА — гиперчувствительность III типа, при хроническом — IV типа (клеточные реакции с формированием гранулем).

Патогенез ПЭАА начинается с сенсибилизации. Аллерген захватывает антигенпрезентирующая клетка (дендритная клетка), перерабатывает в ходе процессинга и представляет на своей мембране вме-

сте с молекулами главного комплекса гистосовместимости Т-хелперу. После контакта с аллергеном при развитии ПЭАА нулевой Т-хелпер (Th0) дифференцируется в Т-хелпер 1 типа (Th1), который начинает секретировать соответствующий комплекс цитокинов.

При остром/подостром ПЭАА взаимодействие Th1 и В-лимфоцитов приводит к секреции последними аллерген-специфических антител — иммуноглобулинов класса G (IgG) — преципитинов. При повторном попадании аллергена он связывается IgG. Комплекс антиген-антитело откладывается в области альвеолярно-капиллярной мембраны, что активирует систему комплемента по классическому пути с образованием анафилотоксинов C3a и C5a. Преципитация иммунных комплексов повреждает интерстиций и альвеолы. Иммунные комплексы частично фагоцитируются макрофагами, которые при этом активируются, выбрасывают хемокины, привлекающие нейтрофилы и лимфоциты. Таким образом, формируется воспалительный ответ. Основные эффекторные клетки — нейтрофилы и CD8+ лимфоциты, которые являются источником протеолитических ферментов, повреждающих ткань легких. При ПЭАА отношение CD4+/CD8+ меньше, чем при других интерстициальных болезнях легких. Одновременно наблюдают снижение активности Т-супрессоров (T-reg).

В основе хронического ПЭАА лежат клеточные реакции. Th-1 цитокины — интерферон гамма (IFN- γ), индуцированный интерфероном гамма белок 10 (IP-10), индуцируемый интерфероном гамма монокин (MIG), индуцируемый интерфероном гамма хемоаттрактант (I-TAC). Под влиянием данных хемокинов в легкие привлекаются CXCR3(+)/CD4(+) Т-клетки и клетки-эффекторы, несущие рецептор к CXCR3. Это CXCR3(+)/IFN- γ (+) тип 1 CD8(+) Т-клетки (Т-лимфоциты эффекторы), макрофаги, иногда эозинофилы. Эффекторные клетки формируют в интерстиции легких гранулемы и инфильтрат. Повреждение легочной ткани запускает систему репарации, выброс интерлейкина 17 и ростовых факторов (TGF β 1 и другие). Ростовые факторы привлекают и активируют фибробласты, ограничивают их апоптоз, способствуют эпителиально-мезенхимальной трансформации и образованию миофибробластов. В итоге происходит избыточный синтез грубоволокнистого коллагена, что формирует легочный фиброз.

Острое воспаление в интерстиции легких (отек, инфильтрация альвеолярно-капиллярной мембраны) и фиброз легких нарушают га-

зообмен. Фиброз (а в тяжелых случаях и острый процесс) уменьшает легочные объемы, нарушает эластичность (растяжимость) легких, в связи с чем нарушается вентиляционная функция по рестриктивному типу. При хроническом ПЭАА возможно прогрессирование ремоделирования легких и дыхательной недостаточности вплоть до летального исхода. На поздних стадиях в результате воспаления, фиброзирования стенок сосудов, эндотелиальной дисфункции при воспалении и гипоксемии развивается легочная гипертензия. Следствием легочной гипертензии будет перегрузка, гипертрофия и последующая недостаточность правых отделов сердца.

7.3. Клинические проявления

Основные синдромы при остром/подостром ПЭАА: системного воспаления, дыхательной недостаточности, рентгенологический синдром диффузной диссеминации, кашель, может быть вторичный бронхообструктивный синдром. При хроническом — синдром дыхательной недостаточности, кашель, рентгенологический синдром диффузной диссеминации. В обоих случаях прослеживаются синдромы экспозиции, элиминации, реэкспозиции.

Острый ПЭАА

Системное воспаление. Через 2-9 часов после экспозиции причинного аллергена остро появляется фебрильная лихорадка, озноб, общее плохое самочувствие, гипергидроз, артралгии, миалгии, цефалгии.

Острая дыхательная недостаточность. Одновременно с признаками воспаления составляет клинику острого ПЭАА. Проявляется инспираторной одышкой при физической нагрузке или в покое, ощущением стеснения в грудной клетке, тахипноэ. В тяжелых случаях развивается десатурация, с акро- и центральным цианозом, заторможенностью.

Кашель при ПЭАА обычно сухой или с небольшим количеством светлой мокроты, может быть приступообразным.

Бронхообструктивный синдром. В случае присоединения вторичного бронхообструктивного синдрома одышка приобретает смешанный характер, могут быть приступы затрудненного дыхания. При аускультации выслушиваются сухие среднетональные хрипы.

В случае острого ПЭАА при аускультации могут определяться влажные мелкопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких.

При прекращении контакта с аллергеном проявления острого ПЭАА могут регрессировать спонтанно в период от 12 часов до нескольких дней.

Хронический ПЭАА

Хроническая дыхательная недостаточность. Основной синдром при хронической форме ПЭАА. Постепенно снижается переносимость физической нагрузки в связи с инспираторной одышкой. Беспокоит общая слабость, быстрая утомляемость. С течением времени появляются такие симптомы как уплощение ногтевых пластин, утолщение концевых фаланг пальцев кистей, акроцианоз.

Пневмосклероз. По мере развития легочного фиброза появляются сухие крепитирующие хрипы на вдохе (феномен «треска целлофана»).

При хроническом заболевании наблюдают длительный сухой кашель, редко малопродуктивный.

Хроническое течение ПЭАА может прерываться эпизодами обострений, когда симптоматика соответствует острому/подострому течению заболевания.

7.4. Диагностика

Диагноз ПЭАА основан на всестороннем анализе этиологических факторов, клинических проявлений, лабораторных и инструментальных данных.

Рентгенография грудной клетки. Выявляемые изменения достаточно неспецифичны — усиление легочного рисунка по интерстициальному типу, мелкоузловая диссеминация. При остром ПЭАА слияние очаговых теней может формировать участки инфильтрации. Иногда рентгенография грудной клетки изменений не выявляет.

Компьютерная томография (рис. 10). При остром ПЭАА, активности воспаления при хроническом ПЭАА определяется симптом матового стекла — небольшое повышение плотности легочной ткани, которое не нарушает визуализацию сосудов и бронхов. Следует отметить, что симптом матового стекла также неспецифичен и встречается при других формах альвеолитов. Могут определяться

милиарные тени в центре долек, неравномерность (мозаичность) воздушности легочной ткани на выдохе.

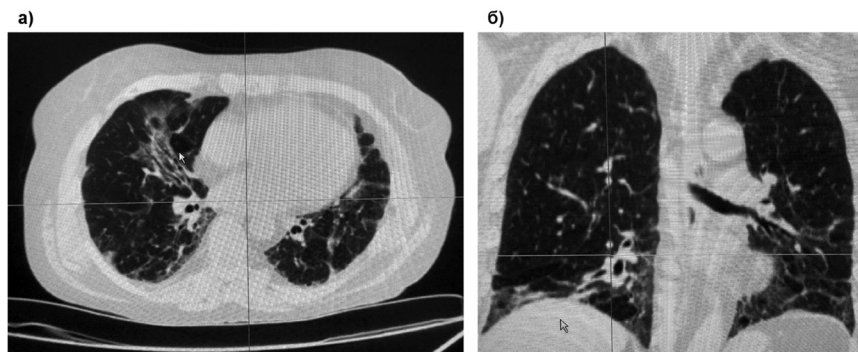


Рис. 10. КТ грудной клетки больной профессиональным хроническим экзогенным аллергическим альвеолитом:

а — аксиальная проекция; б — фронтальная проекция. Легочный фиброз (неспецифическая интерстициальная пневмония) и участки «матового стекла»

При хроническом ПЭАА КТ-паттерн соответствует обычной интерстициальной пневмонии или неспецифической интерстициальной пневмонии. Фиброз в верхних долях и центрилобулярные очаги, мозаичность воздушности легочной ткани за счет воздушных ловушек на выдохе отличают ПЭАА от идиопатического легочного фиброза. Поля фиброза локализованы преимущественно субплеврально, пери бронхально или периваскулярно. В далеко продвинутой стадии болезни появляются тонкостенные воздушные полости, тракционные бронхоэктазы, которые вместе с выраженным фиброзом интерстиция составляют картину «сотового легкого». Также на поздних стадиях возможно формирование вторичной эмфиземы.

Не исключена внутригрудная лимфаденопатия.

Спирография. Для ПЭАА характерны рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких. На ранних стадиях спирографические показатели могут быть не нарушены. При наличии вторичной бронхообструкции регистрируются смешанные нарушения функции внешнего дыхания.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха обычно существенно снижена, как и при других интерстициальных болезнях легких. Снижение DL_{CO} связано

с инфильтрацией и фиброзированием альвеолярно-капиллярной мембраны, что приводит к нарушению газообмена.

Пульсоксиметрия и исследование газового состава крови выполняют для диагностики оценки тяжести дыхательной недостаточности.

Фибробронхоскопия. Выполняется для оценки состояния слизистой бронхов и забора лаважной жидкости на цитологическое исследование. В бронхоцитогамме повышен общий цитоз, преобладают лимфоциты (60–80 %), $CD4/CD8 < 1$. При остром ПЭАА возможно увеличение доли нейтрофилов $> 3\%$. Отсутствие лимфоцитоза в лаважной жидкости возможно в течение первых 48 часов после интенсивного воздействия аллергена.

Необходимо бактериоскопическое (на наличие кислотоустойчивых микобактерий) и бактериологическое исследование лаважной жидкости.

Биопсия легкого. Выполняется при несоответствии клинической и КТ картины, нечетких КТ данных, обычно при хроническом ПЭАА. Преимущество имеют методики трансбронхиальной щипцовой, трансбронхиальной криобиопсии, видеоторакоскопической биопсии. Морфологические признаки острого/подострого ПЭАА включают интерстициальный бронхиолоцентрический пневмонит (интерстициальный отек, мононуклеарная инфильтрация межалвеолярных перегородок) и несформированные свободно расположенные мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы без некрозов. Хронический ПЭАА представлен обычной интерстициальной пневмонией или неспецифической интерстициальной пневмонией. На этом фоне видны очаги перибронхиального фиброза; скопления фибробластов в зонах фиброза, внутри и внеклеточные отложения кальция и железа в виде телец Шаумана. Можно увидеть «мостовидные» фиброзные тяжи из центра дольки к другой бронхиоле, междольковой перегородке или плевре (не характерно для идиопатического легочного фиброза). Уменьшается площадь капиллярного русла. Морфологическим отличием ПЭАА от идиопатической патологии являются расположенные центрилобулярно мононуклеарные (макрофагально-лимфоцитарные) гранулемы. Характерна мозаичность гистологической картины, когда в разных участках легких одновременно наблюдают разные этапы морфогенеза, от неспецифического воспаления до фиброзирования. Посте-

пенно формируется картина «сотового легкого» — фиброз, тонкостенные воздушные полости, тракционные бронхиоло- и бронхоэктазы. На этапе «сотового легкого» теряется специфичность гистологической картины ПЭАА и дифференциальный диагноз с другими интерстициальными болезнями легких становится крайне затруднен.

В общем анализе крови при остром/подостром ПЭАА определяют лейкоцитоз, сдвиг влево лейкоцитарной формулы, повышение СОЭ (системные признаки воспаления). Эозинофилия нехарактерна, но может присутствовать, если этиологическим фактором ПЭАА были аспергиллы. При хроническом вероятнее всего нормальные показатели гемограммы.

Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ПЭАА: развитие легочного фиброза, подтвержденного при компьютерной томографии или морфологически, феномен «треска целлофана» снижение ФЖЕЛ > 10 % от исходного уровня или $DL_{CO} > 15\%$ от исходного в течение первых 6–12 месяцев после установления диагноза, возраст, время экспозиции и доза аллергена.

7.5. Экспертиза связи экзогенного аллергического альвеолита с профессией

Экспертиза проводится при наличии достаточных оснований для установления диагноза экзогенного аллергического альвеолита. Исходно требуется документальное подтверждение работы в условиях воздействия аллергенов, неорганических токсико-аллергенных аэрозолей (в том числе металлов аллергенов), аэрозолей сложного состава, органической пыли (в том числе растительной, с указанием источника этой пыли), биологического фактора. Подтверждающие документы — санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, составленная специалистами Роспотребнадзора, копия трудовой книжки. Для диагноза ПЭАА необходим только факт контакта с этиологическим фактором в связи с выполнением профессиональных обязанностей, концентрация фактора в воздухе рабочей зоны и стаж могут быть любыми. Но необходимы данные предварительного медицинского осмотра, подтверждающие отсутствие заболевания на момент начала работы.

Анализ истории заболевания выявляет синдромы экспозиции, элиминации, реэкспозиции — появление или усиление симптомов заболевания после контакта с причинным аллергеном и уменьшение при прекращении экспозиции.

Аллергологическая диагностика

Сенсибилизация к определенному производственному аллергену может быть доказана выявлением специфических IgG (преципитинов). Для этого используют качественные (иммуноэлектрофорез) и количественные (твёрдофазный иммуноферментный анализ, ImmunoCAP) методы. Снижение концентрации специфических IgG после прекращения контакта с аллергеном (в период отпуска, временной нетрудоспособности) дополнительно подтверждает профессиональную этиологию. Отсутствие преципитирующих антител в сыворотке крови больных не является основанием для исключения профессионального заболевания в связи с возможностью ложноотрицательного результата.

При хроническом ПЭАА для установления причинного аллергена можно использовать реакцию бласттрансформации лимфоцитов, тест пролиферации лимфоцитов.

Для аллергодиагностики используют коммерчески доступные тест системы или проводят забор материала, содержащего предполагаемый аллерген, на рабочем месте. Методика биотинилирования и связывания со стрептовидином с использованием оборудования Immuno-CAP представляет возможность создания новых антигенов для тестирования IgG.

Ингаляционный провокационный тест

Показания и противопоказания, меры безопасности и условия проведения теста соответствуют таковым при бронхиальной астме. Разновидностью провокационного теста является проба с возвращением на рабочее место.

Больного обследуют до и после тестового воздействия. В случае исследования в производственных условиях — до начала работы, при изменении самочувствия и в конце рабочего дня. Оценивают частоту дыхания, температуру тела, аускультативную картину, спирометрические показатели, DL_{CO} , рентгенографию грудной клетки,

компьютерную томографию, общий анализ крови, С-реактивный белок сыворотки.

После провокационного теста больного наблюдают не менее 24 часов (время ожидаемой реакции).

Результат теста положительный при наличии двух и более из следующих критериев:

- нарастание изменений в легких при рентгенографии или компьютерной томографии высокого разрешения;
- увеличение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($P[A-a]O_2$) более чем на 10 мм рт. ст. и/или уменьшение DL_{CO} более чем на 20%. Альвеолярно-артериальная разница по кислороду — это разность парциального давления кислорода в альвеолах и артериальной крови;
- снижение ФЖЕЛ более чем на 15 %;
- увеличение количества лейкоцитов в периферической крови более чем на 30 %;
- увеличение концентрации С-реактивного белка в сыворотке более 10 мг/л;
- увеличение температуры тела более чем на 1,0 °С и/или развитие системных проявлений (озноб и т. д.);
- развитие респираторных симптомов (кашель и одышка).

Как и в случае бронхиальной астмы, ингаляционный провокационный тест должен проводиться в специализированном центре.

Тест с элиминацией антигена

Улучшение состояния больного после прекращения контакта с аллергеном также подтверждает профессиональный генез альвеолита.

Больного обследуют в рабочий день и через 2 недели отсутствия на рабочем месте.

Результат теста положительный при наличии двух и более критериев из следующих:

- увеличение ФЖЕЛ более чем на 3 %;
- снижение белка KL-6 в сыворотке крови более чем на 13 %;
- снижение количества лейкоцитов в периферической крови более чем на 3 %.

Тест с элиминацией аллергена в сравнении со специфическим ингаляционным провокационным тестом безопасен, но менее чувствителен и специфичен.

7.6. Структура диагноза

Экзогенный аллергический альвеолит (или гиперчувствительный пневмонит, в зависимости от того, какая формулировка используется в Приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н применительно к конкретному этиологическому фактору), острый или хронический, сенсibilизация к (перечислить этиологические факторы), в случае обострения хронического ПЭАА указать этот факт, осложнения.

7.7. Экспертиза профпригодности

Согласно приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018) больным с экзогенным аллергическим альвеолитом противопоказана работа в контакте с веществами сенсibilизирующего действия, промышленными аэрозолями (кремнийсодержащей пылью, асбестом, парами металлов, большинством токсичных химических веществ), биологическим фактором.

7.8. Профилактика

Увеличение дозы и частоты воздействия аллергена увеличивает вероятность развития ПЭАА. Первичная профилактика направлена на прекращение или уменьшение воздействия на работающих соответствующих аллергенов. Это мониторинг запыленности и микробной нагрузки окружающей среды, устройство вентиляции, совершенствование технологических процессов в направлении автоматизации и изоляции вредных веществ от рабочего. При работе в условиях контакта этиологическим фактором должны использоваться средства индивидуальной защиты (респираторы, спецодежда).

Во время предварительных и периодических медицинских осмотров проводится оценка состояния здоровья работающих и риск профессиональных заболеваний. К работе в условиях контакта с аллергенами не допускаются больные с аллергическими заболеваниями различных органов и систем. Своевременная диагностика ПЭАА и прекращение воздействия этиологического фактора способствуют регрессирующему или доброкачественному течению процесса.

7.9. Лечение

Большинство случаев острого ПЭАА регрессируют без лечения при элиминации причинного аллергена. При хроническом ПЭАА полное исключение контакта с этиологическим фактором наиболее эффективное мероприятие для улучшения исходов заболевания. Исследование показало, что в случаях, когда было прекращено воздействие аллергена, медиана выживаемости больных экзогенным аллергическим альвеолитом составила 18,2 года, если контакт продолжался — 9,3 года (т. е. в 2 раза меньше).

