

## **ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**

По прогнозам Европейского респираторного общества, хронические респираторные заболевания к которым относится и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в силу широкой распространенности и последующего неизбежного роста их количества станут главными болезнями будущих десятилетий. ХОБЛ - одна из острейших глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время ХОБЛ - это четвертая причина смертности и одна из ведущих причин заболеваемости в мире, в 2004 г. насчитывалось около 64 млн больных, в 2005 г. на долю ХОБЛ пришлось примерно 5% всех случаев смерти (а это около 3 млн человек). При этом результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость ХОБЛ и смертность от нее в дальнейшем будут только расти. Так, в Исследовании глобального ущерба от заболеваний (Global Burden of Disease Study, GBD Study) 1990 г. ХОБЛ была на шестом месте среди причин смерти в мире и прогнозировали, что к 2020 г. она выйдет на третье, но в исследовании, проведенном повторно в 2010 г., ХОБЛ уже оказалась третьей причиной смерти от неинфекционных причин. Суммарное количество случаев смерти от ХОБЛ в 2000 г., по оценкам ВОЗ, основанным на данных о глобальных трудовых ресурсах, составило около 82% от всех случаев летальных исходов, вызванных профессиональными заболеваниями.

Несмотря на это, ХОБЛ по-прежнему остается одной из недооцениваемых причин заболеваемости и смертности взрослого населения, а количество крупномасштабных эпидемиологических исследований данного заболевания значительно меньше таковых для других распространенных болезней человека, еще меньшее их число посвящено специфической цели определения вклада профессиональных факторов в развитие ХОБЛ у трудоспособного населения, а в опубликованных работах нет единства методов и употребляемой терминологии. При этом роль профессиональных факторов для развития ХОБЛ доказана в достаточной мере - ряд крупных эпидемиологических исследований, завершившихся в последнее время, подтвердил значимость профессиональных факторов для развития ХОБЛ. Так, по данным исследования NHANES III, доля профессиональной ХОБЛ составила 19,2% среди всех обследованных и 31,1% среди лиц, никогда не куривших [160]. Важнейшим итогом проведенных в течение последних десятилетий исследований стала трансформация представлений о степени важности отдельных экзогенных этиологических факторов ХОБЛ, среди которых к 2006 г. в качестве основных общепризнанных выделились два: курение и профессиональные факторы риска.

Профессиональная ХОБЛ - заболевание, характеризуемое 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 раздражение патогенными частицами и газами производственной среды.

В этом определении подчеркнута основа ХОБЛ - хроническое воспаление в легочной ткани в ответ на действие патогенных частиц и газов, содержащихся в воздухе промышленной зоны, приводящее к развитию частично обратимой обструкции на уровне бронхиол и деструкции легочной паренхимы, результатом которой является эмфизема. Обструкция бронхиол и эмфизема - два обязательных компонента ХОБЛ, ее "визитная карточка" (рис. 1), хотя вклад первого или второго компонентов в течение заболевания у разных больных различен, что определяет индивидуальность проявлений болезни в каждом конкретном случае (понятие "фенотип ХОБЛ" будет подробно рассмотрено ниже). Важной особенностью ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующий характер, хотя темп прогрессирования может быть различным и зависит от множества факторов, от продолжения воздействия факторов риска до адекватности проводимого лечения.

Следует еще раз подчеркнуть, что в настоящее время не используется термин "хронический обструктивный бронхит". Согласно современным представлениям ХОБЛ - единая нозологическая форма. Что касается термина "хронический бронхит", то это самостоятельная нозологическая единица, определяемая как кашель с мокротой в течение как минимум 3 мес в году на протяжении 2 последних лет, которая может сопутствовать ХОБЛ, в том числе и влиять на течение болезни (например, усиливать бронхообструкцию). Хронический бронхит может присутствовать до развития ХОБЛ или присоединяться к ней с течением времени, в любом случае при сочетании ХОБЛ и хронического бронхита речь идет о коморбидности.

Профессиональная ХОБЛ - одна из ведущих форм профессиональной респираторной патологии в современных условиях. В течение последних нескольких десятилетий во всем мире наблюдается трансформация течения профессиональных заболеваний органов дыхания с параллельным изменением их нозологической структуры за счет снижения частоты тяжелых форм пневмокониозов с одновременным ростом удельного веса профессиональных бронхообструктивных заболеваний - как вследствие высокой распространенности последних в популяции в целом, так и в результате произошедшего уменьшения распространенности табакокурения в мире, позволившего выявить истинное бремя профессиональных факторов на развитие ХОБЛ.

ХОБЛ, как справедливо отметил в 2005 г. А.Р. Fishman, это новое название для давно известного патологического состояния. Период эволюции знаний о ХОБЛ охватывает около 200 лет. Наиболее ранние упоминания о ХОБЛ встречаются у Т. Bonet (1679 г.) при описании эмфиземы (раздутые легкие, "voluminous lungs" и позже у G.B. Morgagni (1769) при описании им 19 случаев гиперинфляции легких. Начало клинического понимания

бронхитического компонента ХОБЛ можно проследить у С. Vadhani (1814), который использовал слово "катар" при характеристике хронического кашля с гиперсекрецией слизи и описал бронхиолит и хронический бронхит как инвалидизирующие заболевания. Эмфизематозный компонент ХОБЛ был описан R.T.H. Laennec в его "Трактате о грудных болезнях" (1821) по результатам вскрытия больных, наблюдавшихся им в динамике. Он показал, что эмфизематозные легкие являются гипервоздушными, и описал наличие сочетания эмфиземы с гиперинфляцией и хронического бронхита у этих больных.

Начало исследований, посвященных проблеме ХОБЛ, было положено в 1958 г. на ежегодных конференциях по заболеваниям органов дыхания Aspen Lung Conference в Денвере, США. Первым термин ХОБЛ, как это принято считать, употребил W. Briscoe в 1965 г. За прошедшие с тех пор 5 с лишним десятилетий произошли серьезные изменения в понимании патогенеза и патологической анатомии данного заболевания, многократно менялось его определение, кардинально трансформировались подходы к терапии. В 1998 г. в попытке привлечь больше внимания к проблеме менеджмента и профилактики ХОБЛ группой ученых из США совместно с ВОЗ была организована Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD). Первым шагом работы GOLD была подготовка международной группой экспертов консенсусного доклада, впервые опубликованного в 2001 г., и с тех пор регулярно пересматривающегося.