Большим ПЭАА показана легочная реабилитация — достаточная физическая активность, дыхательная гимнастика, санаторно-курортное лечение.

Медикаментозная терапия применяется при тяжелом или затянувшемся течении острого ПЭАА, обострении или быстром прогрессировании хронического ПЭАА. Применяют системные глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие противовоспалительным, иммуносупрессивным и антиаллергическим действием.

Преднизолон назначают в дозе 0,5–1 мг/кг. Через 1–2 месяца, после достижения эффекта, дозу постепенно снижают до отмены. При медленной динамике симптомов терапия может быть продолжена до 3–6 месяцев. Редко требуется поддерживающее лечение, оптимальная доза преднизолона в таких случаях 10 мг/сут.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид, беклометазон) позволяют снизить дозу системных ГКС, уменьшить срок наступления ремиссии. Возможно применение ИГКС в качестве поддерживающей терапии.

Другие иммуносупрессанты, антифиброзные препараты недостаточно исследованы при ПЭАА и пока не включены в Федеральные клинические рекомендации.

Азатиоприн — алкилирующий цитостатик и мофетила микофенолат — иммуносупрессант, подавляющий пролиферацию Т и В лимфоцитов за счет селективного подавления фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы, обладают стероид-сберегающим эффектом при ПЭАА. В пилотных клинических исследованиях показана эффективность моноклональных антител к CD20 ритуксимаба при прогрессирующем экзогенном аллергическом альвеолите. Однако эффективность и безопасность такой терапии требует проведения крупных рандомизированных клинических исследований.

Заявлено начало клинических исследований антифиброзных препаратов нинтеданиба и пирфенидона при хроническом ПЭАА. Возможно, в ближайшее время возможности терапии будут существенно расширены.

Симптоматическая терапия. Проводят мониторинг и коррекцию острой и хронической дыхательной недостаточности. Показания к длительной кислородотерапии у больных с далеко продвинутыми стадиями хронического ПЭАА такие же, как при пневмокониозах. При вторичном бронхоспазме назначают бронхолитики: β_2 агонисты или антихолинергические препараты.

Критерий излеченности от ЭАА — стабилизация клинических и рентгенологических проявлений на протяжении 3 мес после прекращения лечения.

Больные подлежат диспансерному наблюдению терапевтом, пульмонологом, профпатологом.

История болезни	Комментарии
1	2
<p>Больная А., 53 года. Профессия: инженер-технолог. Место работы: предприятие по производству мебели. Стаж 20 лет. Неблагоприятные производственные факторы: химические вещества 3–4 класса опасности, аллергены — формальдегид, клеи, органические растворители, превышение ПДК в 1,1–1,5 раза, полимеры; древесная стружка. Класс условий труда 3.2 — вредный 2 степени. Не курит. Предварительный и периодические медицинские осмотры проходила, к работе допускалась</p>	<p>Класс условий труда больной обуславливает риск развития профессиональных заболеваний. Исходя из представленной санитарно-гигиенической характеристики условий труда, имеется вероятность аллергических заболеваний, пылевой патологии: атрофических заболеваний ЛОР органов, хронического токсико-пылевого бронхита, ХОБЛ, хронической интоксикации. Формальдегид является канцерогеном. Основной неблагоприятный фактор — химический</p>
<p>Самостоятельно обратилась на консультацию в клинику профессиональной патологии. Жалобы на сухой, периодически приступообразный кашель, одышку с затруднением вдоха при физической нагрузке, повышение температуры тела до 38 градусов с ознобом, ощущение заложенности в грудной клетке. Анамнез заболевания. Ухудшение состояния заметила 2,5 месяца назад,</p>	<p>Основные диагностически значимые синдромы — острой дыхательной недостаточности (одышка, десатурация), рентгенологический синдром диффузной диссеминации с линейными затенениями и системного воспаления. Обращают на себя вни-</p>

1	2
<p>в день выхода на работу после отпуска, на рабочем месте — появилось ощущение затруднения дыхания, одышка при нагрузке, кашель, лихорадка. Вечером чувствовала себя немного лучше, но на следующий день по возвращении на работу отметила усиление затруднения дыхания. Вызвала скорую помощь, была госпитализирована в отделение неотложной терапии по месту жительства. Известны данные проведенного обследования: при рентгенографии грудной клетки — диффузное усиление легочного рисунка. В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, в биохимическом анализе крови повышение СРБ до 12 пг/мл при норме до 6 пг/мл. Выставлен диагноз — «пневмония клинически», проведено 4 курса антибактериальной терапии за 2 месяца. Динамика состояния за это время отрицательная — нарастает инспираторная одышка, акроцианоз. Сохраняются лихорадка, ознобы, общее плохое самочувствие, кашель. Похудела на 10 кг. Установленных хронических заболеваний нет. При физикальном осмотре выявлены следующие симптомы: при осмотре — акроцианоз, гипергидроз кожи; частота дыхательных движений 20 в минуту; температура тела 38 °С; при аускультации легких дыхание везикулярное, выслушиваются умеренное количество влажных хрипов, распределены равномерно над всей поверхностью грудной клетки, единичные сухие среднетональные хрипы.</p> <p>Вес 51 кг</p>	<p>мание острое начало заболевания во время нахождения на рабочем месте, улучшение вне работы и повторное ухудшение при возвращении на работу — т. е. синдромы экспозиции, элиминации, реэкспозиции.</p> <p>Присутствует, но не превалирует в клинической картине бронхообструктивный синдром.</p> <p>Неэффективность нескольких курсов антибактериальной терапии. Следует отметить, что согласно определению пневмония — это инфекционное поражение респираторных отделов легких с инфильтрацией, подтвержденной рентгенологически. То есть термин «пневмония клинически» в принципе недопустим. Кроме того, диагнозу пневмония противоречил характер кашля — сухой, без мокроты. У больной отсутствовали признаки бактериального воспаления</p>
<p>Результаты обследования в центре профпатологии.</p> <p>Рентгенография грудной клетки — равномерное снижение прозрачности легочной ткани по сетчатому типу, больше в верхних отделах.</p> <p>Компьютерная томография высокого разрешения: симптом «матового стекла» билатерально, умеренно выраженный диффузный фиброз.</p>	<p>Повторная рентгенография грудной клетки и компьютерная томография высокого разрешения в центре профпатологии выявили признаки альвеолита. При спирографии — рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции, что соответствует интерстициальным болезням легких. Значительно снижена диффузионная способность легких, что также свидетельствует о поражении интерстиция.</p>

1				2
Результаты спирографии				<p>В цитограмме бронхоальвеолярного лаважа преобладают лимфоциты, CD4/CD8 менее 1, что характерно для экзогенного аллергического альвеолита.</p> <p>Десатурация и показатели газового состава крови соответствуют дыхательной недостаточности I степени (табл. 4). Дистанция теста шестиминутной ходьбы снижена.</p> <p>Морфологические данные доказывают наличие острого экзогенного аллергического альвеолита.</p> <p>Выявлена сенсибилизация к антигенам древесины</p>
	Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение	
ОФВ1, л (%)	2,15 (74)	2,20 (76)	0,05 (2,3)	
ФЖЕЛ, л (%)	2,01 (63)	2,14 (67)	0,13 (6,5)	
ОФВ1/ФЖЕЛ	1,07	1,03		
<p>SpO₂ 92 %, PaO₂ 81 мм рт. ст., DL_{со} 42 %, дистанция теста шестиминутной ходьбы 250 м.</p> <p>Фибробронхоскопия — значительных изменений слизистой бронхов не выявлено.</p> <p>Цитологическое исследование лаважной жидкости: повышен общий цитоз, лимфоцитов 81 %, нейтрофилы 3 %, альвеолярные макрофаги 15 %, эпителий 1 %.</p> <p>CD4/CD8 0,8.</p> <p>Выполнена биопсия легких.</p> <p>Гистологическое исследование легочных биоптатов: мононуклеарная лимфомакрофагальная инфильтрация, отек межальвеолярных перегородок, редкие несформированные перибронхиальные гранулемы.</p> <p>Выявлены IgG4 к антигенам древесины</p>				
<p>Клинический диагноз: экзогенный аллергический альвеолит, острое течение, сенсибилизация к формальдегиду, ОДН I. Заболевание профессиональное</p>				<p>Заболевание признано профессиональным на основании: контакта с аллергенами древесины в связи с выполнением функциональных обязанностей (по данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда).</p> <p>Отсутствия заболевания до работы.</p> <p>Синдромов экспозиции, элиминации, реэкспозиции.</p> <p>Доказанной выявлением специфических IgG (преципитинов) сенсибилизации к профессиональному аллергену</p>

1	2
<p>Дифференциальный диагноз включает другие интерстициальные болезни легких, протекающие с острым дебютом и синдромом системного воспаления. Это может быть острое течение идиопатического легочного фиброза или пневмонит при аутоиммунных заболеваниях. Идиопатический легочный фиброз исключен, так как присутствует этиологический фактор (доказанная сенсibilизация, совпадение по времени контакта с аллергеном и дебюта, а в дальнейшем ухудшения заболевания), кроме того, данные КТ и гистологического исследования соответствуют экзогенному аллергическому альвеолиту. При диффузных болезнях соединительной ткани должна быть полисиндромная картина, соответствующая диагностическим критериям, чего у данной больной не наблюдаем.</p>	
<p>Рекомендовано: Рациональное трудоустройство. Противопоказана работа в условиях воздействия веществ сенсibilизирующего действия. Избегать контакта с аллергенами древесины в бытовой обстановке. Легочная реабилитация. Преднизолон, в таблетке 5 мг, суточная доза 1 мг/кг = 50 мг = 10 таблеток, наибольшая доза должна быть принята утром, приблизительная схема 8.00 6 таб., 11.00 4 таб. Для профилактики нежелательных лекарственных реакций преднизолона назначен Омепразол 20 мг 1 капсула 2 раза в день и кальция карбонат/холекальциферол 500 мг/800 ЕД по 1 таблетке 2 раза в день. Тиотропия бромид 18 мкг 1 ингаляционная доза утром</p>	<p>Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018)</p> <p>Стандарт лечения тяжелых форм острого ПЭАА — системные ГКС.</p> <p>При сатурации кислорода более 90 % респираторная поддержка не требуется. Симптоматическая терапия — бронхолитик в связи с вторичным бронхообструктивным синдромом</p>
<p>Динамика через 4 недели. Нормализация температуры тела со 2-х суток приема преднизолона. Одышку не ощущает, кашель редкий. При осмотре: температура тела 36,6 °С, кожные покровы обычной окраски и влажности. Частота дыхательных движений 15 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Рентгенография грудной клетки изменений не выявила. Компьютерная томография высокого разрешения — умеренный диффузный фиброз, участков «матового стекла» нет.</p>	<p>В динамике: регрессировали клинические, лабораторные, рентгенологические признаки активности воспалительного процесса в легких, не нарушен газовый состав крови, улучшились показатели вентиляционной функции легких, увеличилось DL_{CO}. Уменьшилось количество специфических антител. Терапия преднизолоном эффективна.</p>

1				2
Результаты спирографии				
	Исходно	Через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола	Изменение	
ОФВ1, л (%)	2,55 (88)	2,64 (91)	0,09 (3,5)	
ФЖЕЛ, л (%)	2,75 (86)	2,78 (87)	0,03 (1,1)	
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,93	0,95		
<p>SpO₂ 98 %, PaO₂ 87 мм рт. ст., DL_{CO} 70 %, дистанция теста шестиминутной ходьбы 406 м.</p> <p>Титр IgG4 к антигенам древесины в 5 раз меньше исходного.</p> <p>Рекомендации по лечению: Дозу преднизолона снижать по 1 таблетке в неделю до отмены, терапию сопровождения продолжить на время приема преднизолона. Легочная реабилитация. Диспансерное наблюдение терапевтом, пульмонологом, профпатологом</p>				Купирование аллергического воспаления позволяет отменить ГКС и симптоматическую терапию

Глава 8. Профессиональные злокачественные новообразования легких

8.1. Этиология

Роль профессиональных агентов в структуре факторов, участвующих в канцерогенезе, составляет всего 4–8 %. Главным фактором риска развития злокачественных новообразований легких является экспозиция работников канцерогенами. На основании данных профессионального анамнеза и расчетов уровней воздействия 44 канцерогенов получены сведения об основных локализациях рака, среди которых основными являются злокачественная мезотелиома (в 80,5 % профессионального генеза) и рак легкого.

В странах Европы производственно обусловленный рак легкого является причиной смерти 128–152 тыс. человек ежегодно в возрасте до 60 лет. В условиях высокого производственного канцерогенного риска частота случаев рака легкого составляет 948 на 10 тыс. работающих (от 8,9 до 12,5 %).

В Российской Федерации в 2014 г. зарегистрировано всего 498 случаев рака, признанного профессиональным (менее 0,3 % от минимально ожидаемого числа случаев), что связано с особенностями системы регистрации и недооценкой реального уровня профессиональных заболеваний. По данным Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2006–2018 гг.» вклад злокачественных новообразований в структуру профессиональной патологии в России в период с 2002 по 2018 гг. стабильно составляет от 0,4 % до 0,6 %.

К причинам низкой выявляемости профессиональных злокачественных новообразований (ЗНО) относятся длительный латентный период развития злокачественных опухолей, неадекватная оценка в генезе ЗНО роли профессиональных факторов и недостаточный учет особенностей профессионального маршрута, а также отсутствие адекватной системы критериев принятия решения о профессиональном характере этих заболеваний.

Биологические, эпидемиологические и токсикологические исследования рака отражены в монографиях Международного агент-

ства по изучению рака (МАИР), включают систематические обзоры, основные характеристики канцерогенов, их концентрации и риски.

Классификация канцерогенов:

- 1 группа — канцерогены химической природы;
- 2 группа — канцерогены физической природы;
- 3 группа — канцерогены биологической природы.

1 группа. Химические вещества и группы химических веществ по степени канцерогенной опасности для человека по классификации МАИР разделены на две группы:

Группа I — вещества с доказанной канцерогенностью для человека. К ним относятся: 4-аминобифенил, асбест, бензол, бензидин, бериллий, дихлорметилловый эфир, кадмий, хром, никель и их компоненты, угольная смола, этиленоксид, минеральные масла, древесная пыль и др. Эти вещества применяют в резиновом и деревообрабатывающем производстве, в производстве стекла, металлов, пестицидов, изоляционных и фильтрующих материалов, текстиля, растворителей, топлива, красок, лабораторных реактивов, строительных и смазочных материалов и других.

Группа II — вещества с вероятной канцерогенностью для человека. Это дериваты алифатических углеводородов — оксипроизводные (в основном, эпоксиды) и галогенизированные углеводороды. При введении их животным возникают опухоли на месте первичного контакта и в отдаленных органах. Группа II делится на 2 подгруппы: *IIA*, для которой эта вероятность высока, и *IIB*, для которой степень вероятности невысока.

К группе *IIA* относятся 20 производственных химических агентов, в том числе, акрилнитрил, красители на основе бензидина, 1,3-бутадиен, креозот, диэтил- и диметилсульфат, формальдегид, кристаллический кремний, стиреноксид, три- и тетрачлорэтилен, винилбромид и винилхлорид, а также связанные с их использованием производства.

В подгруппу *IIB* входят амитрол, аурамин (технической чистоты), бензотрихлорид, кадмий и его соединения, четыреххлористый углерод, хлороформ, хлорфенолы (производственная экспозиция), 4,4'-дихлордифенилтрихлорметилметан, 3,3'-дихлорбензидин; 3,3'-диметоксibenзидин (ортодианизидин), диметилкарбамоилхлорид, 1,4-диоксан, прямой черный 38 (технической чистоты), прямой си-

ний 6 (технической чистоты), прямой коричневый 95 (технической чистоты), эпихлоргидрин, дибромэтан, этиленоксид, этилентиомочевина, формальдегид (газ), гидразин, гербициды, производные феноксипропановой кислоты (производственная экспозиция), полихлорированные бифенилы, тетрахлордифенил-п-диоксин-2,4,6-трихлорфенол.

2 группа. Основными канцерогенными факторами физической природы являются ионизирующие излучения и ультрафиолетовые лучи. Ионизирующее излучение приводит к возникновению практически всех форм злокачественных опухолей, при этом канцерогенность α -лучей значительно выше, чем γ -лучей. При действии проникающих ионизирующих излучений (мягких рентгеновых лучей, α - и β -частиц) опухоли развиваются на месте первичного и наиболее длительного контакта ткани с радиацией.

3 группа. Биологические канцерогенные производственные факторы включают некоторые вирусы, возбудители инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, микотоксины (особенно афлатоксины).

Из 50 доказанных для человека канцерогенных веществ 27 имеют прямое отношение к производственной и профессиональной деятельности; 18 — лекарственные препараты, которые для определенных профессиональных групп могут выступать в роли производственных канцерогенов.

Канцерогенный эффект производственного агента зависит от дозы, времени его действия и чувствительности органа-мишени.

Согласно монографий МАИР, канцерогенными факторами для формирования рака легкого являются: бис (хлорметил) эфир; хлорметилметилэфир (технический сорт); хрома (VI) соединения; производство кокса; плутоний; производство алюминия; мышьяк и его неорганические соединения; асбест; бериллий и его соединения; кадмий и соединения кадмия; газификация угля; каменноугольный пек; выхлопные газы, дизель; винилхлорид, формальдегид, добыча гематита (под землей); производство железа и стали; соединения никеля; покрасочные работы; радон-222 и продукты его распада; уран; алюминий; промышленное производство резины; диоксид кремния пыли, кристаллический; сажа; сернистый иприт; рентгеновское и гамма-излучение; обслуживание больничного процесса, связанное с профессиональным облучением.