Вопросы этиологии хронической патологии бронхиального дерева начали исследовать в конце XIX-начале XX в. Первым ученым, предположившим еще в 1866 г. в качестве причины хронического бронхита вдыхание пыли минерального, растительного или животного происхождения, был J. Copland (1866); в XIX в. в работах одного из основателей медицины труда британского исследователя Чарльза Тернера Сакра (Charles Turner Thackrah, 1795-1833) и известного британского гигиениста Эдварда Хэдлэма Гринхоу (Edward Headlam Greenhow, 1814-1888) показано наличие связи между пылевыми профессиями и развитием хронической бронхообструктивной патологии. Однако затем до 70-80 гг. XX в. вопросы этиологии профессиональных заболеваний бронхиального дерева не рассматривались специалистами по медицине труда. При этом долгое время хронический бронхит рассматривался скорее, как проявление пневмофиброза, но не самостоятельное заболевание, а интерес клиницистов к профессиональной респираторной патологии ограничивался исключительно интерстициальными заболеваниями легких: табакокурение, широко распространенное в среде промышленных рабочих, маскировало другие потенциальные факторы риска ХОБЛ. Начиная с 70-х годов XX в. количество научных исследований, посвященных влиянию профессиональных факторов на развитие ХОБЛ, стало нарастать. Эти работы, проведенные как в когортах промышленных рабочих, так и на основании широких популяционных

исследований, были обобщены в широко цитируемых сегодня систематических обзорах Маргарет Беклейк, Джона Стокли и Джиованни Вьегги.

С 1971 г. в СССР хронический бронхит у рабочих пылевых профессий (мучное, хлопковое, цементное производство) был внесен в официально действующий Список профессиональных заболеваний. За рубежом к вопросу каузации хронического бронхита с воздействием профессиональных факторов дольше относились скептически. Впервые концепция профессионального бронхита была предложена лишь в 1978 г. W.K.C. Morgan, британским исследователем в области медицины труда. Хронический бронхит был официально включен в Список профессиональных заболеваний в Великобритании в 1993 г., что немедленно привело к появлению большого количества (около 4000) случаев связи бронхита с профессией в 1994 г. и началу дискуссий о связи с профессией также и случаев ХОБЛ, в результате которых с конца 1990-х годов в Германии и Великобритании ХОБЛ у шахтеров признается профессиональным заболеванием, а с начала 2000-х годов начался процесс связи с профессией случаев ХОБЛ в США и Франции.

Если в 1990-е годы обоснованность отнесения промышленных аэрозолей к причинным факторам ХОБЛ некоторым исследователям еще представлялась спорной [88][89], то к настоящему времени накоплен впечатляющий объем убедительных эпидемиологических доказательств связи между воздействием промышленных аэрозолей и развитием ХОБЛ. Многочисленными популяционными исследованиями показана роль профессиональных факторов в развитии ХОБЛ, независимо от курения. Установлено, что профессиональные факторы способны, таким образом, не только быть непосредственной причиной ХОБЛ, но и способствовать ускорению снижения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) у пациентов с уже имеющимся заболеванием.

Говоря о длительном отсутствии интереса исследователей к влиянию факторов производственной среды на формирование ХОБЛ, справедливости ради необходимо отметить, что в XIX в. не делалось никаких предположений и о влиянии табачного дыма на развитие ХОБЛ. Вероятно, это было связано с началом массового потребления табака в Европе только после 1880 г. Поэтому и убедительные научные доказательства вероятности развития рака, хронического бронхита и ХОБЛ вследствие воздействия табака на органы дыхания были получены только во второй половине XX в. Представляется, таким образом, очевидным, что в более ранний период (до XX в.) причиной развития ХОБЛ являлись другие факторы, отличные от табакокурения.

В XX в. среди исследователей также достаточно долго не было единогласия относительно доли ХОБЛ, обусловленной воздействием профессиональных факторов. В начале 1950-х годов единственным фактором риска ХОБЛ считалось курение. Этот вывод был сделан на основании 7-летнего

перспективного исследования 792 мужчин, проведенного С. Fletcher и R. Peto [131], а также фрамингемского когортного исследования [180], и долгое время считался неопровержимым, несмотря на то, что С. Fletcher отметил важность профессиональных факторов как фактора риска ХОБЛ. В течение 1970-1980 гг. были опубликованы некоторые популяционные и когортные исследования, в которых показана возможность развития ХОБЛ и/или ускорения снижения ОФВ1 под воздействием производственных факторов, но мнение о том, что около 90% случаев ХОБЛ вызваны действием табака существовало довольно долго, до 90-х годов XX в.

К настоящему времени существование ХОБЛ профессиональной этиологии признано мировым научным сообществом. С 2002 г. ХОБЛ включена в Список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран-членов Международной организации труда. При проведенном в 2010 г. пересмотре этого Списка формулировка диагноза была дополнена перечислением доказанных профессиональных этиологических факторов данного заболевания [13]. Алгоритм по связи с профессией ХОБЛ профессиональной этиологии содержится в Руководстве по диагностике профессиональных заболеваний Европейской комиссии, изданном в 2009 г. Люксембургским офисом по официальным публикациям Европейского сообщества [169]. Вместе с тем вопрос о каузации ХОБЛ нельзя считать окончательно решенным как мировым научным сообществом, так и, что не менее важно, соответствующими законодательными и подзаконными актами различных стран. В частности, в Национальные списки профессиональных заболеваний ХОБЛ внесена к настоящему времени только во Франции и США, тогда как, к примеру, в Германии и Великобритании эта нозологическая форма в Национальных списках отсутствует, хотя у шахтеров признается профессиональным заболеванием.

В России проведены многочисленные исследования, посвященные патогенезу профессиональной респираторной патологии, клиническим проявлениям бронхообструктивного синдрома и факторам риска его развития у работников промышленных предприятий, вопросам терапии и реабилитации при профессиональных бронхообструктивных заболеваниях, изучению распространенности ХОБЛ у работников промышленных предприятий, оценке степени профессиональной обусловленности и/или величины профессионального риска у работников пылевых профессий, и в 2012 г. ХОБЛ включена в Национальный перечень профессиональных заболеваний Российской Федерации.

Наибольшая доказательная база имеется относительно следующих внешних факторов риска - табачного дыма, бытовых поллютантов и профессиональных факторов: промышленной пыли и химических веществ в виде паров, туманов и дымов.

Существенная часть пациентов, у которых диагностирована ХОБЛ, являются некурящими и никогда не курили. Названный выше общеизвестный факт обусловил постановку целого ряда вопросов, касающихся не только этиологии ХОБЛ, которая обусловлена разнообразными факторами, но и ее прогноза и терапии.

В течение последнего десятилетия увеличилось количество публикаций, доказывающих, что удельный вес ХОБЛ у некурящих гораздо выше, чем это полагали ранее. В многочисленных исследованиях определена величина добавочной популяционной доли риска (PAR%) ХОБЛ у некурящих, которая колеблется от 11 до 53%.

В заявлении Американского торакального общества (2003), ставшем классическим и одним из наиболее цитируемых исследований, посвященных роли профессиональных факторов в развитии ХОБЛ, сделан систематический обзор публикаций, на основании которого показано, что 15-20% всех случаев ХОБЛ может быть вызвано профессиональными факторами. За время, прошедшее с тех пор, как был опубликован данный документ, появилось большое количество исследований, в которых подтверждена важная роль промышленных аэрозолей в формировании ХОБЛ. Вышедшее в 2010 г. новое заявление Американского торакального общества вновь подтвердило: несмотря на то, что табакокурение является наиболее важной причиной ХОБЛ, существенная доля случаев ХОБЛ не может быть объяснена только им. Уровень добавочной доли популяционного риска (PAR%), обусловленный курением, колеблется от 9,7 до 97,9%, но в большинстве работ является ниже 80%. Это обозначает существенное, не менее 20%, бремя болезни, определяемое не курением, но прочими, в том числе профессиональными, факторами. Опубликованные позже исследования показывают сходные величины добавочной доли популяционного риска для некурящих работников - около 15-16%, и гораздо более высокие, около 40-50% при сочетанном воздействии курения и промышленных аэрозолей.

Российские данные также доказывают самостоятельную роль профессиональных факторов риска в формировании ХОБЛ. В качестве примера можно привести исследование, проведенное С.В. Бобровым и соавт. При исследовании 2166 рабочих предприятия атомного машиностроения, работавших в условиях контакта с аэрозолем токсико-радиационного действия, и 2500 пациентов группы контроля выявлено, что частота патологии бронхолегочной системы среди курящих и некурящих достоверно не различается: 47,6 и 42,2% соответственно. При дальнейшем анализе сопряженности факторов риска и ХОБЛ у мужчин, сопряженными с ХОБЛ, оказались курение, индекс пачка-лет  $\geq 25$ , индекс курящего человека  $\geq 240$  и стаж работы в основном производстве свыше 7 лет, у женщин - индекс курящего человека  $\geq 120$ , индекс пачка-лет  $\geq 10$  (но не сам факт курения), стаж работы в основном производстве свыше 7 лет и пассивное курение. Таким образом, полученные данные позволили сделать выводы, что в равной

степени с курением в развитии ХОБЛ имеет значение контакт с промаэрозолем на рабочем месте.

Примерами профессиональных факторов риска ХОБЛ, встречающихся на рабочем месте, являются:

- угольная пыль;
- кварцевая пыль;
- органическая пыль (пыль птицефабрик и свиноферм, зерновая, хлопковая);
- масляный туман;
- сварочный аэрозоль;
- продукты горения при пожарах;
- выхлопные газы дизельных двигателей;
- раздражающие вещества.

Входящие в состав промышленных аэрозолей соединения, которые могут быть причиной развития ХОБЛ, разделены на две группы - органические и неорганические. Из компонентов органической пыли в эксперименте доказана роль эндотоксина (липополисахарида) и пептидогликана, которые могут быть выделены как из растительных, так и из животных продуктов. Перечень факторов производственной среды, способных вызвать развитие ХОБЛ, постоянно и достаточно быстро увеличивается с ростом объема знаний, изменением технологических процессов и внедрением новых материалов.

Повышенный риск развития ХОБЛ доказан для работников следующих отраслей:

- горнодобывающей промышленности;
- металлургических производств;
- строительства и производства строительных материалов;
- пожарных;
- сельскохозяйственного производства;
- текстильной промышленности;
- железнодорожного транспорта.

Риск развития ХОБЛ при действии профессиональных факторов увеличивает наличие других неблагоприятных факторов производственной среды. В условиях производства, кроме пыли, паров, туманов и дымов, на работника могут воздействовать комплекс токсичных веществ неингаляционного действия, неблагоприятный микроклимат, физическое перенапряжение, что усиливает влияние непосредственных факторов риска ХОБЛ (например, физические перегрузки или высокая температура окружающей среды увеличивают минутный объем дыхания и, как следствие, поступление патогенных частиц в легкие). Главным неблагоприятным производственным фактором риска ХОБЛ является уровень респираторной фракции кварцевой пыли. Установлена связь между концентрациями промышленных аэрозолей и

уровнями заболеваемости и смертности работников. Имеют значение также стаж работы, возраст работника и ряд других факторов.

Табачный дым и профессиональные вредные факторы обладают синергическим действием, увеличивая риск развития ХОБЛ, взаимно потенцируя действие друг друга. При этом часть исследователей считают, что на фоне воздействия многокомпонентных промышленных аэрозолей неблагоприятный эффект курения не является статистически значимым.

Таким образом, за последние два десятилетия накоплен внушительный объем доказательств связи между профессиональными факторами и развитием ХОБЛ. Данный факт может быть связан с тем, что, как справедливо отметил в 2010 г. D. Fishwick, рабочее место является идеальным местом для диагностики ХОБЛ и изучения эффектов воздействия вредных частиц и газов на органы дыхания рабочих, поскольку большинство современных рабочих мест являются стабильными, а уровни вредных факторов легко определимы и могут быть измерены.

Профессиональная ХОБЛ по патогенезу, морфологии и, следовательно, по клиническим проявлениям во многом сходна с непрофессиональной, вызванной прочими факторами, но при этом имеет особенности, которые позволяют рассматривать профессиональную ХОБЛ как отдельную проблему не только профессиональной клиники, но и клиники внутренних болезней и пульмонологии.

Основа ХОБЛ при действии любых факторов риска - аномально усиленное персистирующее хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей и легочной паренхимы. Воспаление при этом имеет характерный паттерн с преобладанием активности макрофагального звена и сочетанием с атрофическими процессами в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева.

Многочисленные исследования на животных показали, что хроническое ингаляционное введение повреждающих агентов способно вызвать развитие и хронического бронхита и ХОБЛ. При этом имеется определенное сходство морфологических изменений, вызванных различными вредными частицами и газами: курением и промышленными аэрозолями, органическими и неорганическими. Наличие общих патогенетических механизмов формирования воспалительных реакций, обусловленных табачным дымом и промышленными аэрозолями, подтверждена и в эпидемиологических исследованиях. Считается, что эта общность обуславливает потенцирующее влияние курения и пыли.