Одним из наиболее опасных для человека неорганических соединений является *асбест* (группа I), имеющий широкое применение в строительной промышленности, судостроении, изготовлении жаропрочных материалов. Асбест обладает иницирующим и промотирующим действием, способствующим увеличению пула мутировавших клеток. Длительный производственный контакт с соединениями асбеста определяет повышенную заболеваемость работников злокачественной мезотелиомой плевры и раком легких. Вероятность рака легких значительно возрастает при наличии симптомов асбестоза и курении — в 5 раз чаще у лиц, имеющих асбестоз, и в 50 раз чаще у курящих с пневмокониозом вследствие контакта с асбестом.

Доказано увеличение частоты рака легких у рабочих заводов по производству *мышьяка*, *бериллия* и его соединений (группа IIА); при производственном воздействии *кадмия* (в основном в виде окиси кадмия) в металлургической и аккумуляторной промышленности; при контакте с *бис* (*хлорметиловым*) *эфиром*; в производствах, применявших соединения 6-валентного *хрома* (при производстве феррохромовых сплавов, хромировании металлов, изготовлении хромовых пигментов); при синтезе *эпихлоргидрина*; *серного иприта*; при производстве *изопропилового спирта*, *никеля* (металлический никель, сульфид никеля, окись никеля, включенных в группу IIА).

Канцерогенным эффектом обладают полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), типичным представителем которых является *бенз(а)пирен*. Для них характерна индукция опухолей на месте аппликации (например, опухоли органов дыхания при интратрахеальном введении). *Саж*и, *смолы* и *минеральные масла*, содержащие ПАУ, образуются при высокотемпературной переработке угля, нефти, сланцев и их использовании в коксохимических, нефтеперерабатывающих, брикетных, сажевых, пекококсовых и других производствах, а также в алюминиевой промышленности, на газогенераторных заводах, в лесохимическом производстве, машиностроительной промышленности (при использовании охлаждающих минеральных масел), в пищевой промышленности (при копчении дымом, высокотемпературной переработке пищевых продуктов), при работе двигателей внутреннего

сгорания. У работников соответствующих отраслей промышленности и транспорта отмечают учащение рака легких. Вероятной причиной канцерогенного действия на человека сажи, смол и минеральных масел считается содержание в них канцерогенных ПАУ, из которых наиболее часто обнаруживают бенз(а)пирен (группа IIА).

Список химических канцерогенов, соответствующих группе 1 по классификации МАИР, представлен в табл. 13, группе 2А — в табл. 14.

Таблица 13

**Канцерогенные химикаты и их соединения,
относящиеся к профессиональной деятельности человека
(исключая пестициды и лекарства), способствующие развитию рака легкого.
Группа 1 — химические канцерогены для людей***

Канцерогены**	Основная область применения
Мышьяк и его соединения (7440-38-2)***	Производство стекла, металлов, пестицидов
Асбест (1332-21-4)	Производство изоляционных и фильтрующих материалов, текстиля
Бериллий (7440-41-7) и его соединения	Аэрокосмическая и металлургическая промышленность
Дихлорметил (542- 8811)	Производство химического промежуточного субпродукта
Технический хлорметилметилэфир (107-30-2)	Производство химического промежуточного субпродукта
Кадмий (7440-43-9) и его компоненты	Производство красок
Компоненты хрома (VI)	Гальванопокрытие, красящее производство
Угольная смола (65996-93-2)	Производство строительных материалов, электродов
Угольная смола (8007-45-2)	Производство топлива
Иприт (серный иприт) (505-60-2)	Производство отравляющих веществ
Компоненты никеля	Металлургия, сплавы
Сажа	Производство красителей
Тальковые составные асбестоформных волокон	Производство бумаги красок
Винилхлорид (75-01-4)	Производство пластмасс, мономеров

Примечание. * Оценивается в монографиях МАИР, тома 1–63 (1972–1995) (исключая пестициды и лекарства). ** CAS — регистрационные номера приведены в скобках. *** Оценка приведена в целом, а не для отдельных химикатов внутри группы.

**Канцерогенные химикаты и их соединения, относящиеся к профессиональной деятельности человека, способствующие развитию рака легкого
Группа 2А — вероятные канцерогены для людей***

Канцерогены**	Основная промышленность применения
Акрилнитрил (107-13-1)	Производство пластмасс, резины, текстиля, мономеров
Кристаллический кремний (14808-60-7)	Горнодобывающая промышленность, производство стекла и бумаги

Примечание. * Оценивается в монографиях МАИР, тома 1–63 (1972–1995) (исключая пестициды и лекарства). ** CAS региональные номера приведены в скобках.

У шахтеров *урановых* рудников отмечен повышенный риск заболеваемости раком легкого, вызванный излучением радона и продуктов его распада. Избыточная частота рака легких выявлена среди горнорабочих железоуранового рудника, начавших трудиться в 1943–1961 гг., что составило 3,3 случая на 10^6 степени человеко-год. Интенсивный показатель частоты смертности горнорабочих урановых шахт от рака легких в различных возрастных группах был в 3,2 раза выше, чем у прочих работников. У 25,5 % шахтеров Уч-Кудукского осадочного месторождения урановой руды, работавших в 1965–2003 гг. (стаж от 1,5 до 26 лет), также выявлен рак легких, при этом содержание в легких накопленной пыли урановой руды составило 200–300 гр.

Повышенный канцерогенный риск обнаружен при длительном профессиональном радиационном воздействии персонала в производственном объединении «Маяк», экспонированного *плутонием* (Pu), где были повышены дозы внешнего γ - и внутреннего α -облучения. Избыточный относительный риск для внешнего γ — воздействия составил 0,16 (95 % ДИ: 0,07–0,26) при отсутствии корректировок для воздействия Pu и 0,12 (95 % ДИ 0,03–0,21) при корректировке для дозы Pu .

Канцерогенные эффекты углеродных нанотрубок. Многостенные углеродные нанотрубки (УНТ), благодаря малому весу и размерам, проникают в дыхательные пути и могут вызывать канцерогенные эффекты, аналогичные действию асбестовых волокон, концентрируясь в плевре. Они способны накапливаться внутри клеток, вызывая повреждения ДНК, по-видимому, через генерацию ак-

тивных форм кислорода при помощи белка p53, в результате чего прекращается нормальное развитие клетки. В клетках, обработанных УНТ, через 4 часа выявляется повышенный уровень белков OGG1 и Rad 51, участвующих в исправлении дефектов ДНК. При дальнейшей инкубации эмбриональных стволовых клеток мыши с УНТ белок p53 ведет клетки к апоптозу. Углеродные нанотрубки вызывают воспалительный процесс в легких, образование гранулем, фиброз и злокачественное новообразование у грызунов, а также индуцируют *in vitro* маркеры ремоделирования и фиброза. При введении УНТ выявлены особенности экспрессии провоспалительных маркеров, продукции оксида азота, эпителиальной барьерной компетентности, клоногенная активность и генотоксичность, участвующая в опухолевой трансформации.

Отрасли промышленности, профессии и факторы окружающей среды, имеющие канцерогенную опасность для легких, представлены в табл. 15.

Отрасли промышленности, профессии и факторы окружающей среды, связанные с повышенной канцерогенностью относительно легких, для которых оценка риска окончательно не определена, отражены в табл. 16.

8.2. Патогенез

Основными факторами патогенеза рака легких являются повреждение ДНК, активация клеточных онкогенов и стимуляция факторами роста. Начальной фазой канцерогенеза является инициация — индукция генотипически измененных клеток. Следующая фаза — промоция, связанная с селекцией иницированных клеток и проявлением у них трансформированного фенотипа. Необходимым звеном этих этапов канцерогенеза считается клеточная пролиферация. Большинство канцерогенов обладает иницирующими свойствами. Условные канцерогены (четырёххлористый углерод, некоторые металлы, возможно — асбест) приводят к учащению опухолей, по-видимому, в результате стимуляции пролиферации клеток, иницированных эндогенными агентами. Метаболическая активация большинства канцерогенов происходит путем окисления с помощью микросомальных ферментов. Образующиеся канцерогенные мета-

болины взаимодействуют с ДНК, что может вести к возникновению мутаций и активации так называемых клеточных онкогенов, нарушению регуляции пролиферации и дифференцировки тканей, ведущей к раку. Важное место среди модифицирующих факторов занимает неспецифическое повреждение тканей, ведущее часто к стимуляции процесса (канцерогенный эффект).

Рак легкого — эпителиальная опухоль, исходящая из слизистой оболочки бронхов, бронхиальных желез или альвеол. Токсические воздействия могут приводить к накоплению в клетках генетических аномалий (активация доминантных онкогенов и инактивация рецессивных онкогенов в результате мутаций), что приводит к неконтролируемому неорганизованному росту с локальными или отдаленными от первичной опухоли изменениями.

При нарушении нормальной пролиферации и дифференцировки клеток развивается дисплазия, имеющая высокий риск неопластической трансформации. В таких участках клетки приобретают черты опухолевых, формируя клон. При прогрессировании указанных изменений и нарастании степени тяжести дисплазии поражению подвергается вся толщина слизистой, выстилающей поверхность бронхов или бронхиол, при этом клетки приобретают выраженные признаки злокачественности. Развивается *неинвазивный рак*, распространяющийся глубже базальной мембраны, на которой расположен эпителий. Такая опухоль не метастазирует и имеет относительно благоприятный прогноз, однако ее выявление крайне затруднено, в связи с чем эта форма считается лишь стадией в развитии *инвазивного рака*.

В основе механизма формирования плоскоклеточного рака лежат изменения эпителия бронхов — замещение железистой ткани бронхов фиброзной, цилиндрического эпителия плоским, появление очагов дисплазии, переходящих в злокачественную опухоль. По мере роста центрального рака легких происходит нарушение проходимости бронха, что приводит к его обтурации и ателектазам нижерасположенных отделов легкого. Мелкоклеточный рак относится к ЗНО диффузной нейроэндокринной системы, продуцирующей биологически активные вещества, дает гематогенные метастазы на ранней стадии.

Практически при всех видах рака легкого наблюдается инактивация супрессорных биохимических каскадов. В частности, нарушения

в работе сигнальных путей, ассоциированных с белками RB1 и p53, приводят к безостановочному делению клетки вследствие потери контроля над клеточным циклом. Инактивация p53 также сопровождается угнетением процессов программируемой клеточной гибели (апоптоза), что способствует возникновению новых онкоассоциированных мутаций. При раке легких часто обнаруживаются небольшие инtragenные мутации, которые в отличие от макромутаций (амплификаций и делеций локусов хромосом), могут приводить к образованию новых изоформ белков. При этом опухолевая клетка приобретает качественные молекулярные отличия от нормального эпителия.

Современные молекулярно-генетические методы исследования выявили новые механизмы канцерогенеза. Обнаружено несколько ключевых сигнальных каскадов, активация которых напрямую связана с пролиферацией, миграцией и метастазированием опухолевых клеток.

Для рака легких характерна аутокринная активация множественных сигнальных каскадов. В частности, наблюдается избыточность сигналов, посылаемых рецепторными тирозинкиназами. При многих морфологических вариантах рака легких отмечено повышение экспрессии эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR). Мелкоклеточный рак легкого часто демонстрирует аутокринную стимуляцию G-coupled receptors (рецепторов, ассоциированных с G-белками). Кроме того, рак легких может прогрессировать под действием паракринных механизмов. В частности, экспрессия перипухолевыми фибробластами фактора — hepatocyte growth factor сопровождается активацией тирозинкиназного рецептора MET, расположенного на мембране опухолевых клеток. От мембранных рецепторов сигнал передается по так называемому RAS/RAF/MEK/MAPK каскаду, активация которого может происходить и без вовлечения рецепторов. В случае мутации белка RAS (семейство генов и белки, кодирующие так называемые малые G-белки) теряют способность гидролизовать связанный с ними гуанозинтрифосфат в гуанозиндифосфат, что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции. В 85–90 % случаев экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR) обнаруживается при немелкоклеточном раке легких. Вследствие этого именно EGFR был первым рецептором, предложенным как мишень для противоопухолевой терапии.

**Отрасли промышленности и профессии,
представляющие канцерогенную опасность для легких**

Отрасли промышленности (Код SIC)	Профессия/производство	Установленный или причинный агент
1	2	3
Сельское хозяйство, лесоводство	Рабочие виноградников, использующие мышьяковые инсектициды	Мышьяковые соединения
Горное дело и каменные разработки (2)	Добыча мышьяка. Добыча железной руды. Добыча асбеста. Добыча урана. Добыча и дробление талька	Мышьяковые смеси. Продукты распада радона. Асбест. Продукты распада радона. Тальк, содержащий асбестоформные волокна
Химическая (35)	Производство 2 (хлорметил) эфира (ВСМЕ) и хлорметил-метилэфира (СММЕ) (рабочие и пользователи). Производство пигментов солей хромовой кислоты	ВСМЕ, СММЕ. Бензидин, 2-нафтиламин, 4-аминобифенил
Производство пестицидов и гербицидов (3512)	Производство и расфасовка мышьяковистых инсектицидов	Мышьяковая смесь
Производство асбеста (3699)	Производство изоляционных материалов (трубы, защитная обшивка, текстиль, ткани, маски, асбестоцементные продукты)	Асбест
Металлургия (37)	Алюминиевое производство. Плавка меди. Производство солей хромовой кислоты, хромовые разработки. Железо и выплавка стали. Очистка никеля. Травление. Производство и очистка кадмия, никель-кадмиевых батарей, кадмиевого сплава, гальванопокрытия, выплавка цинка, пайка и поливинилхлоридные смеси. Обработка и очистка бериллия, производство бериллий-содержащих продуктов	Полициклические ароматические углеводороды, деготь. Мышьяковые смеси. Соединения хрома. Не идентифицировано. Никелевые смеси. Пары неорганической кислоты, содержащие сернистую кислоту. Кадмий и его соединения. Бериллий и его соединения

1	2	3
Кораблестроение, моторостроение и производство железнодорожного оборудования (385)	Рабочие портов, доков, моторостроительных и железнодорожных производств	Асбест
Газовая промышленность (4)	Рабочие коксовых заводов. Газовые рабочие	Бензопирен. Продукты обжига угля
Строительство (5)	Изоляционщики. Кровельщики, асфальтовые рабочие	Асбест
Другое	Маляры (строительство, автомобильная промышленность и др.)	Не установлено

Таблица 16

Отрасли промышленности, профессии и факторы окружающей среды, связанные с повышенной канцерогенностью рака легкого, для которых оценка риска окончательно не определена

Отрасли промышленности (код SIC)	Профессия/производство	Установленный или возможный причинный агент
1	2	3
Сельское хозяйство, лесоводство и рыболовство (1)	Использование инсектицидов	Немышьяковые инсектициды
Горнодобывающее производство (2)	Добыча цинка и свинца	Продукты распада радона. Кристаллический кремний
Пищевая промышленность (3111)	Мясники	Вирусы, полициклические ароматические углеводороды
Кожевенное производство (323)	Дубильщики и обработчики	Хром
Полиграфия (342)	Рабочие ротогравюрных, переплетных, печатных и других производств	Масляные взвеси, растворители
Химиаты (35)	Производство винилиденхлорида. Изопропилалкольное производство (крепко-кислотный процесс). Производство полихлорпрена. Производство диметилсульфата. Производство пламегасителей и использование пластификаторов	Винилиденхлорид (смешение с акрилонитрилом). Не установлено Диметилсульфат. Эпихлоргидрин

1	2	3
Резиновое производство (355)	Различные профессии в резиновом производстве	Бензин, 4,4-метилен-дихлоранилин
Производство керамики, стекла и огнеупорного кирпича (36)	Производство керамических изделий. Стеклольные рабочие (производство художественного стекла и прессованных изделий)	Кристаллический кремний. Мышьяк и другие металлические оксиды, кремний, полициклический ароматический углеводород
Металлургия (37, 38)	Свинцовая плавка, производство и очистка кадмия, никель-кадмиевых батарей, кадмиевых красок, сплавов кадмия, гальванопокрытие, цинковая плавка, пайка твердым припоем и поливинилхлоридные смеси, выплавка железа и стали	Свинцовые смеси. Кадмий и его смеси. Кристаллический кремний
Моторостроение (3843, 3513)	Производство, распределение, ремонт	Полициклический ароматический углеводород, сварочные испарения, выхлопные газы
Транспорт (7)	Железнодорожники	Дизельные выхлопные газы
Другое	Работники прачечной и химчистки (9520)	Три- и тетрахлорэтилен и тетрахлорид углерода

8.3. Клинические проявления

При **центральной раке** общими симптомами заболевания являются слабость, утомляемость, снижение трудоспособности. Характер жалоб больного, время их проявлений и степень выраженности определяются исходной локализацией опухоли в одном из бронхов, формой ее роста и распространенностью процесса. Чем больше по диаметру пораженный бронх, особенно при эндобронхиальном росте опухоли, тем ярче начальные симптомы заболевания, тем тяжелее клиническое течение и количество осложнений, обусловленных стенозом бронха.

Наиболее постоянными жалобами у больных центральным раком легких являются кашель, кровохарканье, одышка, боли в грудной клетке, общая слабость. По мере нарастания бронхообструктивного синдрома кашель сопровождается выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Прекращение отхождения мокроты, появление лихорадки и ухудшение общего состояния больного свидетельствуют о полном нарушении проходимости бронха. Одышка обусловлена сдавлением крупных вен и артерий легкого, сосудов средостения, плевральным выпотом.

Для центрального рака легких характерны обтурационный пневмонит, частое рецидивирование и развитие ателектаза.

В поздних стадиях центрального рака легких появляются симптомы, свидетельствующие о его распространении за пределы пораженного легкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного или диафрагмального нервов, метастазировании в отдаленные лимфатические узлы и органы.

Периферический рак в течение длительного времени протекает без клинических симптомов, и его распознают довольно поздно. Первые симптомы заболевания появляются, когда опухоль начинает оказывать давление на рядом расположенные органы или прорастает их. Наиболее характерными симптомами периферического рака легких являются боли в грудной клетке и одышка. При присоединении перифокального воспалительного процесса наблюдаются кашель и повышение температуры.