Паттерн воспаления при профессиональной ХОБЛ - макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, секретирующие провоспалительные медиаторы [интерлейкин (ИЛ-8), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ЛТВ4, ИЛ-1 $\beta$ ] и

взаимодействующие с клетками дыхательных путей и паренхимы легких, что проявляется увеличением числа активированных макрофагов в ткани легкого и мокроте, а также увеличением концентрации макрофагальных цитокинов. Обнаружена высокая вариабельность воспалительного ответа у всех работающих в контакте с кварцсодержащими промышленными аэрозолями, в том числе у работников без респираторной патологии, в отличие от больных ХОБЛ курильщиков, у которых диапазон колебаний уровня цитокинов укладывается в пределы двух норм показателей. Установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов в разной степени у всех обследованных рабочих пылевых профессий, что соответствует существующим представлениям о патогенезе процессов, происходящих при действии кварцсодержащих промышленных аэрозолей. Наиболее чувствительным маркером патологического процесса при профессиональной ХОБЛ стал ИЛ-1 $\beta$ , с ростом концентрации которого вероятность развития ХОБЛ статистически значимо нарастает.

Известно, что воспалительный ответ и при других профессиональных респираторных заболеваниях, как и при ХОБЛ, характеризуется значительной концентрацией макрофагов в тканях и продукцией ими провоспалительных цитокинов. Описано несколько возможных механизмов, с помощью которых частицы кварцевой пыли могут инициировать активацию макрофагов и клеточное воспаление. К ним относится высокая цитотоксичность, приводящая к образованию активных форм кислорода, и секреции провоспалительных факторов, в том числе цитокинов. В норме весь этот комплекс направлен на разрушение чужеродных веществ, попавших во внутреннюю среду организма. Однако при постоянном действии факторов риска ХОБЛ запускается механизм, извращающий защитное действие иммунитета; нарушение иммунорегуляции проявляется усилением и персистенцией фактически нормального воспалительного ответа.

В итоге в воспалительной реакции, являющейся результатом клеточной кооперации, участвуют практически все клеточные элементы иммунной и респираторной систем, но ключевая роль принадлежит макрофагам (при профессиональной ХОБЛ), Т-лимфоцитам и нейтрофилам (при ХОБЛ курильщиков).

Одним из важнейших механизмов воспаления при ХОБЛ является оксидативный стресс - выделение избыточного количества активных форм кислорода и азота, оказывающих мощное разрушительное действие на все структуры респираторной системы. ХОБЛ характеризуется протеазно-антипротеазным дисбалансом, вызванным освобождающимися из макрофагов и нейтрофилов матриксными металлопротеиназами, коллагеназами и другими протеолитическими ферментами. Гипотеза протеазно-антипротеазного дисбаланса как причины формирующейся при ХОБЛ эмфиземы существует почти 50 лет, однако она до сих пор не

объясняет значительных различий в вариабельности клинических проявлений эмфиземы.

В условиях гигантского скопления нейтрофилов в капиллярной сети, при истощении местного антипротеазного потенциала и разрушающем действии оксидантов на клеточные мембраны происходят деструкция структурных элементов альвеол и формирование эмфиземы. Воспалительные изменения периферических воздухоносных путей (мелкие бронхи и бронхиолы с внутренним диаметром менее 2 мм) обуславливают раннее нарушение легочных функций у больных ХОБЛ. Наиболее характерные изменения в периферических воздухоносных путях - это их сужение. В результате хронического воспаления происходит ремоделирование бронхов и бронхиол, которое проявляется увеличением подслизистого и адвентициального слоя (отек, отложение протеогликанов, коллагена); увеличением размеров и числа слизистых и бокаловидных клеток; увеличением бронхиальной микрососудистой сети; гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры воздухоносных путей.

Необратимая обструкция бронхиол приводит к тому, что на выдохе часть воздуха задерживается в альвеолах. Это так называемый феномен "воздушных ловушек", образование которых приводит к гиперинфляции легких и, в условиях сниженной эластичности и повреждения легочной паренхимы - к развитию эмфиземы. Долгое время в состоянии покоя эти изменения больным никак не ощущаются. При физической нагрузке к легким предъявляются повышенные требования по оксигенации крови и, следовательно, компенсаторно увеличивается минутный объем дыхания. В условиях более частого и глубокого дыхания с каждым вдохом гиперинфляция нарастает и больной ощущает одышку и усталость, что объясняет снижение толерантности к физической нагрузке из-за одышки уже на ранних стадиях болезни.

Одним из важных элементов патогенеза ХОБЛ является неравномерность вентиляционноперфузионных отношений, приводящая к росту мертвого пространства и задержке выделения  $\text{CO}_2$ , особенно при физической нагрузке.

Изменения сосудов легких при профессиональной ХОБЛ наблюдаются еще до появления нарушений функции внешнего дыхания или возникновения легочной гипертензии. Эндотелиальная дисфункция, имеющая следствием вазоконстрикцию и гиперкоагуляцию, является пусковым механизмом легочной гипертензии. Значительный вклад в формирование легочной гипертензии вносит и запустевание капиллярного ложа, наблюдающееся при эмфиземе легких. Гипоксия, которая присоединяется при значительной степени бронхообструкции, является сильным стимулом к вазоконстрикции и вследствие этого - к легочной гипертензии. Эффект гипоксии может быть усилен ацидозом, который также оказывает прямое, хотя менее выраженное влияние на легочные сосуды (в основе повышения давления в легочной артерии в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение

сердечного выброса). Прямой эффект гипоксии связан с деполяризацией гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением вследствие изменения функции калиевых каналов клеточных мембран. Непрямым механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких, как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины (относятся к вазоконстрикторам, и их продукция значительно повышается в условиях гипоксии).

Хроническая гипоксия ведет к компенсаторному эритроцитозу с соответствующими нарушениями микроциркуляции, это создает дополнительные условия для повышения давления в системе легочной артерии и формирования легочного сердца. Развитие легочной гипертензии и легочного сердца является закономерным исходом длительного течения ХОБЛ, ремоделирования легочных артерий и запустевания капиллярного ложа стенок альвеол, требующих увеличения давления в малом круге.

Естественным проявлением хронического воспаления при ХОБЛ в общей популяции является гиперсекреция, клинически проявляющаяся продуктивным кашлем. Морфологическая особенность профессиональной ХОБЛ - сочетание с атрофическими процессами слизистой оболочки бронхов, следовательно, гиперсекреция в большинстве случаев будет отсутствовать.