Рак верхушки (рак Панкоста — Тобиаса) — это разновидность периферического рака легких с быстрым вовлечением в опухолевый процесс грудной стенки и развитием остеолитического процесса ребер и позвоночника. В клинике преобладают боли в плечевом суставе на стороне поражения, прогрессирующая атрофия мышц дистального отдела предплечья, отек руки из-за сдавления подключичной вены. При вовлечении в опухолевый процесс симпатического ствола, плечевого сплетения, поперечных отростков и дужек нижних шейных позвонков определяется симптом Горнера — сочетание энофтальма, птоза, миоза и анизокории. Также отмечено повышенное потоотделение на стороне поражения.

К атипичным формам рака легких относятся медиастинальная и карциноматозная, клиническая картина которых обусловлена метастазированием в соответствующие органы.

8.4. Стадии и морфологические варианты

I стадия — опухоль размером до 3 см с локализацией в пределах одного сегмента или сегментарного бронха, отсутствие метастазов в соседних лимфоузлах, возможно частичное сужение бронха. Заболевание протекает бессимптомно. У больных может быть кашель с небольшим количеством мокроты, кровохарканье редко.

II стадия — опухоль размером до 6 см с локализацией в пределах одного сегмента или сегментарного бронха, наличие единичных метастазов в бронхопульмональных лимфоузлах, может прорастать в плевру и вызывать ателектаз. Происходит клапанное сужение бронха, его просвет практически закрыт образованием, эластичность стенок не нарушена. При вдохе просвет частично открывается, на выдохе закрывается опухолью. Характерны кашель с наличием слизистой или слизисто-гнойной мокроты, кровохарканье, экспираторная одышка, боли в грудной клетке, повышение температуры тела.

III стадия — опухоль размером более 6 см, переходящая на соседнюю долю, соседний или главный бронх; метастазы в трахеобронхиальные, бифуркационные, паратрахеальные лимфоузлы и соседние органы; частичный или полный ателектаз легкого. Нарастают одышка, удушье, общая слабость, потливость, боли в грудной клетке, повышение температуры тела, кашель с гнойной мокротой и прожилками крови.

IV стадия — опухоль распространяется на другое легкое, соседние органы, имеются обширные местные и отдаленные метастазы, плеврит. На поздних стадиях появляются прогрессирующая слабость, кахексия (в 70% случаев, в 5-23% являющаяся причиной смерти), геморрагический плеврит.

Морфологическая классификация рака легких по ВОЗ:

- низко- и высокодифференцированный плоскоклеточный;
- низко- и высокодифференцированный железистый (аденокарцинома);
- мелкоклеточный;
- крупноклеточный.

Наиболее частым морфологическим вариантом рака легких является *плоскоклеточный* (70 %). Источником его развития являются

зоны плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, чаще выявляющиеся в крупных бронхах. Заболевание характеризуется относительно медленным ростом и более поздним метастазированием по сравнению с другими вариантами.

Аденокарцинома растет из железистых клеток бронхиальной выстилки и наиболее часто представляет периферический рак легких. Этот вариант опухоли отличается большей агрессивностью и, несмотря на относительно медленный рост, склонна давать ранние метастазы. Нередко опухоль врастает в плевру, распространяясь по всей плевральной полости с формированием канцероматоза. Частым является метастазирование опухоли в головной мозг.

Остальные варианты рака легких — мелкоклеточный, крупноклеточный, бронхиолоальвеолярный и недифференцированный встречаются в 10 % случаев.

Мелкоклеточный рак характеризуется быстрым ростом, ранним метастазированием, неблагоприятным прогнозом, а также высокой чувствительностью к химио- (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). Большинство больных мелкоклеточным раком легких в момент установления диагноза имеют III–IV стадию заболевания.

Прогностические факторы мелкоклеточного рака легких:

- Степень распространенности процесса. У больных с локализованным процессом, не выходящим за пределы грудной клетки, при проведении ХТ и ЛТ наблюдаются лучшие результаты лечения. Клинический эффект достигают 80–100 % больных и полную ремиссию — 50–70 % из них. Медиана выживаемости составляет 18–24 мес, 5-летняя выживаемость и выздоровление имеют 10–15 % пациентов.

- Достижение полной ремиссии приводит к существенному увеличению продолжительности жизни.

- Больные, начинающие терапию в относительно удовлетворительном состоянии, имеют лучшие результаты лечения и большие показатели выживаемости.

Для мелкоклеточного рака легких характерны делеция хромосомы 3p, мутации гена p53, экспрессия Bcl-2, активация теломеразы и немутантного c-kit у 75–90 % пациентов. Также наблюдаются и другие молекулярные нарушения: экспрессия VEGF, потеря гетерозиготности хромосом 9p и 10q, аномалии KRAS и p16.

8.5. Диагностика

Обзорная рентгенография легких. Первым рентгенологическим симптомом при эндобронхиальном варианте *центрального рака легких* является гиповентиляция участка, соответствующего пораженному бронху — уменьшение прозрачности сегмента или доли, сближение сосудов и их расширение. При перибронхиальном варианте рака легких в области корня виден перибронхиальный узел, связанный со стенкой бронха. Характерна бугристость контуров патологической тени. Позднее происходит обтурация бронха с картиной гиповентиляции нижележащих отделов.

Рентгенологическая картина *периферического рака* характеризуется наличием фокуса, локализованного в верхних отделах (сегмент S_{III}) правого легкого, верхней доле левого легкого или нижней доле правого легкого. Очертание «круглой тени» опухоли по мере ее прогрессирования от четкого переходит к «лучистому». При вовлечении в процесс лимфатических и кровеносных сосудов видны «дорожка» к корню легкого в виде линейных просветлений, тянущихся от опухоли в направлении средостения. В 2–10 % случаев наблюдается распад опухолевого узла, в 3–10 % — плевральный выпот. При верхушечной локализации рака легких имеется затенение в проекции верхушки, нижняя граница тени дугообразная и выпуклостью направлена книзу. На фоне затенения выявляется разрушение задних отрезков I, II, и III (иногда) ребер. Проявлением опухолевой диссеминации в легких является милиарный канцероматоз, с наличием образований диаметром более 5–6 мм, участки сужения и неровностей бронхов, инфильтрации и ателектаза.

Плоскоклеточный рак на рентгенограмме органов грудной клетки выглядит как плотный узел с неровными краями, располагающийся вблизи корней легкого. Внутри узла может быть полость (симптом кавитации), являющаяся признаком распада опухоли. *Аденокарцинома* определяется в виде узлов округлой или неправильной формы с неоднородной структурой. Чаще всего локализуется в верхних долях легких и имеет дольчатое строение. *Мелкоклеточный рак* располагается центрально, имеются признаки расширения средостения и прорастания в долевые бронхи. Характерна обструкция,

приводящая к коллапсу доли легкого. *Крупноклеточный рак* представлен большой массой с неровными краями, чаще локализуясь по периферии. В толще опухолевой массы определяются участки некроза.

Компьютерная томография проводится с целью дифференциальной диагностики округлых образований с метастазами, сосудистыми опухолями, периферическим раком.

Компьютерная томография высокого разрешения основана на визуализации опухолевых клеток и изучении их метаболизма с помощью радиоактивного препарата — 18-фтордезоксиглюкозы. Срезы, полученные после его введения, позволяют создать трехмерную модель опухоли и установить ее точную локализацию.

Позитронная эмиссионная томография — высокочувствительный метод диагностики злокачественных опухолей. Используется для выявления первичной опухоли, уточнения стадии заболевания, при подозрении на метастазы.

Радиоизотопное сканирование позволяет выявить метастатические поражения скелета и отдаленные метастазы.

Ангиопульмонография — это инвазивная рентгенография сосудов с применением контрастного вещества для выявления сосудистых опухолей легкого.

Фибробронхоскопия выявляет степень поражения вплоть до субсегментарных бронхов (особенно при эндобронхиальном росте опухоли) с обязательным взятием бронхиального секрета, смывов или трансбронхиальной биопсии для гистологического исследования.

Флюоресцентная бронхоскопия позволяет обнаружить свечение опухоли на ранних стадиях.

Плевральная пункция показана при периферическом раке.

Диагностическая торакоскопия (торакотомия) проводится для определения операбельности рака легких. При метастазировании опухоли в прескаленные лимфоузлы проводится их биопсия с последующим определением гистологической структуры самой опухоли.

Диагностическая видеоторакоскопия показана при экссудативном плеврите неясной этиологии, первичных опухолях плевры, метастазах опухоли в легком и по плевре, диссеминированных заболеваниях легких, злокачественных опухолях средостения.

Цитологическое исследование мокроты выявляет атипичные клетки только в 20 % случаев. При центральном раке информативность метода составляет 74 %.

Трансторакальная и открытая биопсия опухоли или увеличенных лимфоузлов при помощи видеоторакоскопии позволяет взять образцы измененных тканей. Метод позволяет удалять метастазы диаметром до 3 см, расположенные на периферии легкого.

Общий анализ крови неспецифичен; могут быть ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, анемия.

УЗИ органов грудной клетки позволяет обнаружить плевральный выпот на ранних стадиях и пристеночно расположенные опухоли.

Функция внешнего дыхания выявляет обструктивные, рестриктивные (при появлении плеврального выпота) или смешанные нарушения.

Газовый состав артериальной крови позволяет оценить степень гипоксемии.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия и эндоцитоскопия выявляют очаги внутрислизистого рака трахеобронхиального дерева, проводят прижизненное морфологическое исследование на клеточном уровне.

Исследование онкомаркеров:

- раково-эмбриональный агент (РЭА), вырабатываемый в тканях эмбриона. Высоко чувствителен ко многим опухолям.

- опухолевая пируваткиназа типа М2 (Tu М2-РК) — метаболический опухолевый маркер, проводится при подозрении на опухоль.

- углеводный антиген 72-4, tumor-associated glycoprotein 72, TAG-72 (CA 72-4) — гликопротеин поверхности эпителия у плода человека. У взрослых появляется при раке легких, других злокачественных новообразованиях и заболеваниях (панкреатит, цирроз печени, кисты яичников, диффузные заболевания соединительной ткани, доброкачественные опухоли пищеварительной системы).

Для выявления *мелкоклеточного рака* используются:

- NSE — гликолитический фермент, специфический индикатор нейроэндокринных опухолей;

- прогастрин-релизинг пептид (Pro-GRP).

Для выявления *плоскоклеточного рака* применяются:

- РЭА;

- CYFRA 21-1 — фрагмент эпителиального белка (цитокератин 19). Увеличение содержания онкомаркера в крови встречается при немелкоклеточном раке легкого;

SSC — гликопротеиды, синтезируемые клетками плоского эпителия, изменяет структуру нормальных клеток, приводя к проникновению белка сквозь их мембрану.

Для выявления *аденокарциномы* используются РЭА, CYFRA 21-1 и SSC. Для выявления *крупноклеточного рака* проводится исследование РЭА, SCC и CYFRA 21-1.

Молекулярно-генетическое тестирование РЛ показано при выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) рака на наличие активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) и транслокации ALK, ROS1.

8.6. Основные черты профессионального рака

Возникновение рака зависит от раздражителей, встречающихся именно на данном производстве.

Все раки развиваются после длительной экспозиции; «диспозиция» к профессиональному раку (не все рабочие имеют опухоль).

Почти всегда рак возникает на почве предраковых изменений; часто развивается мультицентрично (в нескольких участках одного органа).

Редко дает метастазы; все раки, кроме рака легких, подтверждены экспериментально.

8.7. Другие виды злокачественных опухолей легких

Лимфома легкого — злокачественная лимфопролиферативная опухоль экстранодальной локализации, исходящая из лимфоидных образований дыхательной системы. Занимают ведущее место в структуре экстранодальных поражений. При лимфопролиферативных заболеваниях легочная ткань вовлекается в патологический процесс в 0,5-40% случаев. Встречается в виде болезни Ходжкина (лимфогранулематоз, ЛГМ) и злокачественных неходжкинских лимфом (НХЛ). Изолированные первичные лимфомы легких принадлежат к В-клеточным НХЛ (MALT-лимфомы, mucosa-associated lymphoid tissue), происходящим из лимфоидных образований слизистой оболочки.

К вероятным факторам риска лимфомы легкого относится контакт с химическими канцерогенами.

Клинико-морфологические формы легочного ЛГМ:

Узловая форма характеризуется образованием в легких (чаще в нижней доле) единичного или множественных узлов (до 3-5 штук).

Перибронхиальная — с образованием тяжей, тянущихся по ходу бронхов. При распространении гранулематозных разрастаний на альвеолярные перегородки, развивается интерстициальная пневмония.

Эксудативная — с развитием гранулематозной долевой или долевой пневмонии.

Милярная (субмилярная) — с наличием диссеминированных просовидных гранулематозных узелков по легочной ткани.

Клиническая симптоматика развивается на фоне бронхиальной обструкции или частичного ателектаза легкого, сопровождаясь кашлем, болями в грудной клетке, кровохарканьем, рецидивирующими респираторными инфекциями, интоксикацией. При прогрессировании лимфомы легких может быть поражение средостения и других органов. При ЛГМ отмечается увеличение и болезненность лимфатических узлов (чаще шейных, надключичных, подмышечных), непродуктивный кашель, боли в груди, одышка.

Саркома легкого — крайне агрессивное ЗНО, развивающееся из незрелых соединительнотканых элементов легкого. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин. Симптомы заболевания аналогичны проявлениям рака легких, однако отличаются более быстрым прогрессированием. Наблюдаются одышка, кашель, нарушение глотания, лихорадка, потливость, синдром верхней полой вены (часто), плеврит, перикардит, пневмония, остеопатия. В типичных случаях саркома имеет вид крупного и массивного узла, занимающего значительную часть легкого, или все легкое; может быть отграничена от легочной ткани капсулой, иногда инфильтруется непосредственно в паренхиму, прорастая в бронхи.

Мезотелиома плевры — ЗНО, развивающаяся из эпителиальной ткани, выстилающей полость плевры. Является крайне агрессивной опухолью. Средняя продолжительность жизни больных составляет 4–12 мес., медиана выживаемости — 7 мес. Только 26,5 % пациентов проживают дольше года, 6,8 % — более трех лет. При за-

болевании чаще плевра поражается диффузно, реже — локально (в виде полипозных образований и узлов), в результате чего она утолщается, приобретая хрящевую плотность. Может возникать первично и как результат метастазов из других органов. В последнее время повсеместно отмечен рост заболеваемости в связи с активным использованием асбеста в 70-е годы XX века.

Малигнизированный карциноид — редкое ЗНО из группы нейроэндокринных опухолей. Имеет все признаки ЗНО — неограниченный инфильтративный рост, способность метастазирования в отдаленные органы. В отличие от рака легких, карциноид растет медленнее и позднее дает метастазы, местные рецидивы возникают редко. Клинически карциноид может быть «немым» и с эндокринными проявлениями. Биологической активностью обладают и клетки метастатических узлов. Активность опухоли и его метастазов оценивается по содержанию в крови серотонина и его метаболита — 5-оксииндолилуксусной кислоты в моче. У больных могут быть симптомы, связанные с вазомоторными эффектами выделяемых опухолью гуморальных веществ (внезапное покраснение кожи лица, груди и плеч, ощущение жара верхней половины тела, конъюнктивит, тахикардия, снижение артериального давления, спастические боли в эпигастриальной области, понос).

Макроскопически карциноид представляет собой плотное округлое опухолевое образование, не более 2 см в диаметре. Опухоль бывает одиночной или множественной. Микроскопически карциноид имеет сходство с альвеолярным раком — опухоль состоит из мелких однородных клеток округлой или полигональной формы с круглым центрально расположенным ядром и обильной цитоплазмой. Гормонально-активный карциноид выделяет вещества, способствующие развитию значительного фиброза соединительной ткани в непосредственной близости от места локализации опухоли. Основным признаком карциноида — это наличие в протоплазме клеток двоякопреломляющих липидов, которые выявляются в виде желтой зернистости, а при импрегнации серебром в виде мелких аргирофильных зерен. Чаще всего карциноид метастазирует в регионарные лимфатических, узлы и печень; однако описаны метастазы в кости, головной мозг, плевру и легкие, селезенку и другие.

8.8. Экспертиза связи заболевания с профессией

Главным критерием для дифференциальной диагностики профессионального и непрофессионального рака являются *более раннее и более частое развитие опухолей у работающих в определенных производственных условиях*. Установление связи возникновения злокачественной опухоли с профессией затрудняет длительный латентный период от начала канцерогенного воздействия до обнаружения опухоли (в среднем 10–15 лет и более).

При установлении диагноза важен сбор анамнеза с учетом профессионального маршрута пациента, а также оценка длительности и интенсивности производственной экспозиции. Профессиональные опухоли нередко возникают на фоне воспалительных и предопухолевых изменений, являющихся ранней реакцией на воздействие онкогенного фактора.

Гигиеническая оценка *канцерогенного риска* позволяет ранжировать условия труда в контакте с канцерогенными веществами по классам несоответствия от 2 класса (допустимого) при среднесменных концентрациях канцерогенов, не превышающих ПДК, до класса 3.4, при превышении ПДК в 10 раз и более. Более высокие уровни концентраций производственных канцерогенов и более длительный стаж повышают вероятность развития злокачественных новообразований. Существующая градация канцерогенного риска, опосредованного воздействием на организм человека веществ химической природы определяет безопасный (допустимый) уровень риска, соответствующий значениям менее 10^{-6} . При таком уровне риска воздействия возможно развитие 1 дополнительного пожизненного случая рака более чем на 1 млн. человек в экспонированной популяции.

Предельный уровень канцерогенного риска для профессиональных групп соответствует уровню менее 10^{-3} (1 дополнительный пожизненный случай на 1000 человек).

С 2009 г. в Российской Федерации введены в действие Методические указания «Санитарно-гигиеническая паспортизация канцерогеноопасных организаций и формирование банков данных» — МУ 2.2.9.2493-09.

Главной целью паспортизации канцерогеноопасных предприятий (организаций) является снижение уровня профессиональной онкологической заболеваемости. При этом учитывалось, что защита

работников от вредного воздействия химических веществ усиливает также защиту всего населения и окружающей среды (Конвенция 170 МОТ, 1990).

Возникновение опухолей в значительной степени зависит от индивидуальной чувствительности организма, в частности генетически детерминированного уровня активности метаболизирующих систем и ферментов, осуществляющих репарацию ДНК.

8.9. Профилактика профессиональных злокачественных новообразований легких

Согласно рекомендациям ВОЗ (2014) профилактика злокачественных новообразований должна включать устранение вредных привычек (борьба с активным и пассивным курением, злоупотреблением алкоголем); ведение здорового образа жизни; физическую активность; рациональное питание без исключения каких-либо продуктов или специального повышенного их потребления, обеспечение энергетической адекватности питания; устранение неблагоприятных экологических факторов; регулярное профилактическое обследование (рентгенологическое исследование грудной клетки у курящих, больных ХОБЛ, работников вредных производств и др.); применение радиологических методов диагностики только по медицинским показаниям, с использованием минимально возможных доз.

Основные пути профилактики злокачественных новообразований — это *первичная профилактика*, направленная на устранение этиологических факторов, и *вторичная профилактика*, основанная на раннем выявлении и лечении предопухолевых заболеваний.

К технологическим мероприятиям первичной профилактики относятся инженерно-технические, правовые и организационные действия на стадии проектирования и реконструкции производства (герметизация и автоматизация производства, модернизация производственных процессов с целью обезвреживания промышленных продуктов путем очистки их от канцерогенных примесей, запрещение использования канцерогенно опасных видов сырья и материалов).

Санитарно-гигиенические мероприятия направлены на выявление производственных канцерогенных факторов с помощью экспериментальных и эпидемиологических методов исследования и за-

грязнений производственной среды канцерогенами. Важным является ограничение или запрещение производства и применения наиболее опасных канцерогенных соединений. Их гигиеническое нормирование проводится на основании изучения связи доза-эффект в эксперименте, выявления минимально эффективной дозы и дальнейшей экстраполяции полученных данных на человека, а также результатов эпидемиологических исследований. К профилактике относятся соблюдение работниками правил личной гигиены и техники безопасности (регулярное и правильное использование средств индивидуальной защиты), четко организованная санитарно-просветительная работа на предприятии (борьба с вредными привычками) и регулярно проводимый инструктаж.

Медицинская профилактика включает проведение предварительных и периодических медицинских осмотров работающих, а также диспансеризацию населения, направленные на выявление и лечение фоновых и предопухолевых заболеваний. При проведении медицинских осмотров, особенно на канцерогенно опасных предприятиях, важным является соблюдение принципа онкологической настороженности.

При наличии *производственной экспозиции к канцерогенным факторам групп 1, 2а и 2б* требуется проведение мероприятий по профилактике онкологических заболеваний среди работников, включающих:

- снижение уровня воздействия канцерогенных факторов путем модернизации производства с учетом современных технологий по снижению их уровня до стандартов, принятых в Европейском Экономическом сообществе, и осуществление постоянного мониторинга;

- улучшение гигиенических условий на промышленных предприятиях;

- разработку и реализацию дополнительных коллективных (современная вентиляция) и индивидуальных мер защиты (респираторы, маски, перчатки и др.);

- систему ограничений допуска к работе с канцерогенными факторами и сроков работы на данном производстве (контрактирование);

- постоянный мониторинг состояния здоровья работников канцерогенно опасных производств;

– мероприятия по оздоровлению работников и своевременное освобождение их от работ с канцерогенными производственными факторами.

8.10. Лечение профессионального рака легких

Радикальным методом лечения рака легких является оперативное удаление опухоли, которое удастся выполнить только у 10–20 % всех больных.

В зависимости от стадии и обширности поражения производится лобэктомия, билобэктомия или сегментэктомия; при распространенном процессе — пульмонэктомия и удаление регионарных лимфоузлов (внутрилегочных, корневых и средостенных). Комбинированные операции включают удаление части близлежащих, вовлеченных в опухоль органов (сердца, сосудов, ребер). Методом проведения оперативного вмешательства может быть торакотомия или видеоторакоскопия. При одиночных или множественных метастазах в легком проводится оперативное лечение, если произведено удаление первичного очага.

В послеоперационном периоде или при наличии противопоказаний к операции проводится лучевая (ЛТ) и/или химиотерапия (ХТ). ЛТ проводится больным без отдаленных метастазов, при отсутствии показаний к хирургическому лечению (III–IV стадии). ХТ выполняется пациентам, не подлежащим операции при стадиях IIIb и IV и наличии метастазов в лимфоузлах средостения и периферических, а также в других органах.

По чувствительности к ХТ все морфологические формы рака легких делятся на мелкоклеточный (высокочувствительный к ХТ), при котором также проводится ЛТ (курсовая доза 60–70 Гр) и немелкоклеточный (плоскоклеточный, аденокарцинома, крупноклеточный), обладающий меньшей чувствительностью к ХТ.

При раке Панкоста наилучшие результаты лечения достигаются при проведении ЛТ и ХТ, дополнительно к хирургическому вмешательству.

При I–II стадиях мелкоклеточного рака легких стандартом лечения является ХТ и ЛТ. Проводится два варианта химиолучевой терапии:

1) одновременное применение ХТ и ЛТ, когда лечение начинается с ХТ по схеме этопозид + цисплатин или этопозид + карбоплатин (4 курса), ЛТ проводится на область опухоли и средостения;

2) осуществляется последовательное применение ХТ (2–4 курса) и ЛТ (суммарная очаговая доза 60 Гр — на опухоль и 46 Гр — на средостение). ЛТ проводится в суммарной дозе 45–50 Гр.

При распространенной стадии мелкоклеточного рака стандартом лечения является ХТ по схеме этопозид+цисплатин или этопозид + карбоплатин. Также используется схема иринотекан+цисплатин или карбоплатин. Проводится 4–6 циклов ХТ 1-й линии с интервалами 3 недели между циклами.

Профилактическое облучение мозга показано больным после оперативного лечения, после достижения полной или частичной ремиссии при любой стадии мелкоклеточного рака после завершения основного курса лечения. Суммарная доза профилактического облучения мозга составляет 25 Гр.

При немелкоклеточном раке радикальную операцию удается выполнить только у 10–20 % больных. Медиастинальная лимфодиссекция (превентивное удаление клетчатки и лимфоузлов средостения) — обязательный этап операции независимо от объема удаляемой легочной ткани.

Радикальную ЛТ проводят больным I–II стадиями немелкоклеточного рака легких при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений и отказе пациента. При T1-2N0 предпочтительным вариантом является проведение стереотаксической гипофракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (суммарная очаговая доза 56–48 Гр). При II стадии в случае невозможности хирургического лечения проводится химиолучевая терапия, ЛТ или ХТ. При относительно удовлетворительном состоянии предпочтительнее последовательное использование двух методов: ЛТ с последующими 3–4 консолидирующими курсами ХТ. При IIIA стадии проводится 2 курса неадъювантной ХТ в качестве этапа комбинированного лечения. Адъювантная ХТ назначается во всех случаях при наличии поражения регионарных лимфатических узлов и отсутствии противопоказаний. При IIIB стадии ХТ и ЛТ является стандартным методом лечения больных с местнораспространенным (неоперабельным) немелкоклеточным раком.

При исходно нерезектабельной опухоли на первом этапе проводится одновременная химиолучевая терапия больным, имеющим относительно удовлетворительное состояние. При состоянии пациентов средней степени тяжести предпочтительно последовательное применение ХТ и ЛТ. Суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Показаниями к ХТ при немелкоклеточном раке легких являются: III–IV стадии, индукционная терапия (предоперационная ХТ), адъювантная (послеоперационная ХТ), в комбинации с ЛТ при операбельных формах рака.

Наиболее изученные комбинации ХТ при немелкоклеточном раке легких — это сочетание винорелбина, гемцитабина и цисплатин, паклитаксел и карбоплатин.

При невозможности использовать эти комбинации применяются этопозид и цисплатин/карбоплатин. Возможно применение стандартной ХТ (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин) одновременно с ЛТ.

Новое направление в лечении больных диссеминированным немелкоклеточным раком — иммунотерапия, в частности — ингибиторы контрольно-пропускных пунктов (таргетная терапия). При этом гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами выбора программы лечения.

Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака только паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорелбином, гемцитабином, таксанами, и пеметрекседом может увеличивать продолжительность жизни, улучшать ее качество и эффективно контролировать симптомы болезни.

Глава 9. Вопросы питания и диетотерапии у больных профессиональными бронхолегочными заболеваниями

Из комплекса реабилитационных мероприятий, необходимых больным профессиональными бронхолегочными заболеваниями, отдельного обсуждения требует лечебное питание. На сегодняшний день имеется достаточно убедительных данных о широком спектре лечебных воздействий средствами диетотерапии на важнейшие системы регуляции, адаптации и компенсации организма больного человека.

Адекватно подобранное лечебное питание обеспечивает:

- улучшение компенсаторно-приспособительных механизмов;
- коррекцию метаболизма;
- улучшение саногенеза;
- нормализацию систем жизнеобеспечения;
- повышение защитных способностей организма;
- блокирование механизмов патогенеза заболевания.

Лечебно-профилактическое питание больных профессиональными бронхолегочными заболеваниями, прежде всего, должно быть направлено на уменьшение действия вредных производственных факторов, в частности промышленных аэрозолей, токсических веществ, соединений тяжелых металлов, путем повышения эффективности естественных механизмов детоксикации и элиминации (токсикокинетика). Добавляя в пищу различные сорбенты (соединения, связывающие определенные молекулы и вещества), удастся удалить из организма токсические вещества и метаболиты.

Современная наука и практика убедительно доказала возможность проведения различных детоксикационных мероприятий с использованием самых разных методик (гемо- и лимфосорбция, колоногидротерапия и пр.) и различных сорбентов: активированного угля и препаратов на его основе, микрокристаллической целлюлозы и препаратов на ее основе, ионообменных смол, сорбентов на основе глинозема, использование в качестве сорбентов растительного происхождения (пектины) и хитозана из панциря морских ракообразных, альгинатов и маннитов из морских водорослей. Причем в настоящее время получены сорбенты с заданными и программирован-

ными воздействиями на организм — сочетание в одном препарате сорбента и иммуномодулятора или сочетание в одном препарате сорбента и источника витаминно-минерального комплекса и т. п., т. е. специализированные продукты диетического (лечебного и профилактического) питания, обладающие комплексным детоксикационным действием.

Одним из синдромов профессиональных заболеваний легких является развитие белково-энергетической недостаточности, обусловленной системным воспалением и усиленным белковым катаболизмом. В связи с прогрессирующей слабостью дыхательных мышц нарушается респираторная функция, характеризующаяся снижением жизненной емкости легких, частоты и минутного объема дыхания, а также нарушением мукоцилиарного клиренса.

Питание таких пациентов должно быть направлено на нормализацию белково-энергетического обмена путем назначения диеты с повышенным содержанием полноценных животных белков. Для компенсации воспалительных и катаболических процессов, связанных с хроническими и острыми заболеваниями рекомендуется увеличение ежедневного потребления протеина до 1,2–1,5 г/кг/сут и более. Необходимо рекомендовать ежедневное употребление животного белка. Суточная доза белка должна быть равномерно распределена в течение дня. Оптимальным считается потребление на один прием пищи 25–30 г высококачественного белка. Источниками животного белка являются молочные продукты, рыба, птица (курица, индейка), говядина, телятина, крольчатина, а растительного — крупы, бобовые, семена и орехи.

Рассчитывая рацион питания для пациента, важно помнить, что при избыточном поступлении белка и недостатке энергетического обеспечения скорость синтеза белка, наоборот, снижается, и возрастает скорость катаболизма аминокислот. Поэтому пациенты с профессиональными болезнями легких должны получать продукты с высокой энергетической плотностью, обогащенные витаминами и микроэлементами. Энергетической плотностью пищи называют количество энергии (килокалорий), содержащейся в 1 г продукта (ккал/г). Для определения энергетической плотности продукта необходимо разделить его массу в граммах на количество килокалорий, которое организм получает при его употреблении. Например, 100 г яблока содержат 52 ккал, значит, энергетическая плотность

яблока равна 0,52. Пищевые продукты с высокой энергетической плотностью содержат более чем 4 ккал на 1 г продукта.

С целью повышения иммунного статуса и оптимизации окислительно-восстановительных процессов, а также регенерации легочной ткани рекомендуется назначение комплексных витаминно-минеральных средств и продуктов обогащенных кальцием, калием, медью, марганцем, цинком, витаминами А, С, К, β -каротином.

Естественные антиоксиданты, такие как витамины А, С, Е, селен и другие микроэлементы, а также минорные компоненты пищи (цинк, магний, медь, железо, биофлавоноиды, растительные стероиды, антоцианы) в организме, как правило, не синтезируются и поэтому в обязательном порядке должны поступать с пищей. Для того чтобы обеспечить поступление в организм всех этих веществ, важно потреблять как можно больше свежих овощей и фруктов. Антиоксидантами богаты крапива, свекла, краснокочанная капуста, черные сорта винограда, яблоки, темная черешня, чай (особенно черный), шиповник, цитрусовые, орехи, черная смородина, черноплодная рябина, надземные части пряно-вкусовых растений (укроп, петрушка, мята, киндза, шалфей и другие культивируемые и дикорастущие растения). β -каротин присутствует в оранжевых и темно-зеленых овощах. Считают, что употребление минимум 220 г оранжевых овощей и фруктов в сутки обеспечивает необходимое количество β -каротина, который впоследствии превращается в витамин А, необходимый для нормального состояния кожных покровов, слизистых оболочек и органов зрения.

У больных бронхолегочной патологией наблюдаются различные иммунологические расстройства, связанные в первую очередь с нарушением Т-клеточного звена: снижается абсолютное число Т-лимфоцитов, нарушается их функция и дифференцировка. Наблюдается снижение уровня IgA и соответственно ослабление индукции иммунного ответа слизистых оболочек на присутствие антигена. Недавние исследования показали, что активизации Т-лимфоцитов способствует добавка к рациону витамина Е, который содержится в растительных маслах из семян растений однократного прессования, поросшей пшенице, плодах облепихи, шиповника, овощах, фруктах, мясе, птице, рыбе, семенах подсолнечника, миндале, авокадо, фундуке.

Усиливает антиоксидантную систему защиты организма также ежедневное употребление молочных и кисломолочных продуктов,

особенно обогащенных про- и пребиотиками, симбиотиками (в составе специализированных молочных продуктов), что оказывает благоприятное действие на жизнедеятельность полезной микрофлоры пищеварительного тракта. Нормализация кишечного микробиоценоза необходима для обеспечения состоятельности адаптационно-компенсаторных механизмов. Поэтому непременным условием для поддержания в физиологическом равновесии кишечной микрофлоры является потребление достаточного количества пищевой клетчатки (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектин, лигнин и др.), которая создает оптимальные условия для кишечной эндоэкологии, нормализует деятельность желудочно-кишечного тракта, участвует в водно-электролитном обмене и энтеросорбции. Для препятствия подавления роста аутомикрофлоры в кишечнике используются продукты — источники витаминов группы В (свинина, птица, рыба, орехи, кабачок, дрожжи, печень, говядина, молоко, сыр, грибы). Противовоспалительный эффект достигается ограничением легкоусвояемых углеводов и поваренной соли.

Диетотерапия профессиональной бронхиальной астмы с аллергическим компонентом должна исключать продукты с высокой антигенной активностью (яйца, цитрусовые, рыбу, крабов, раков, орехи) и продукты со свойствами неспецифических раздражителей (перец, горчицу и другие пряности, острые и соленые продукты). Также следует ограничить введение в рацион продуктов, содержащих гистамин (вино, консервы, копчености, шпинат, помидоры, кислую капусту) или способствующие высвобождению гистамина (ракообразные, клубнику, помидоры, шоколад, бананы, орехи, арахис, алкоголь, крепкие мясные и рыбные бульоны, готовые приправы, кофе, крепкий чай).

При субатрофических процессах в легких показано применение биостимулирующих веществ растительного происхождения и витаминных комплексов. При наличии вязкой мокроты необходимо применять отхаркивающие средства, в том числе растительного происхождения.

В случае если профессиональное бронхолегочное заболевание сочетается с метаболическим синдромом, необходимо назначение гипохолестериновой диеты. К витаминам, тормозящим развитие атеросклеротического процесса, могут быть отнесены холин, инозит, витамин В12 (говядина, молоко, сыр, грибы) и фолиевая кислота (шпинат, брокколи, бананы, авокадо, бобовые). Выраженными липо-

тропными свойствами обладают витамин В6 (пиридоксин), пантотеновая кислота, α -токоферол, полиненасыщенные жирные кислоты. Семейство ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, особенно длинноцепочечные кислоты — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, являются необходимым компонентом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так как они стимулируют синтез белка, улучшают энергетический обмен, предупреждают апоптоз и обладают антиоксидантным действием. Назначение жиров с высоким содержанием линолевой и эйкозапентаеновой кислот снижает уровень медиаторов воспаления, ассоциированных с астмой, и уменьшает количество симптомов астмы. Низкий уровень употребления ω -3 полиненасыщенных жирных кислот ассоциируется с повышенной распространенностью симптомов бронхита, удушьем и астмой. Для их восполнения необходимо употреблять в пищу растительные масла (предпочтительны оливковое, подсолнечное и льняное) и морскую жирную рыбу.