Таким образом, обобщая результаты многочисленных патоморфологических исследований больных ХОБЛ, можно выделить четыре основных уровня патологических изменений.

1. Центральные воздухоносные пути.
2. Периферические воздухоносные пути.
3. Легочная паренхима.
4. Легочные сосуды.

Прогрессирующий характер ХОБЛ предполагает неуклонное ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы. Весь комплекс механизмов воспаления при ХОБЛ ведет, как это уже говорилось, к формированию двух основных процессов: нарушению бронхиальной проходимости и развитию эмфиземы.

Для больных ХОБЛ характерно наличие экстрапульмональных или системных проявлений болезни. Системные проявления при ХОБЛ вызваны оксидативным стрессом, высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, а также дисфункцией скелетных мышц. Системные проявления ХОБЛ прогностически значимы, имеют прямое отношение к общему состоянию здоровья больных и их качеству жизни.

Совершенствование представлений о патогенезе ХОБЛ является важнейшим инструментом, влияющим на основные стратегические принципы ведения больных, тактику лечения, организацию профилактики ХОБЛ. Условно

основные механизмы патогенеза ХОБЛ можно разделить на пять составных частей, взаимно дополняющих друг друга.

Перечисленные механизмы не исчерпывают всей сложной иерархии патогенеза ХОБЛ, а скорее представляют объекты проводимых в настоящее время фундаментальных и клинических исследований, а также потенциальные "точки" приложения методов диагностики и лечения. При этом следует подчеркнуть, что по мере прогрессирования ХОБЛ, нарастания эмфиземы и ремоделирования периферических бронхов болезнь приобретает качественно новый характер, проявляющийся снижением эффективности бронхолитической фармакотерапии и нарастанием дыхательной недостаточности.

ХОБЛ - представитель заболеваний с генетической предрасположенностью, или мультигенных заболеваний; т.е. развитие заболевания зависит от множества генов, их сочетания и взаимодействия с внешними факторами. О роли генома свидетельствует тот факт, что экспозиция доказанных факторов риска (в том числе и профессиональных поллютантов) не обязательно приводит к развитию ХОБЛ.

К появлению неблагоприятных генов, как правило, приводят точечные мутации - замена в гене одного нуклеотида другим; в результате в популяции накапливается определенное количество однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов. Известны также мутации тандемных повторов (VNTR), ассоциированные с полигенными заболеваниями, в том числе с ХОБЛ. К настоящему времени накоплен большой объем данных о влиянии тех или иных генов на формирование ХОБЛ. Соответственно основным звеньям патогенеза болезни, гены, значимые для ХОБЛ, кодируют белки иммунной системы [ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1RN, LTA, ФНО и трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1)], системы протеазы/антипротеазы (MMP9, TIMP2 и SERPINA3), окислительного стресса (GSTM1, GSTP1, GSTT1, EPHX1, SOD2 и SOD3), роста и развития легких (HNP1).

Далее приводим более подробную информацию о некоторых генах, значимых для развития ХОБЛ.

$\alpha$ 1-антитрипсин - основной физиологический ингибитор эластазы нейтрофилов и ряда других сериновых протеаз и, следовательно, играет важную роль в ограничении избыточного повреждения тканей при воспалении. Ген SERPINA 1, кодирующий  $\alpha$ 1-антитрипсин, это единственный ген, роль которого в развитии ХОБЛ абсолютно доказана, степень доказательства роли других намного меньше. Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина встречается у 1-2% больных ХОБЛ. При этом нарушается баланс системы протеиназы-антипротеиназы, что приводит к избыточной деструкции эластических волокон альвеол при воспалении и в итоге к развитию эмфиземы. Тяжелый дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина развивается у лиц,

гомозиготных по аллелю PI Z. В аллеле Z глутамин замещен на лизин, что привело к изменению структуры белка и дефекту его секреции гепатоцитами. Относительно гетерозигот PI MZ данные противоречивы. Метаанализ 16 исследований, проведенный С.Р. Hersh.

Из Berndt A., Leme A.S., Shapiro S.D. Emerging genetics of COPD. - EMBO Mol Med. 2012. - Vol. 11. - P. 1144-1155 и соавт., показал, что в исследованиях случай-контроль показана большая частота ХОБЛ среди лиц PI MZ, и эти данные не подтверждены в кросс-секционных исследованиях. Тем не менее риск ХОБЛ у гетерозигот PI MZ выше, чем у лиц с нормальным генотипом PI MM. Клиническое значение имеет как количественный дефицит фермента, так и его качественный дефект.

Ген рецептора ИЛ-6 (ИЛ-6R). ОНП rs4129267, локализованный в зоне гена ИЛ-6R на 1q21 показал слабую ассоциацию со снижением МОС25-75. ИЛ-6R участвует как в воспалительных, так и противовоспалительных реакциях. Комплекс ИЛ-6/ИЛ-6R играет роль в воспалении, индуцированном сигаретным дымом, рекрутируя воспалительные клетки в легкие.

ОНП rs1800470 гена ТФР- $\beta$ 1 ассоциирован с ХОБЛ, при этом генотип AA определен как протективный в отношении заболевания. ТФР- $\beta$ 1 - один из центральных цитокинов, главные эффекты которого - противовоспалительный и профибротический. В норме ТФР- $\beta$ 1 обеспечивает "стихание" воспалительной реакции и замещение погибших паренхиматозных клеток фиброзной тканью.

ФНО (тумор-некротизирующий фактор) - провоспалительный цитокин, значим для развития многих воспалительных заболеваний. ОНП rs1800629 гена ФНО ассоциирован с ХОБЛ.

Аллель G ОНП rs2276109, локализованный в регионе промоутера MMP12 (матриксная металлопротеиназа 12) на 11q22.3 значимо ассоциируется с ОФВ1, особенно у курильщиков; и ассоциируется с риском развития ХОБЛ у курильщиков. MMP 12 обладает антиэластазной активностью, и снижение ее экспрессии за счет низкой активности промоутера оказывает протективный эффект относительно ХОБЛ. Изучались и ассоциации ОНП других металлопротеиназ с развитием ХОБЛ. Так, в исследовании Г.Ф. Корытиной и соавт. выявлена ассоциация с ХОБЛ ОНП rs35068180 гена MMP 3, ОНП rs2280091 и rs2787094 дизинтегриновой металлопротеиназы ADAM33. В этом исследовании риск развития эмфиземы легких был повышен у носителей генотипа GG гена ADAM33.