Кроме того, необходимо увеличение потребления фруктов, аскорбиновой кислоты, α -токоферола и β -каротина с целью нормализации ФЖЕЛ, ОФВ, МОС 25–75 %. Аскорбиновая кислота участвует в синтезе коллагена, иммуномодуляции, детоксикации в гепатоцитах, обладает мощными антиоксидантными свойствами, необходима для нормального осуществления репаративных процессов и реализации защитных свойств легочного сурфактанта. Ее источниками могут быть шиповник, облепиха, черная смородина, цитрусовые, клубника, киви, черника, клюква, малина, перец болгарский, томаты, листовая зелень, брокколи и цветная капуста.

Таким образом, общая стратегия питания при профессиональных заболеваниях легких должна учитывать основные патогенетические механизмы развития профессиональных заболеваний легких и включать в себя несколько основных направлений: повышение эффективности естественных механизмов детоксикации; нормализацию белково-энергетической недостаточности; повышение общей резистентности организма; снижение поступления пищевых аллергенов при профессиональной бронхиальной астме; у лиц с метаболическим синдромом необходимо поддержание поступления с рационом полиненасыщенных жирных кислот, а также пищевых волокон, витаминов-антиоксидантов для нивелирования метаболических нарушений и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. В течение какого срока направляется в Роспотребнадзор «Извещение об установлении предварительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления)» при подозрении на хроническое профессиональное заболевание?
 - 1) 3 суток;
 - 2) в первые сутки;
 - 3) 2 недели;
 - 4) 10 дней.
2. Сколько всего попыток форсированного экспираторного маневра может быть выполнено при спирометрии?
 - 1) 3;
 - 2) 8;
 - 3) 1;
 - 4) число попыток не ограничено.
3. Этиологическим фактором профессиональной ХОБЛ являются:
 - 1) химические вещества с повреждающим действием;
 - 2) химические вещества сенсibiliзирующего действия;
 - 3) химические вещества с мутагенным эффектом;
 - 4) физическое перенапряжение.
4. Основным симптом профессиональной ХОБЛ:
 - 1) ощущение заложенности в грудной клетке;
 - 2) приступ кашля при воздействии промышленного аэрозоля;
 - 3) одышка при физической нагрузке;
 - 4) чувство неудовлетворенности вдохом.
5. Диагностический критерий ХОБЛ, в том числе профессиональной:
 - 1) $ОФВ1 \leq 80 \%$;
 - 2) прирост $ОФВ1$ после ингаляции бронхолитика на 12 %;
 - 3) суточный разброс пиковой скорости выдоха более 10 %;
 - 4) $ОФВ1/ФЖЕЛ \leq 70 \%$.

6. Этиологическими факторами профессиональной бронхиальной астмы являются:

- 1) химические вещества с повреждающим действием;
- 2) химические вещества сенсибилизирующего действия;
- 3) химические вещества с мутагенным эффектом;
- 4) физическое перенапряжение.

7. Воздействие какого фактора может вызвать развитие химической профессиональной бронхиальной астмы:

- 1) диизоцианаты;
- 2) латекс;
- 3) грибковые антигены;
- 4) антигены злаковых.

8. Золотым стандартом диагностики профессионального генеза бронхиальной астмы является:

- 1) уровень общего IgE сыворотки;
- 2) реакция бласттрансформации лимфоцитов;
- 3) бронхопровокационный тест;
- 4) серийная пикфлоуметрия.

9. К пятой ступени терапии бронхиальной астмы, в том числе профессиональной, относится:

- 1) омализумаб;
- 2) низкие дозы будесонида;
- 3) будесонид/формотерол «по потребности»;
- 4) средние дозы флутиказона.

10. Наличие какого химического вещества определяет фиброгенные свойства пыли:

- 1) соединений хрома;
- 2) диоксида кремния;
- 3) углерода;
- 4) кадмия.

11. Каким символом обозначают наличие на рентгенограмме легких у больного пневмокониозом малых узелковых затемнений диаметром до 1,5 мм?

- 1) р;
- 2) s;
- 3) t;
- 4) u.

12. Основным терапевтическим мероприятием при пневмоконоизе является:

- 1) антифиброзная фармакотерапия;
- 2) бронхолитическая фармакотерапия;
- 3) муколитическая терапия;
- 4) прекращение воздействия пыли.

13. Какой аускультативный феномен в легких определяется при экзогенном аллергическом альвеолите?

- 1) сухие высокотональные, свистящие хрипы;
- 2) сухие низкотональные, гудящие хрипы;
- 3) крепитирующие хрипы по типу «треска целлофана»;
- 4) влажные хрипы.

14. Этиологическим фактором экзогенного аллергического альвеолита является:

- 1) антиген термофильных актиномицет;
- 2) полициклические ароматические углеводороды;
- 3) диоксид кремния;
- 4) асбест.

15. Доказательством сенсibilизации к производственному аллергену при экзогенном аллергическом альвеолите является:

- 1) обнаружение специфических IgE;
- 2) положительный результат прик-теста с производственным аллергеном;
- 3) выявление специфических преципитирующих IgG;
- 4) повышение уровня общего IgE сыворотки.

16. К веществам с доказанной канцерогенной активностью для человека (группа I по классификации МАИР) относят:

- 1) асбест;
- 2) латекс;

- 3) углеродные нанотрубки;
- 4) диизоцианаты.

Укажите, верно или неверно представленное утверждение:

17. Больной профессиональной ХОБЛ без обострений, дыхательной и правожелудочковой недостаточности может продолжить работу в условиях воздействия промышленных аэрозолей:

- 1) верно; 2) неверно.

18. Больной контролируемой профессиональной бронхиальной астмой может продолжить работу в условиях воздействия причинного аллергена:

- 1) верно; 2) неверно.

19. Больной пневмокониозом может продолжить работу в условиях воздействия пыли:

- 1) верно; 2) неверно.

Установите соответствие:

20. Производственный фактор: Заболевание:

- | | |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1) латекс; | а) химическая профессиональная бронхиальная астма; |
| 2) диоксид кремния; | б) силикоз; |
| 3) асбест; | в) аллергическая профессиональная бронхиальная астма; |
| 4) пары кислот и щелочей. | г) профессиональная мезотелиома плевры. |

21. Препарат:

Фармакологическая группа:

- | | |
|-------------------|----------------------------------------------|
| 1) сальбутамол; | а) длительнодействующий антихолинэргический; |
| 2) индакатерол; | б) длительнодействующий β_2 агонист; |
| 3) азитромицин; | в) короткодействующий антихолинэргический; |
| 4) ипратропий; | г) короткодействующий β_2 агонист; |
| 5) гликопирроний. | д) макролид. |

22. Тяжесть бронхообструкции при профессиональной ХОБЛ: Постбронходилататорное назначение ОФВ1:

1) легкая;	а) > 80 %;
2) средняя;	б) < 30 %;
3) тяжелая;	в) 50–80 %;
4) очень тяжелая.	г) 30–50 %.

23. Производственный фактор: Основной патогенный эффект:

1) аммиак;	а) фиброгенное действие;
2) пликотавая кислота;	б) аллерген;
3) диоксид кремния;	в) канцероген;
4) асбест.	г) раздражитель.

24. Степень дыхательной недостаточности: Значение SpO₂:

1) 0;	а) 75–89 %;
2) I;	б) более 95 %;
3) II;	в) 90–94 %;
4) III.	г) менее 75 %.

25. Симптом: Заболевание:

1) сухие свистящие среднетональные хрипы;	а) ХОБЛ;
2) резко ослабленное везикулярное дыхание;	б) хронический бронхит;
3) сухие низкотональные хрипы;	в) пневмокониоз;
4) хрипы по типу «треска целлофана».	г) бронхиальная астма.

Дополните:

26. Волокна асбеста, окутанные белковыми молекулами и ионами металлов, преимущественно двухвалентным железом, называются

27. Концентрация диоксида кремния в высокофиброгенной пыли составляет (в %) _____

28. Возобновление или усиление и учащение симптомов астмы при возвращении на рабочее место после перерыва называется _____

29. Концентрация пыли или вещества, которая при ежедневной (с учетом выходных дней) работе не более 41 часа в неделю в течение рабочего стажа не вызывает заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований во время работы или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующих поколений, называется _____

30. Проба с бронхолитиком считается положительной при увеличении ОФВ1 на _____

Эталоны ответов: 1-1, 2-2, 3-1, 4-3, 5-4, 6-2, 7-1, 8-3, 9-1, 10-2, 11-1, 12-4, 13-3, 14-1, 15-3, 16-1, 17-1, 18-2, 19-2, 20: 1-в, 2-б, 3-г, 4-а, 21: 1-г, 2-б, 3-д, 4-в, 5-а, 22: 1-а, 2-в, 3-г, 4-б, 23: 1-г, 2-б, 3-а, 4-в, 24: 1-б, 2-в, 3-а, 4-г, 25: 1-г, 2-а, 3-б, 4-в, 26: асбестовые тельца, 27: более 10 %, 28: синдром реэкспозиции, 29: предельно допустимая концентрация, 30: 12 % или 200 мл.

Рекомендуемая литература

Основная

Профессиональные болезни [Электронный ресурс] / под ред. Н. А. Мухина, С. А. Бабанова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442999.html>

Дополнительная

1. Профессиональная патология [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. И.Ф. Измерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419472.html>

2. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — (Сер.: Национальные руководства).

**Приложение 1. Перечень профессиональных заболеваний (Приложение к Приказу
Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н
«Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»)**

№ п/п	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов	Код заболе- вания по МКБ-10*	Наименование вредного и (или) опасного производственного фактора	Код внешней причи- ны по МКБ-10
1	2	3	4	5
	I. Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации), связанные с воздействием производственных химических факторов			
1.1.	Острое отравление этанолом (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, делирий, галлюциноз, кома токсическая)	T51.0	Этанол	Y96
1.2.	Острое отравление спиртами (за исключением этанола) (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, делирий, галлюциноз, кома токсическая, при интоксикации метано- лом — ретробульбарная невропатия зрительного нерва и его путей)	T51.1 T51.8	Другие спирты	Y96
1.3.	Заболевания, связанные с воздействием нефтепродуктов			
1.3.1.	Острое отравление нефтепродуктами (проявления: рас- стройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, токсическая меланодермия, масляные фолликулиты, острый дерматит, в том числе фотоконтактный, при ингаляции бензином — токсическая пневмония)	T52.0	Нефтепродукты, в том числе бензин, керосин	Y96

1	2	3	4	5
1.3.2.	Хроническая интоксикация нефтепродуктами (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, токсическая полинейропатия, хронический токсический гепатит, эпидермоз, хронический дерматит, в том числе фотоконтактный)	T52.0	Нефтепродукты, в том числе бензин, керосин	Y96
1.4.	Заболевания, связанные с воздействием бензола			
1.4.1.	Острое отравление бензолом (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, гематологический синдром (цитопенические реакции))	T52.1	Бензол	Y96
1.4.2.	Хроническая интоксикация бензолом (проявления: цитопенический синдром, геморрагический синдром, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия)	T52.1	Бензол	Y96
1.5.	Заболевания, связанные с воздействием томологов бензола			
1.5.1.	Острое отравление гомологами бензола (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, гематологический синдром (цитопенические реакции))	T52.2	Гомологи бензола	Y96
1.5.2.	Хроническая интоксикация томологами бензола (проявления: цитопенический синдром, геморрагический синдром, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия)	T52.2	Гомологи бензола	Y96
1.6.	Острое отравление гликолами (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, делирий, галлюциноз, кома токсическая)	T52.3	Гликоли	Y96
1.7.	Острое отравление кетонами (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, делирий, галлюциноз, кома токсическая)	T52.4	Кетоны	Y96
1.8.	Заболевания, связанные с воздействием четыреххлористым углеродом			

1.8.1.	Острое отравление четыреххлористым углеродом (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый гепаторенальный синдром, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T53.0	Четыреххлористый углерод	Y96
1.8.2.	Хроническая интоксикация четыреххлористым углеродом (проявления: токсический гепатит, рецидивирующая анемия, токсическая нефропатия, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия)	T53.0	Четыреххлористый углерод	Y96
1.9.	Заболевания, связанные с воздействием хлороформом	T53.1	Хлороформ	Y96
1.9.1.	Острое отравление хлороформом (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T53.1	Хлороформ	Y96
1.9.2.	Хроническая интоксикация хлороформом (проявления: хронический токсический гепатит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия)	T53.1	Хлороформ	Y96
1.10.	Заболевания, связанные с воздействием трихлорэтилена			
1.10.1.	Острое отравление трихлорэтиленом (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T53.2	Трихлорэтилен	Y96
1.10.2.	Хроническая интоксикация трихлорэтиленом (проявления: токсический гепатит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия)	T53.2	Трихлорэтилен	Y96
1.11.	Заболевания, связанные с воздействием тетрахлорэтилена			
1.11.1.	Острое отравление тетрахлорэтиленом (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T53.3	Тетрахлорэтилен	Y96

1	2	3	4	5
1.11.2.	Хроническая интоксикация тетрахлорэтиленом (проявления: хронический токсический гепатит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия)	T53.3	Тетрахлорэтилен	Y96
1.12.	Заболевания, связанные с воздействием дихлорметана			
1.12.1.	Острое отравление дихлорметаном (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T53.4	Дихлорметан	Y96
1.12.2.	Хроническая интоксикация дихлорметаном (проявления: хронический токсический гепатит, транзиторные анемия и лейкопения, токсическая энцефалопатия)	T53.4	Дихлорметан	Y96
1.13.	Заболевания, связанные с воздействием хлорфторуглеродов			
1.13.1.	Острое отравление хлорфторуглеродами (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый токсический бронхит, отек легких, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы)	T53.5	Хлорфторуглероды	Y96
1.13.2.	Хроническая интоксикация хлорфторуглеродами (проявления: хронический токсический бронхит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия)	T53.5	Хлорфторуглероды	Y96
1.14.	Заболевания, связанные с воздействием галогенпроизводных алифатических углеводородов			
1.14.1.	Острое отравление галогенпроизводными алифатических углеводородов (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T53.6	Галогенпроизводные алифатических углеводородов, в том числе хлорметан, винилхлорид, фторметан, хлорпрен, ди- и трихлорэтан, трифторэтилен, перхлорэтилен, дифторэтан и др.	Y96

1.14.2.	Хроническая интоксикация галогенпроизводными алифатических углеводородов (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, эпидермоз, ирритативный дерматит, анемия, хронический токсический гепатит)	T53.6	Галогенпроизводные алифатических углеводородов, в том числе хлорметан, фторметан, хлорэтилен, трихлорэтан, трифторэтилен, перхлорэтилен, дифторэтан и др.	Y96
1.14.3.	Хроническая интоксикация винилхлоридом (проявления: антиодистонический синдром (токсический синдром Рейно), токсическая энцефалопатия, токсическая полинейропатия с нейротрофическими нарушениями, генерализованное тревожное расстройство, токсическая остеопатия кистей)	T53.6	Винилхлорид	Y96
1.15.	Хроническая интоксикация пара-трет-бутилфенолом (проявления: профессиональное витилиго)	T54.0	Пара-трет-бутилфенол	Y96
1.16.	Заболевания, связанные с воздействием вещества раздражающего действия (ирригентов)			
1.16.1.	Острое отравление ирригантами (проявления: острый конъюнктивит, острый кератит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый токсический бронхит, токсическая пневмония, токсический отек легких, ирритантный контактный дерматит)	T65.8	Химические вещества, обладающие раздражающим действием (ирриганты)	Y96
1.16.2.	Хроническая интоксикация ирригантами (проявления: хронический конъюнктивит, хронический ринит, хронический фарингит, хронический ларингит, хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, токсический пневмосклероз, рубцовый кератит (помутнение роговицы), ирритантный контактный дерматит)	T65.8	Химические вещества, обладающие раздражающим действием (ирриганты)	Y96
1.17.	Заболевания, связанные с воздействием едких кислот и кислотоподобных веществ			

1	2	3	4	5
1.17.1.	Острое отравление едкими кислотами и кислотоподобными веществами (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый токсический бронхолит, отек легких, токсическая пневмония, острый дерматит, ожоги кожи, при отравлении азотной кислотой дополнительно эрозии и перфорации носовой перегородки)	T54.2	Едкие кислоты и кислотоподобные вещества (серная, соляная, азотная и другие кислоты и др.)	Y96
1.17.2.	Хроническая интоксикация едкими кислотами и кислотоподобными веществами (проявления: токсический пневмосклероз, хронический токсический бронхит, келоидные рубцы кожи)	T54.2	Едкие кислоты и кислотоподобные вещества (серная, соляная, азотная и другие кислоты и др.)	Y96
1.18.	Заболевания, связанные с воздействием едких щелочей и щелочеподобных веществ			
1.18.1.	Острое отравление едкими щелочами и щелочеподобными веществами (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый токсический бронхолит, отек легких, токсическая пневмония, острый дерматит, ожоги кожи)	T54.3	Едкие щелочи и щелочеподобные вещества	Y96
1.18.2.	Хроническая интоксикация едкими щелочами и щелочеподобными веществами (проявления: хронический токсический пневмосклероз, хронический токсический бронхит, келоидные рубцы кожи)	T54.3	Едкие щелочи и щелочеподобные вещества	Y96
1.19.	Заболевания, связанные с воздействием свинца и его соединений			
1.19.1.	Хроническая интоксикация свинцом и его соединениями (проявления: нарушения порфиринового обмена, хронический токсический гепатит, синдром моторной дискинезии кишечника (синдром свинцовой колики), сидероахрестическая анемия, токсическая энцефалопатия, токсическая полинейропатия)	T56.0	Свинец и его соединения	Y96

1.19.2.	Острое отравление тетраэтилсвинцом (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, делирий)	T56.0	Тетраэтилсвинец	Y96
1.20.	Заболевания, связанные с воздействием ртути и ее соединениями			
1.20.1.	Острое отравление ртутью и ее соединениями (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, язвенный стоматит, острый гингивит, острый энтерит, острый колит, токсическая полинейропатия)	T56.1	Ртуть и ее соединения	Y96
1.20.2.	Хроническая интоксикация ртутью и ее соединениями (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, психоорганический синдром, парадонтоз, хронический гингивит, токсическая нейропатия)	T56.1	Ртуть и ее соединения	Y96
1.21.	Заболевания, связанные с воздействием хрома и его соединений			
1.21.1.	Острое отравление хромом и его соединениями (проявления: острый ринит, острый фарингит, острый трахеит, острый ларингит, острый токсический бронхит, острый токсический бронхолит, токсическая пневмония, отек легких)	T56.2	Хром и его соединения	Y96
1.21.2.	Хроническая интоксикация хромом и его соединениями (проявления: эрозия носовой перегородки, перфорация носовой перегородки, хронический токсический бронхит, пневмоклероз, бронхиальная астма, аллергический дерматит, экзема, хронический атрофический ринит, хронический фарингит, хронический ларингит)	T56.2	Хром и его соединения	Y96
1.22.	Заболевания, связанные с воздействием кадмия и его соединений			

1	2	3	4	5
1.22.1.	Острое отравление кадмием и его соединениями (проявления: острый трахеит, острый бронхит, острый токсический бронхолит, отек легкого, токсическая пневмония, токсическая нефропатия, острый токсический гепатит)	T56.3	Кадмий и его соединения	Y96
1.22.2.	Хроническая интоксикация кадмием и его соединениями (проявления: эрозия носовой перегородки, хронический бронхит, пневмофиброз, эмфизема легких, хроническая токсическая нефропатия, хронический токсический гепатит, токсическая остеопатия)	T56.3	Кадмий и его соединения	Y96
1.23.	Заболевания, связанные с воздействием меди и ее соединениями			
1.23.1.	Острое отравление медью и ее соединениями (проявления: лигтейная лихорадка, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, токсический отек легких, острый токсический альвеолит)	T56.4	Медь и ее соединения	Y96
1.23.2.	Хроническая интоксикация медью и ее соединениями (проявления: повторные лигтейные лихорадки, хронический бронхит, токсическое поражение печени, хронический токсический альвеолит)	T56.4	Медь и ее соединения, за исключением медного купороса	Y96
1.23.3.	Хроническая интоксикация медным купоросом (проявления: токсическая нефропатия, хронический токсический гепатит)		Медный купорос	
1.24.	Заболевания, связанные с воздействием цинка и его соединений			
1.24.1.	Острое отравление аэрозолем цинка (проявления: лигтейная лихорадка)	T56.5	Цинк и его соединения	Y96

1.24.2.	Хроническая интоксикация хлоридом, сульфидом цинка (проявления: ирритантный дерматит, ожоги, язвы при попадании на кожу с исходом в рубцы)		Хлорид, сульфидом цинка	
1.25.	Заболевания, связанные с воздействием олова и его соединений			
1.25.1.	Острое отравление аэрозолем металлического олова (проявления: литейная лихорадка, токсический альвеолит)	T56.6	Олово и его соединения	Y96
1.25.2.	Хроническая интоксикация оловом и его соединениями (проявления: повторные литейные лихорадки, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмоконйоз, токсическое поражение печени)	T56.6	Олово и его соединения	Y96
1.26.	Заболевания, связанные с воздействием бериллия и его соединений			
1.26.1.	Острое отравление растворимыми соединениями бериллия (проявления: острый конъюнктивит, ожог глаз, острый ринит, в том числе эрозивный, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, ларингоспазм, острый токсический бронхит, острый токсический бронхиолит, отек легких, острый токсический альвеолит, ожог кожи и эпидермоз)	T56.7	Бериллий и его соединения	Y96
1.26.2.	Хроническая интоксикация растворимыми соединениями бериллия (проявления: хронический токсический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, токсический пневмосклероз, бериллиоз)	T56.7	Бериллий и его соединения	Y96
1.26.3.	Острое отравление нерастворимыми соединениями бериллия (проявления: литейная лихорадка, острый бронхиолит, острый токсический альвеолит, отек легкого)	T56.7	Бериллий и его соединения	Y96
1.27.	Заболевания, связанные с воздействием таллия и его соединений			

1	2	3	4	5
1.27.1.	Острое отравление таллием и его соединениями (проявления: аллопеция, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия, острый дерматит)	T56.8	Таллий и его соединения	Y96
1.27.2.	Хроническая интоксикация таллием и его соединениями (проявления: аллопеция, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия, токсическая полинейропатия, хронический дерматит)	T56.8	Таллий и его соединения	Y96
1.28.	Острое отравление ванадием и его соединениями (проявления: лихорадка)	T56.8	Ванадий и его соединения	Y96
1.29.	Заболевания, связанные с воздействием никеля и его соединений			
1.29.1.	Острое отравление никелем и его соединениями (проявления: лихорадка, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит)	T56.8	Никель и его соединения	Y96
1.29.2.	Хроническая интоксикация никелем и его соединениями (проявления: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмосклероз, эрозия, перфорация носовой перегородки)	T56.8	Никель и его соединения	Y96
1.30.	Заболевания, связанные с воздействием кобальта и его соединений			
1.30.1.	Острое отравление кобальтом и его соединениями (проявления: лихорадка, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит)	T56.8	Кобальт и его соединения	Y96
1.30.2.	Хроническая интоксикация кобальтом и его соединениями (проявления: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмосклероз)	T56.8	Кобальт и его соединения	Y96

1.31.	Хроническая интоксикация сурьмой и ее соединениями (проявления: аллергические заболевания кожи)	T56.8	Сурьма и ее соединения	Y96
1.32.	Заболевания, связанные с воздействием мышьяка и его соединений			
1.32.1.	Острое отравление мышьяком и его соединениями (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый ларингит, острый фарингит, острый гастрит, острый энтерит, острый токсический гепатит, токсическая полинейропатия, токсическая миелополлинейропатия, токсическая энцефалопатия, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы)	T57.0	Мышьяк и его соединения	Y96
1.32.2.	Хроническая интоксикация мышьяком и его соединениями (проявления: токсическая миелополлинейропатия, токсическая полинейропатия, депигментация ногтей, аллопеция, хронический токсический гепатит, хронический ринит, хронический ларингит, эрозии и перфорации носовой перегородки, хронические поражения кожи (дерматиты, меланодермия))	T57.0	Мышьяк и его соединения	Y96
1.32.3.	Острое отравление мышьяковистым водородом (проявления: синдром внутрисосудистого гемолиза, гемолитическая анемия, острый токсический гепатит, токсическая нефропатия, токсическая энцефалопатия)	T57.0	Мышьяковистый водород	Y96
1.32.4.	Хроническая интоксикация мышьяковистым водородом (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, хронический токсический гепатит, токсическая нефропатия)	T57.0	Мышьяковистый водород	Y96
1.33.	Заболевания, связанные с воздействием фосфора и его соединений			
1.33.1.	Острое отравление фосфором и его соединениями (проявления: острый ринит, острый фарингит, острый трахеит, острый ларингит, острый токсический бронхит, ожоги кожи, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы)	T57.1	Фосфор и его соединения	Y96

1	2	3	4	5
1.33.2.	Хроническая интоксикация фосфором и его соединениями (проявления: хронический токсический бронхит, пневмо-склероз, токсическая анемия, остеоопатия костей нижней челюсти, помутнение роговицы, рубцы на коже, хрониче-ский токсический гепатит, расстройством вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия)	T57.1	Фосфор и его соединения	Y96
1.34.	Хроническая интоксикация марганцем и его соединениями (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия (марганце-вый паркинсонизм), деменция)	T57.2	Марганец и его соединения	Y96
1.35.	Заболевания, связанные с воздействием цианистого водорода			
1.35.1.	Острое отравление цианистым водородом (проявления: острый ларингит, острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, кома)	T57.3	Цианистый водород	Y96
1.35.2.	Хроническая интоксикация цианистым водородом (проявле-ния: токсическая энцефалопатия)	T57.3	Цианистый водород	Y96
1.36.	Острое отравление окисью углерода (проявления: карбокси-гемоглобинемия, токсическая энцефалопатия, синкопаль-ный синдром, кома)	T58	Окись углерода	Y96
1.37.	Заболевания, связанные с воздействием окислов азота			
1.37.1.	Острое отравление окислами азота (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый токсический бронхолит, отек легких, токсическая пневмония, острый дерматит, ожоги кожи)	T59.0	Окислы азота	Y96

1.37.2.	Хроническая интоксикация окислами азота (проявления: токсический пневмосклероз, хронический токсический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, келоидные рубцы кожи)	T59.0	Окислы азота	Y96
1.38.	Острое отравление формальдегидом (проявления: острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый бронхит, отек легких, ирритантный дерматит)	T59.2	Формальдегид	Y96
1.39.	Заболевания, связанные с воздействием газообразного хлора			
1.39.1.	Острое отравление газообразным хлором (проявления: острый конъюнктивит, острый кератит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый необструктивный, острый токсический бронхит, токсическая пневмония, отек легких)	T59.4	Газообразный хлор	Y96
1.39.2.	Хроническая интоксикация газообразным хлором (проявления: хронический конъюнктивит, хронический кератит, хронический ринит, хронический фарингит, хронический ларингит, хронический необструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, токсический пневмосклероз)	T59.4	Газообразный хлор	Y96
1.40.	Заболевания, связанные с воздействием фтора и его соединений			
1.40.1.	Острое отравление фтором и его соединениями (проявления: острый конъюнктивит, ожог глаз, острый ринит, в том числе эрозивный, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, ларингоспазм, острый токсический бронхит, острый токсический бронхиолит, отек легких, токсическая пневмония, ожог кожи и эпидермоз)	T59.5	Фтор и его соединения	Y96

1	2	3	4	5
1.40.2.	Хроническая интоксикация фтором и его соединениями (проявления: хронический эрозивный ринит с перфорацией носовой перегородки, остеоопатия длинных трубчатых костей, позноночника (флюороз скелета) I, II и III стадии, пневмосклероз, хронический токсический бронхит, хроническая obstructивная болезнь легких, хронический токсический альвеолит)	T59.5	Фтор и его соединения	Y96
1.41.	Острое отравление сероводородом (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, кома)	T59.6	Сероводород	Y96
1.42.	Острое отравление двуокисью углерода (проявления: токсическая энцефалопатия, кома)	T59.7	Двуокись углерода	Y96
1.43.	Заболевания, связанные с воздействием органических цианидов			
1.43.1.	Острое отравление органическими цианидами (проявления: острый ларингит, острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, кома)	T65.0	Органические цианиды	Y96
1.43.2.	Хроническая интоксикация органическими цианидами (проявления: умеренная гипохромная анемия, токсическая энцефалопатия, при попадании на кожу — ожоги)	T65.0	Органические цианиды	Y96
1.44.	Заболевания, связанные с воздействием нитро- и аминопроводными бензола и его гомологов			
1.44.1.	Острое отравление нитро- и аминопроводными бензола и его гомологов (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, гематологический синдром (меттемоглобинемия), токсическая энцефалопатия, токсическая кома, острый токсический гепатит)	T65.3	Нитро- и аминопроводные бензола и его гомологов	Y96

1.44.2.	Хроническая интоксикация нитро- и аминопроизводными бензола и его гомологов (проявления: рецидивирующая умеренно выраженная анемия, хронический токсический гепатит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия)	T65.3	Нитро- и аминопроизводные бензола и его гомологов, за исключением тринитротолуола	Y96
1.44.3.	Хроническая интоксикация тринитротолуолом (проявления: токсическая катаракта, хронический токсический гепатит, нормохромная анемия)	T65.3	Тринитротолуол	Y96
1.45.	Заболевания, связанные с воздействием дисульфида углерода			
1.45.1.	Острое отравление дисульфидом углерода (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, кома)	T65.4	Дисульфид углерода (сероугле-род)	Y96
1.45.2.	Хроническая интоксикация дисульфидом углерода (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая полинейропатия, токсическая энцефалопатия, генерализованное тревожное расстройство)	T65.4	Дисульфид углерода (сероугле-род)	Y96
1.46.	Заболевания, связанные с воздействием пестицидов			
1.46.1.	Острое отравление пестицидами (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, кома токсическая, острый энцефаломиелит, полиневропатия, острый токсический гастроэнтерит и острый токсический колит, острый токсический гепатит, токсическая нефропатия, острый бронхит, токсическая пневмония, отек легких, острый контактный дерматит, токсическая кардиомиопатия)	T60	Пестициды	Y96

1	2	3	4	5
1.46.2.	Хроническая интоксикация пестицидами (проявления: расстройством вегетативной (автономной) нервной системы, токсической энцефалопатия, хронический энцефаломиелит, полиневропатия, хронический токсический гастроэнтерит и хронический токсический колит, хронический токсический гепатит, хроническая токсическая нефропатия, хронический бронхит, анемия, хронический контактный дерматит, токсическая кардиомиопатия)	T60	Пестициды	Y96
1.47.	Заболевания, связанные с воздействием компонентов ракетного топлива			
1.47.1.	Острое отравление компонентами ракетного топлива (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, токсическая полиневропатия, токсический гастроэнтерит, токсический колит, острый токсический гепатит, острая токсическая нефропатия, острый конъюнктивит, острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый бронхит, токсическая пневмония, отек легких)		Компоненты ракетного топлива	Y96
1.47.2.	Хроническая интоксикация компонентами ракетного топлива (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, хронический энцефаломиелит, токсическая полиневропатия, хронический токсический гепатит, хроническая токсическая нефропатия, хронический бронхит, анемия, гипотиреоз, гипертиреоз)		Компоненты ракетного топлива	Y96
1.48.	Заболевания, связанные с воздействием отравляющих веществ кожно-нарывного действия			

1.48.1.	Острое отравление отравляющими веществами кожно-нарывного действия (проявления: эритематозно-буллезный дерматит, острый ларинготрахеобронхит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T 65.8	Отравляющие вещества кожно-нарывного действия (иприт, люизит, ипритно-люизитные смеси)	Y96
1.48.2.	Хроническая интоксикация отравляющими веществами кожно-нарывного действия (проявления: хронический обструктивный бронхит, токсический пневмосклероз, рубцовый кератит (помутнение роговицы), хронический дерматит)	T 65.8	Отравляющие вещества кожно-нарывного действия (иприт, люизит, ипритно-люизитные смеси)	Y96
1.49.	Заболевания, связанные с воздействием фосфорорганических отравляющих веществ			
1.49.1.	Острое отравление фосфорорганическими отравляющими веществами (проявления: расстройство зрения (миоз), миофибрилляции (судороги), расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, бронхоспазм, токсическая энцефалопатия, токсическая кома)	T 65.8	Фосфорорганические отравляющие вещества (зарин, зоман, ВИ-газы)	Y96
1.49.2.	Хроническая интоксикация фосфорорганическими отравляющими веществами (проявления: токсическая энцефалопатия, хронический токсический гепатит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы)	T 65.8	Фосфорорганические отравляющие вещества (зарин, зоман, ВИ-газы)	Y96
1.50.	Заболевания, связанные с воздействием несимметричного диметилгидразина, продуктов его синтеза и разложения			
1.50.1.	Острое отравление несимметричным диметилгидразином, продуктами его синтеза и разложения (проявления: острый токсический гепатит, острый эрозивный гастрит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, острый ларинготрахеобронхит, токсическая энцефалопатия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, миофибрилляции (судороги), токсическая кома, ожоги кожи)	T 65.8	Несимметричный диметилгидразин, продукты его синтеза и разложения (диметиламин, монометилгидразин, тетраметилтетразен, метилдидиметилгидразин, гидразин)	Y96

1	2	3	4	5
1.50.2.	Хроническая интоксикация несимметричным диметилгидразином, продуктами его синтеза и разложения (проявления: токсическая энцефалопатия, хронический токсический гепатит, хронический эрозивный гастрит, «немая» язва желудка и (или) луковичы двенадцатиперстной кишки, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы)	T 65.8	Несимметричный диметилгидразин, продукты его синтеза и разложения (диметиламин, монометилгидразин, тетраметилтетразен, метилдидиметилгидразин, гидразин)	Y96
1.51.	Заболевания, связанные с воздействием синтетического углеводородного топлива			
1.51.1.	Острая интоксикация синтетическим углеводородным топливом (проявления расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, гипотония на фоне тахикардии, токсическая энцефалопатия)	T 65.8	Синтетические углеводородные топлива (типа C8H12)	Y96
1.51.2.	Хроническая интоксикация синтетическим углеводородным топливом (проявления: токсическая энцефалопатия, хронический токсический гепатит, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, дерматит, гипотиреоз)	T 65.8	Синтетические углеводородные топлива (типа C8H12)	Y96
1.52.	Острые отравления и хронические интоксикации, связанные с воздействием комплекса химических веществ, перечисленных в пунктах 1.1-1.51 (проявления: см. пункты 1.1-1.51)	T 65.8	Химические вещества, указанные в пунктах 1.1-1.51	Y96
1.53.	Последствия острых отравлений, связанных с воздействием веществ, указанных в пунктах 1.1-1.51 (проявления: хронический токсический ларингит, хронический токсический назофарингит, хронический токсический трахеит, хронический токсический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, токсическая энцефалопатия, токсическое органическое астеническое расстройство, токсическая миелополлиневропатия, токсическая полиневропатия, токсический гастронтероколит, хронический токсический панкреатит, токсический гепатит, анемия, токсическая нефропатия, токсическая кардиомиопатия)	T 65.8	Химические вещества, указанные в пунктах 1.1-1.51	Y96