Определена ассоциация между генами репарации дезоксирибонуклеазы hOGG1 Ser326Cys и XRCC1 Arg399Gln и предрасположенностью к ХОБЛ. Риск развития ХОБЛ был выше у курильщиков с генотипами hOGG1 326Cys и XRCC1 399Gln.

GSTO2 - член семейства глутатион-S-трансфераз, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и канцерогенов. Относительно патогенеза ХОБЛ важно, что глутатион-S-трансферазы метаболизируют мышьяк (компонент промаэрозоля и сигаретного дыма). ОНП rs156697, локализованный в зоне гена GSTO2 на 10q25.1, значимо ассоциирован со снижением ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ.

ОНП rs1828591 гена взаимодействующего белка семейства Hedgehog (ННП) ассоциирован с предрасположенностью к ХОБЛ. Также известны ОНП на 4q31, локализованные в межгенной зоне вблизи гена ННП и, возможно, участвующие в регуляции его экспрессии. ННП - сигнальная молекула, необходимая в процессе роста легких (как известно, нарушение эмбрионального развития легких также является фактором риска ХОБЛ).

Перечисленные выше гены значимы как для профессиональной ХОБЛ, так и для заболевания в целом. Ряд генов изучен непосредственно в связи с профессиональной ХОБЛ. Так, ассоциация ОНП rs729631 и rs840088 гена SERPINA 2 (система протеазы-антипротеазы) с профессиональной ХОБЛ была выявлена в группе больных, строителей по профессии (Финляндия). В том же исследовании выявлена ассоциация ОНП rs729631 и rs840088 гена SERPINA 2 с определенным фенотипом ХОБЛ, а именно с развитием панлобулярной эмфиземы. У сельскохозяйственных рабочих (зерноперерабатывающая промышленность) повышена заболеваемость ХОБЛ у курящих носителей аллеля СУР3А5\*1/\*3 гена СУР3А5 (система метаболизма ксенобиотиков), по сравнению с курящими носителями аллеля СУР3А5\*3/\*3 гена СУР3А5 и некурящими. У рабочих текстильной промышленности выявлена ассоциация полиморфизма гена микросомальной эпоксидной гидролазы (mEH) - фермента, участвующего в инактивации активных форм кислорода, и снижения функции легких. При исследовании полиморфизма Tyr113His и His139Arg у лиц с генотипом, характеризующимся сниженной функцией фермента, темп снижения ОФВ1 был выше.

Поскольку ХОБЛ - это результат воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм, то значимость отдельных генов для развития профессиональной ХОБЛ должна зависеть от действующего эколого-производственного фактора. Л.А. Шпагина и соавт. провели ассоциативное исследование ОНП rs1800470 гена ТФР-β1, rs1828591 гена ННП, rs 4129267 гена рецептора интерлейкина 6, rs1051730 гена никотинового рецептора 3 при ХОБЛ. Исследованы 82 больных профессиональной ХОБЛ I-II стадии, первая группа (n=52) - работающие в контакте с пылью, вторая группа - с комплексом органических растворителей ароматического ряда, контрольная группа (n=105) - здоровые доноры. В группе экспозиции пыли выявлена связь с ХОБЛ ОНП rs1800470 гена ТФР-β1 и ОНП rs1828591 гена ННП. Для ОНП rs1800470 гена ТФР-β1 генотипы

AA и AG - протективные в отношении развития болезни. Для ОНП rs1828591 гена HNP1B1 генотипы AA и AG определены как генотипы риска. Полученные при исследовании "химической" ХОБЛ данные несколько отличались от "пылевой" ХОБЛ. Так, не подтверждена ассоциация с ХОБЛ ОНП rs1800470 гена TFR-β1. ОНП rs1828591 гена HNP1B1 ассоциирован с "химической" ХОБЛ, но не удалось подтвердить генотипы с аллелем А в качестве факторов риска болезни, наоборот, генотип AG оказался протективным, а генотип GG - генотипом риска. Возможно, разные по своей природе факторы внешней среды (пыль и аэрозоль углеводов ароматического ряда) реализуют свое действие через различные механизмы, но в итоге приводят к одному результату - ограничению воздушного потока.

Знания о генетической предрасположенности к ХОБЛ открывают для профессиональной клиники возможности персонализированной медицины; оценка риска развития заболевания при контакте с тем или иным фактором - потенциально возможный качественно новый уровень профилактики профессиональных заболеваний. Знание степени риска профессиональной ХОБЛ позволит обоснованно сформулировать рекомендации по рациональному трудоустройству или определить показания к регулярной оценке функции дыхания в целях раннего выявления заболевания.

Одной из особенностей развития хронических заболеваний бронхолегочной системы, как профессиональных, так и непрофессиональных, является медленное нарастание клинической симптоматики. Профессиональная бронхообструктивная патология, в том числе профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в своем начале проявляется в виде непостоянного продуктивного кашля, на который больные часто не обращают внимания, а началом заболевания считают первый или один из первых острых эпизодов с повышением температуры тела и усилением кашля, обусловленных обострением давно существующего хронического заболевания. Указанная типичная особенность затрудняет диагностику во время периодического медицинского осмотра, требует активного расспроса больных и проведения функциональных исследований.

Развивается профессиональная ХОБЛ при длительном (10-15 лет) контакте с производственным фактором риска. Развитию заболевания в большинстве случаев предшествует синдром раздражения верхних дыхательных путей, обусловленный токсическим и ирритантным действием компонентов промаэрозоля.

Клиническая картина при профессиональной ХОБЛ зависит от характера и интенсивности воздействия факторов риска, степени бронхиальной обструкции, а также от наличия и выраженности коморбидной патологии и системных проявлений заболевания.

При профессиональной ХОБЛ ранняя диагностика представляется более вероятной, а положение больного - сравнительно более благоприятным по сравнению с ХОБЛ курильщика, поскольку работник пылевой профессии подлежит ежегодному периодическому медицинскому осмотру. Однако эти рассуждения не будут иметь реального воплощения в действительности, если периодический медицинский осмотр проводится формально, спирометрия либо не проводится вообще, либо качество ее неудовлетворительно. Недопустимым является диагностирование ХОБЛ профессиональной этиологии по обращаемости. Заболевание должно быть выявлено активно, до развития выраженных вентиляционных нарушений и гиперинфляции, снижающих трудоспособность и качество жизни.

Диагноз ХОБЛ, в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2014), следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анамнезе.

Диагноз ХОБЛ, как профессиональной, так и непрофессиональной, должен быть подтвержден с помощью спирометрии. Значение постбронходилатационного показателя объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1)/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) (так называемый модифицированный индекс Тиффно) ниже 0,70 подтверждает наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ.

Фиксированное значение постбронходилатационного отношения ОФВ1 /ФЖЕЛ <0,70 по-прежнему остается главным спирометрическим критерием ограничения скорости воздушного потока. Этот критерий прост, не зависит от должных значений, он использовался во многих клинических исследованиях, что позволило сформировать доказательную базу, на основе которой создано большинство существующих рекомендаций. Простота диагностики и сопоставимость данных - ключевой момент для клинициста, не являющегося специалистом в области респираторной медицины.

Необходимо помнить о том, что использование фиксированной величины отношения ОФВ1 /ФЖЕЛ = 0,7 для определения ограничения скорости воздушного потока приводит к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых людей. Это связано с тем, что показатели ОФВ1 с возрастом снижаются быстрее, чем показатели ФЖЕЛ. В свою очередь, у молодых пациентов, возраст которых не превышает 45 лет, использование названной фиксированной величины приводит, наоборот, к гиподиагностике ХОБЛ, особенно при умеренно выраженном заболевании.

Риск ошибочной диагностики при использовании фиксированного отношения как диагностического критерия невелик, поскольку показатели спирометрии - лишь одна группа параметров, используемых для

установления клинического диагноза ХОБЛ, а кроме спирометрии, начиная с GOLD (2011), используется анализ симптомов заболевания и факторов риска. Основными симптомами ХОБЛ в целом являются хронические и прогрессирующие одышка, кашель и продукция мокроты.

Важно понимать, что хронический кашель может присутствовать в течение многих лет до развития ограничения скорости воздушного потока. Работники пылевых профессий с данным симптомом должны быть обследованы в ходе периодического медицинского осмотра в целях уточнения характера патологии и причин, вызывающих кашель, а также для последующего назначения необходимых лечебных мероприятий. Однако существенное ограничение скорости воздушного потока может развиваться и без хронического кашля, поэтому трудно переоценить значение качественно выполненной спирометрии у работника пылевой профессии.

Одышка - наиболее важный симптом ХОБЛ, который является основной причиной инвалидизации пациентов и жалоб, связанных с данной болезнью. Для бронхообструкции, и в том числе для ХОБЛ, характерен экспираторный характер одышки. В типичных случаях больные описывают одышку как ощущение увеличивающихся усилий для дыхания, тяжести, нехватки воздуха, удушья. Однако термины, применяемые для описания одышки, могут и отличаться. Одышка на ранних стадиях болезни возникает только при значительной физической нагрузке и, как правило, расценивается больным как усталость; с течением болезни она усиливается постепенно и больной привыкает к сниженной переносимости нагрузок. Следовательно, одышка часто недооценивается самим больным, что снова возвращает нас к необходимости активного расспроса и проведения регулярной спирометрии.

Свистящее дыхание и стеснение в груди. Эти симптомы относительно нехарактерны для ХОБЛ в общей популяции. Дистанционные хрипы могут возникать в области гортани и обычно не сопровождаются патологическими аускультативными феноменами. С другой стороны, в ряде случаев могут выслушиваться распространенные сухие инспираторные или экспираторные хрипы. Отсутствие хрипов или стеснения в грудной клетке не исключает диагноз ХОБЛ, а их наличие не является подтверждением диагноза астмы. У больных профессиональной ХОБЛ, наоборот, свистящее дыхание и ощущение стеснения в грудной клетке, сухие свистящие хрипы при аускультации - распространенное явление. Это связано с тем, что для ХОБЛ, возникшей в условиях контакта с промаэрозолем, характерно развитие синдрома гиперреактивности бронхов вследствие действия пыли, промышленных паров, газов и дымов, содержащих вещества раздражающего действия. Гиперреактивность бронхов у таких больных может проявляться и эпизодами свистящего дыхания, и постнагрузочной бронхоконстрикцией (бронхоспазм, возникающий через 5-6 мин после прекращения физической нагрузки, не всегда ассоциирован с наличием бронхиальной астмы), и

бронхоспазмом при вдыхании холодного воздуха. Довольно часто профессиональная ХОБЛ сочетается с "химической" бронхиальной астмой. Вторая возможная причина дистантных хрипов у больных профессиональной ХОБЛ - синдром раздражения верхних дыхательных путей, когда хрипы обусловлены спазмом мышц гортани, трахеи, крупных бронхов в ответ на ирританты, которые содержит промаэрозоль. Синдром раздражения верхних дыхательных путей может предшествовать развитию ХОБЛ.

Кашель. Хронический кашель нередко служит первым симптомом ХОБЛ и недооценивается пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия факторов производственной или окружающей среды. Вначале кашель может быть непостоянным, но позже он присутствует каждый день, нередко в течение всего дня. Особенность кашля при профессиональной ХОБЛ - отсутствие или очень малый объем выделяемой мокроты. В типичных случаях кашель сухой. Данный феномен связан с тем, что профессиональная ХОБЛ в подавляющем большинстве случаев сочетается с глубокой атрофией слизистой оболочки и железистого аппарата бронхов и верхних дыхательных путей, вызываемой действием того же промаэрозоля. Следствием гиперреактивности бронхов может быть приступообразный сухой кашель. В некоторых случаях существенное ограничение скорости воздушного потока может развиваться без наличия кашля. В диагностическом процессе большое значение имеет исключение других причин хронического кашля.

Продукция мокроты. Типичный симптом для ХОБЛ в целом, но не характерна для профессиональной ХОБЛ. Как уже говорилось выше, длительное токсическое действие пыли, паров, туманов и дымов промышленной зоны приводит к повреждению мерцательного эпителия, а далее к гибели бокаловидных клеток и эпителия желез бронхов, с постепенным исходом в атрофию слизистой оболочки. Отделение гнойной мокроты при профессиональной ХОБЛ с большой вероятностью указывает на наличие бронхоэктазов, формирование которых характерно для профессиональных заболеваний органов дыхания. Наличие мокроты не исключено также в случае ХОБЛ при действии органической пыли, когда атрофия слизистой дыхательных путей выражена меньше.

Дополнительные симптомы при тяжелом течении заболевания. Усталость, потеря массы тела и анорексия являются обычными проблемами у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Они имеют прогностическое значение и могут также быть признаком другого заболевания (например, туберкулеза или рака легкого), поэтому всегда требуют дополнительного обследования. Кашлевые обмороки (синкопе) возникают в результате быстрого нарастания внутригрудного давления во время приступов кашля. Кашлевые усилия могут также приводить к переломам ребер, которые иногда протекают бессимптомно. Отеки голеностопных суставов могут быть единственными признаками развития легочного сердца.