1.54.	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием химических веществ, обладающих канцерогенным действием	C00-C96	Химические вещества, обладающие канцерогенным действием**	Y96
1.55.	Заболевания кожи и ее придатков (за исключением указанных в пунктах 1.1–1.51), связанные с воздействием химических веществ, обладающих аллергенным действием (проявления: аллергический контактный дерматит, экзема, аллергическая крапивница, фотоконтактный дерматит)	L23 L50.0 L56.2	Химические вещества, обладающие аллергенным действием (аллергены)**	Y96
1.56.	Заболевания верхних дыхательных путей (за исключением указанных в пунктах 1.1–1.51), связанные с воздействием химических веществ, обладающих аллергенным действием (проявления: аллергический ринит, аллергический синусит, аллергический фарингит, аллергический ларингит, отек Квинке)	J68.2	Химические вещества, обладающие аллергенным действием (аллергены)	Y96
1.57.	Заболевания верхних дыхательных путей, связанные с воздействием аэролей химических веществ сложного состава (проявления: тотальные дистрофические заболевания верхних дыхательных путей — ринофаринголарингит, хронический гиперпластический ларингит)	J39.8	Аэрозоли химических веществ сложного состава, обладающие фиброгенным, аллергенным, раздражающим действием	Y96
1.58.	Заболевания кожи, связанные с воздействием химических веществ			
1.58.1.	Контактная крапивница	L50.6	Химические вещества, за исключением веществ, указанных в пункте 1.55	Y96
1.58.2.	Токсикодермия генерализованная Токсикодермия локализованная	L27.0 L27.1	Химические вещества	Y96
1.59.	Профессиональная бронхиальная астма аллергическая	J45.0	Химические вещества, обладающие аллергенным действием (аллергены). Производственные аэрозоли сложного состава, обладающие аллергенным действием	Y96

1	2	3	4	5
1.60.	Профессиональная бронхиальная астма неаллергическая	J45.1	Химические вещества, обладающие цитотоксическим действием (кварцодержащая пыль, органические растворители, вещества, обладающие раздражающим действием). Производственные аэрозоли сложного состава, обладающие цитотоксическим действием	Y96
1.61.	Профессиональный бронхит и профессиональная обструктивная болезнь легких, связанные с воздействием химических веществ			
1.61.1.	Острый токсический бронхит.	J68.0	Химические вещества, обладающие токсическим действием, за исключением веществ, указанных в пунктах 1.1-1.51	Y96
1.61.2.	Хронический токсический необструктивный бронхит	J68.8		
1.61.2.	Хронический пылевой необструктивный бронхит	J41.0		
1.61.3.	Хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит	J68.4		
1.61.4.	Хроническая обструктивная болезнь легких	J44.8	Каменноугольные смолы, асбест, асфальт, аммиак	Y96
1.62.	Эрозии, перфорации носовой перегородки	J34.8		
1.63.	Пневмокониозы, связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния более 10 %: — силикоз — антракосиликоз — силикосидероз; — силикосиликаты	J60 J62.8	Пыль с содержанием свободной двуокиси кремния более 10 % (рудничная, угольнопородная, огнеупорная, железорудная пыль, пыль производства керамических изделий, литейного производства и др.)	Y96

1.64.	Пневмокониозы, связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния менее 10% или пыли силикатов, содержащая двуокись кремния в связанном состоянии		Фиброгенные пыли с содержанием свободной двуокиси кремния менее 10%. Пыль силикатов, содержащая двуокись кремния в связанном состоянии	У96
1.64.1.	Силикаты: – талькоз; – калиониз, оливиниз, нефелиоз и другие	J62.0 J62.8	Пыль талька, слюды, муллита, глины, оливинов, цемента и др.	У96
1.64.2.	Карбокониозы: – антракоз; – графитоз; – сажевый пневмокониоз	J60 J63.3	Пыль сажи, графита, кокса, угля и др.	У96
1.64.3.	Пневмокониоз у работников, занятых на шлифовально-наждачных-зачистных работах (станноз)	J63.5	Пыль абразивная, наждачная, алмазная, гранитная и др.	У96
1.64.4.	Пневмокониозы от рентгеноконтрастных пылей: – сидероз; – станноз; – баритоз, манганокониоз	J63.4 J63.5 J63.8	Пыль рентгеноконтрастная (пыли железа, бария, марганца и др.)	У96
1.64.5.	Пневмокониоз при электросварке и газосварке	J68.0	Высокодисперсный сварочный аэрозоль, содержащий двуокись кремния, окислы марганца, железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др.	У96
1.64.6.	Пневмокониоз бокситный	J63.1 J64	Пыль бокситов	У96
1.64.7.	Алюминиз легкого	J63.0	Пыль алюминия и его соединений	У96
1.65.	Пневмокониозы, осложненные туберкулезом: – силикотуберкулез; – сониотуберкулез; – антракосиликотуберкулез	J65	Фиброгенная пыль	У96

1	2	3	4	5
1.66.	Заболевания, связанные с воздействием асбестосодержащих пылей: – асбестоз	J61	Асбестосодержащая пыль	Y96
1.67.	Гиперчувствительные пневмониты			
1.67.1.	Гиперчувствительный пневмонит	J68.0	Неорганические, токсико-аллергенные аэрозоли и аэрозоли сложного состава	Y96
1.67.2.	Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)	J67.0 J67.2	Органическая пыль	Y96
II. Заболевания, их последствия, связанные с воздействием производственных физических факторов				
2.1.	Заболевания, связанные с воздействием производственного неионизирующего излучения		Неионизирующие излучения	
2.1.1.	Заболевания, связанные с воздействием сверхвысокочастотного излучения (СВЧ-излучение) (проявления: катаракта)	H26.8	СВЧ-излучение	Y96
2.1.2.	Заболевания, связанные с воздействием инфракрасного излучения (проявления: катаракта)	H26.8	Инфракрасное излучение	Y96
2.1.3.	Заболевания, связанные с воздействием электромагнитного поля (ЭМП) (проявления: выраженные расстройства вегетативной (автономной) нервной системы, при воздействии ЭМП диапазона радиочастот — гематологический синдром (лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), гипоталамический синдром)	T66	Электромагнитное поле	Y96
2.1.4.	Заболевания, связанные с воздействием лазерного излучения (проявления: поражение органа зрения (роговицы глаз, сетчатки), поражение кожи (пигментные невусы, ожоги)	H26.8 L57.8	Лазерное излучение	Y96
2.1.5.	Заболевания, связанные с воздействием ультрафиолетового излучения (УФ-излучение) (проявления: – фотокератит, – фотодерматит)	H16.1 L56.8	УФ-излучение	Y96

2.1.6.	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием УФ-излучения	C00-C96	УФ-излучение	Y96
2.2.	Заболевания, связанные с повышенной или пониженной температурой окружающей среды			
2.2.1.	Заболевания, связанные с воздействием интенсивного теплового излучения, нагревающего производственного микроклимата (проявления: тепловой удар, тепловой обморок, тепловая судорога, тепловое обезвоживание)	T67.0	Интенсивное тепловое излучение, нагревающий производственный микроклимат	Y96
2.2.2.	Заболевания, связанные с воздействием охлаждающего производственного микроклимата (проявления: полинейропатия конечностей (сенсорная форма), периферический ангиодистонический синдром конечностей)	T69.8	Охлаждающий производственный микроклимат	Y96
2.3.	Заболевания, связанные с воздействием повышенного давления окружающей газовой и водной среды			
2.3.1.	Кессонная (декомпрессионная) болезнь: – острые – хронические – последствия	T70.3	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96
2.3.2.	Воздушная (газовая) эмболия (травматическая)	T79.0	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96
2.3.3.	Баротравма легких	T70.8	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96
2.3.4.	Последствия баротравмы легких (проявления: ателектаз легкого, эмфизема легкого, инфаркт легкого, пневмофиброз, дыхательная недостаточность, энцефалопатия, миелопатия, кардиосклероз, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, инфаркт кишечника, цирроз печени, хроническая печеночная недостаточность, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность)	T70.8	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96
2.3.5.	Баротравма уха	T70.0	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96

1	2	3	4	5
2.3.6.	Баротравма придаточной пазухи	T70.1	Повышенное давление окружающей газовой и водной среды	Y96
2.4.	Заболевания, связанные с воздействием производственных факторов акустической природы			
2.4.1.	Заболевания, связанные с воздействием производственного шума (проявления: шумовые эффекты внутреннего уха, нейросенсорная тугоухость двусторонняя)	H83.3 H90.6	Производственный шум	Y96
2.4.2.	Заболевания, связанные с воздействием инфразвука (проявления: нейросенсорная тугоухость двусторонняя, вестибулярный синдром, выраженные расстройства вегетативной (автономной) нервной системы)	T75.8	Инфразвук	Y96
2.4.3.	Заболевания, связанные с воздействием контактного ультразвука (проявления: полинейропатия верхних конечностей)	G62.8	Контактный ультразвук	Y96
2.5.	Заболевания, связанные с воздействием производственного ионизирующего излучения			
2.5.1.	Острая лучевая болезнь (клинические формы: костномозговая, кишечная, токсемическая, церебральная)	T66	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.2.	Хроническая лучевая болезнь (проявления: костномозговой синдром, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, синдром органических изменений нервной системы)	T66	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.3.	Последствия лучевой болезни (проявления: расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, дисциркуляторная энцефалопатия, нестойкий цитопенический синдром, гиперпластические состояния и бластоматозные процессы, парциальная гипоплазия кроветворения, лучевая катаракта, базалиома, пневмосклероз, пневмофиброз, гепатит)	T98.1	Ионизирующее излучение	Y96

2.5.4.	Острые местные лучевые поражения кожи (I (легкой) степени, II (средней) степени, III (тяжелой) степени, IV (крайне тяжелой) степени)	L58.0	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.5.	Местные острые лучевые поражения различных органов и тканей (проявления: – лучевой пульмонит, – лучевая энтеропатия)	J70.0 K52.0	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.6.	Лучевое поражение головного мозга (проявления: острое лучевое поражение мозга, последствия острого лучевого поражения мозга (дисциркуляторная энцефалопатия, глиоз мозга, демиелинизирующий энцефаломиелоз, расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, нейровисцеральная дисфункция)	G93.8	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.7.	Хронические лучевые поражения кожи	L58.1	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.8.	Последствия лучевого поражения кожи	L59.8	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.9.	Другие заболевания, связанные с воздействием ионизирующего излучения (проявления: острые поражения органа зрения (кератит, конъюнктивит, ангиоретинопатия), ангиопатия сетчатки, рубцово-дистрофические изменения переднего отдела глаза (бельмо, вторичная глаукома, заворот-выворот век, аплазия слезной точки), лучевая катаракта от внешнего общего или локального воздействия ионизирующего излучения, в том числе аппликации радиоактивных нуклидов (начальная катаракта, прогрессирующая, стабильная, зрелая катаракта), лучевые серозиты (плеврит, перикардит, перитонит)	T66	Ионизирующее излучение	Y96
2.5.10.	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием ионизирующего излучения	C00-C96	Ионизирующее излучение	Y96

1	2	3	4	5
2.6.	Заболевания, связанные с воздействием производственной вибрации		Производственная вибрация	
2.6.1.	Вибрационная болезнь, связанная с воздействием локальной вибрации (проявления: полинейропатия верхних конечностей, в том числе с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями, периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей (в том числе синдром Рейно), синдром карпального канала (компрессионная невропатия срединного нерва), миофиброз предплечий и плечевого пояса, артриты и перитартрозы лучезапястных и локтевых суставов)	T75.2	Локальная вибрация	Y96
2.6.2.	Вибрационная болезнь, связанная с воздействием общей вибрации, (проявления: периферический ангиодистонический синдром (в том числе синдром Рейно), полинейропатия верхних и нижних конечностей, в том числе с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями, полинейропатия конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня, церебральный ангиодистонический синдром)	T75.2	Общая вибрация	Y96
2.6.3.	Вибрационная болезнь, связанная с воздействием общей и локальной вибрации (проявления: заболевания и состояния, указанные в подпунктах 2.6.1 и 2.6.2)	T75.2	Общая и локальная вибрация	Y96
III. Заболевания, связанные с воздействием производственных биологических факторов				
3.1.	Инфекционные и паразитарные заболевания, связанные с воздействием инфекционных агентов	T75.8	Возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний, с которыми работники находятся в контакте во время работы	Y96

3.2.	Заболевания, связанные с воздействием антибиотиков, грибов-продуцентов, белково-витаминных концентратов (БВК), кормовых дрожжей, комбикормов (проявления: кандидоз верхних дыхательных путей, кожи, висцеральный кандидоз)	T75.8	Антибиотики, грибы-продуценты, белково-витаминные концентраты (БВК), кормовые дрожжи, комбикорма	Y96
3.3.	Заболевания кожи и ее придатков, связанные с воздействием биологических факторов, обладающих аллергенным действием (проявления: аллергический контактный дерматит, экзема, аллергическая крапивница, фотоконтактный дерматит)	L23 L50.0 L56.2	Биологические факторы, обладающие аллергенным действием (аллергены)	Y96
3.4.	Заболевания кожи и ее придатков, связанные воздействием биологических факторов, обладающих раздражающим действием (проявления: раздражающий контактный дерматит)	L24	Биологические факторы, обладающие раздражающим действием (ирританты)	
3.5.	Заболевания кожи и ее придатков, связанные с воздействием биологических факторов			
3.5.1.	Контактная крапивница	L50.6	Биологические факторы, за исключением указанных в пункте 3.3	Y96
3.5.2.	Токсикодермия: — генерализованная — локализованная	L27.0 L27.1	Биологические факторы	Y96
3.6.	Профессиональная бронхиальная астма аллергическая	J45.0	Биологические факторы, обладающие аллергенным действием (аллергены)	Y96
3.7.	Заболевания верхних дыхательных путей, связанные с воздействием биологических факторов, обладающих аллергенным действием (проявления: аллергический ринит и синусит, фарингит, ларингит, отек Квинке)	J68.2	Биологические факторы, обладающие аллергенным действием (аллергены)	Y96
3.8.	Гиперчувствительный пневмонит	J67.8	Биологические факторы	Y96

1	2	3	4	5
3.9.	Биссиноз	J66.0	Растительная пыль (хлопка, конопли, пеньки, сизали и др.)	Y96
3.10.	Злокачественные новообразования печени	C22	Вирусы гепатитов В и С (канцерогенное действие)	Y96
	IV. Заболевания, связанные с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением отдельных органов и систем			
4.1.	Полинейропатия верхних и нижних конечностей, связанная с воздействием функционального перенапряжения или комплекса производственных факторов	G62.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.2.	Опушение и выпадение матки и стенок влагалища	N81	Подъем перемещение тяжестей в сочетании с вынужденной рабочей позой	X50.1-8
4.3.	Компрессионные мононевропатии, связанные с функциональным перенапряжением			
4.3.1.	Синдром запястного канала	G56.0	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.3.2.	Невропатия срединного нерва (синдром круглого про- натора)	G56.1	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.3.3.	Невропатия локтевого нерва	G56.2	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8

4.3.4.	Невропатия лучевого нерва	G56.3	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.3.5.	Невропатия надлопаточного нерва	G58.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.3.6.	Невропатия малого берцового нерва	G57.3	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.4.	Рефлекторные и компрессионные синдромы шейного и пояснично-крестцового уровней, связанные с функциональным перенапряжением			
4.4.1.	Мышечно-тонический (миофасциальный) синдром шейного уровня	M53.1	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.4.2.	Радикулопатия (компрессионно-ишемический синдром) шейного уровня	M54.1	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.4.3.	Миелорадикулопатия шейного отдела	M53.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.4.4.	Мышечно-тонический (миофасциальный) синдром пояснично-крестцового уровня	M54.5	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8

1	2	3	4	5
4.4.5.	Радиклопатия (компрессионно-ишемический синдром) пояснично-крестцового уровня	M54.1	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.4.6.	Миелорадикулопатия пояснично-крестцового отдела	M53.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.	Болезни мягких тканей, связанные с функциональным перенапряжением			
4.5.1.	Хронические миофиброзы предплечий и плечевого пояса	M62.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.2.	Поражения плеча, связанные с физическим функциональным перенапряжением (проявления: плечелопаточный периаэртроз, адгезивный капсулит плеча, синдром сдавления ротатора плеча, тендиноз длинной головки двухглавой мышцы плеча, бурсит плеча, другие поражения плеча (бурсит субакромиальной и/или поддельтовидной синовиальной сумки, тендиноз подостной, малой круглой и надлопаточных мышц))	M75.0 M75.1 M75.2 M75.5 M75.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.3.	Теносиновит шиловидного отростка лучевой кости (стилоидоз лучевой кости, болезнь де Кервена)	M65.4	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8

4.5.4.	Эпикондилез надмыщелка плечевой кости: – латеральный – медиальный	M77.1 M77.0	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.5.	Хронический крепитирующий теносиновит кисти и запястья (общего разгибателя пальцев и длинного разгибателя большого пальца)	M70.0	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.6.	Остеоартрозы суставов с нарушением функции (плечевые суставы, локтевые суставы, коленные суставы)	M19.8	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.7.	Бурсит локтевого отростка	M70.2	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.5.8.	Препателлярный бурсит	M70.4	Физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации	X50.1-8
4.6.	Профессиональная дискинезия	G24.8	Высокодифференцированные движения в быстром темпе соответствующей локализации	X50.1-8
4.7.	Заболевания, связанные со зрительно-напряженными работами			
4.7.1	Прогрессирующая близорукость от повышенного напряжения зрения	H52.1	Зрительно-напряженные работы	X50.1-8

* Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятичный пересмотр).

** Принадлежность веществ к группе веществ, обладающих аллергенным, фиброгенным, канцерогенным действием, определяется в соответствии с «Гигиеническими нормативами «Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.1313-03», утвержденными и введенными в действие постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30 апреля 2003 г. № 76 (зарегистрировано Минюстом России 19 мая 2003 г. № 4568).

Учебное издание

Шпагина Любовь Анатольевна
Котова Ольга Сергеевна
Шпагин Илья Семенович
Паначева Людмила Алексеевна
Кузнецова Галина Владимировна
Кармановская Светлана Александровна
Карева Нина Петровна
Герасименко Оксана Николаевна

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ**

Учебное пособие

В авторской редакции

Компьютерная верстка *Т. В. Соболева*

Подписано в печать 20.04.2020. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл.-печ. л. 12,12.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: sibmedizdat@yandex.ru
Тел.: (383) 225-24-29.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре НГМУ
Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29