Симптомы депрессии и/или тревожности заслуживают специальных вопросов при сборе анамнеза, поскольку при ХОБЛ такие симптомы обычно ассоциируются с повышенным риском обострений и ухудшенным состоянием пациентов, но могут усугубляться хроническим профессиональным стрессом.

В течение ХОБЛ выделяют две фазы: стабильную и обострение. Стабильным считается состояние, когда выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель и даже месяцев, а прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном динамическом наблюдении за больным (6-12 мес). Обострение ХОБЛ, согласно критериям GOLD (2014), - это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии. Обострения ХОБЛ являются важными событиями в течение заболевания, так как они негативно влияют на качество жизни пациента; ухудшают симптомы и функцию легких, причем возвращение к исходному уровню может занять несколько недель; ускоряют темп снижения функции легких; связаны со значительной летальностью, особенно у тех, кому необходима госпитализация; приводят к значительным социально-экономическим издержкам. Для обострений ХОБЛ профессионального генеза характерна стертость клинической картины обострений с последующим формированием обширных зон пневмофиброза.

Обострения ХОБЛ могут быть спровоцированы несколькими факторами. Наиболее частыми их причинами оказываются респираторные инфекции (вирусные или бактериальные). Бактерии, вызывающие обострения ХОБЛ, по частоте ранжируются следующим образом: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. *P. aeruginosa* одинаково - часто встречается у больных с редкими и частыми обострениями, *Haemophilus influenzae* - чаще у больных с редкими обострениями и *Enterobacteriaceae* - у больных с частыми обострениями. Редко в роли этиологических факторов обострения ХОБЛ выступают атипичные микроорганизмы - *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Важным условием развития бактериально-индуцированного обострения ХОБЛ является колонизация новыми штаммами или изменение антигенных свойств предшествующих штаммов. Наблюдали и смешанную бактериальную этиологию обострений ХОБЛ. Триггерами обострений могут быть и вирусы, например вирус гриппа, коронавирус, риновирус, метапневмовирус; возможен микст бактерия-вирус. В целом для обострений характерна более высокая частота бактериальной колонизации, чем для стабильного состояния. У пациентов, у которых в стабильном состоянии присутствует бактериальная инфекция, при обострении увеличивается микробная нагрузка.

Обострение ХОБЛ может провоцировать загрязнение воздуха. Специфичной для профессиональной ХОБЛ причиной обострений является ингаляция веществ раздражающего действия (хлор, диоксид серы, диоксид хлора, перекись водорода, формальдегид, озон, аммиак, диизоцианаты) или увеличение дозы ингалированного промаэрозоля:

при несоблюдении рабочим техники безопасности;

нарушении технологии производства, в результате которого концентрация пыли, паров, газов, туманов и дымов в воздухе рабочей зоны превышает предельно допустимые концентрации (ПДК);

техногенных авариях с выбросом вредных веществ.

Примерно в 1/3 случаев причина обострений ХОБЛ не может быть установлена. К состояниям, которые могут напоминать обострения и/или утяжелять их течение, относятся такие коморбидности и осложнения ХОБЛ, как пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, аритмии, пневмоторакс, выпот в плевральной полости. Эти состояния следует дифференцировать от обострений и при их наличии проводить соответствующее лечение. Доказано, что прекращение лечения также приводит к развитию обострений.

Тяжесть стабильной ХОБЛ традиционно оценивается степенью ограничения воздушного потока. Однако, хотя взаимосвязь выраженности ограничения воздушного потока и симптомов ХОБЛ существует, корреляция между ними весьма невысока. Например, классический маркер бронхиальной обструкции, ОФВ<sub>1</sub>, имеет низкую корреляцию с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ. Более того, видимое на практике улучшение симптомов заболевания, достигаемое с помощью бронхорасширяющих препаратов, у больных ХОБЛ часто не сопровождается какими-либо изменениями показателя ОФВ<sub>1</sub>.

Легочная гиперинфляция оценивается по степени повышения легочных объемов (функциональной остаточной емкости, FRC; остаточного объема, RV; общей емкости легких, TLC). Экспертами GOLD в настоящее время для оценки степени тяжести состояния пациентов рекомендуется оценка степени ограничения воздушного потока по показателю ОФВ<sub>1</sub>. Тем не менее аккумулируются данные, которые, вероятно, уже в скором будущем позволят разработать подобную шкале ограничения воздушного потока шкалу гиперинфляции для оценки состояния больных ХОБЛ.

При оценке состояния пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать также и многокомпонентность заболевания, имеющего различные, в том числе внелегочные, проявления. К системным проявлениям ХОБЛ относятся снижение безжировой массы тела, сердечно-сосудистые нарушения, остеопороз и др. Показана и роль ХОБЛ в коморбидности с метаболическим синдромом. В настоящее время появилось огромное количество

доказательств в пользу мнения о том, что оценка состояния больных ХОБЛ только по спирометрическим показателям способствует недооценке внелегочных проявлений заболевания.

Далее суммируем основные особенности клинической картины и течения ХОБЛ, обусловленной производственными факторами:

течение заболевания, как правило, медленно прогрессирующее с начальной реакцией на промаэрозоль в виде синдрома раздражения верхних дыхательных путей;

характерны атрофические процессы в бронхах и сочетание с атрофическим фарингитом;

высокая степень сочетания необратимых и обратимых (гиперреактивность бронхиального дерева в ответ на раздражающее действие пылей, газов) компонентов обструкции;

высокая частота бронхоэктатической трансформации в условиях химического промаэрозоля;

экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, экспозиция неорганической пыли - с большей тяжестью симптомов;

экспозиция биорезистентной пыли ассоциирована только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью, всегда сопровождается значительными фиброзными изменениями легких;

невыраженность клинических симптомов обострения (малопродуктивный кашель) при значительных пневмосклеротических и эмфизематозных изменениях в легких;

ХОБЛ, вызванная пестицидами, характеризуется преимущественным поражением мелких дыхательных путей; и, как уже говорилось выше, в случае профессиональной ХОБЛ имеется больше возможностей для диагностики заболевания на ранней стадии, чем в общей популяции.

Поскольку ХОБЛ у работников пылевых профессий характеризуется необратимостью прогрессирования, низкой эффективностью патогенетических методов терапии, сокращением периода трудоспособности, ранней инвалидизацией и высокой смертностью, то особую важность приобретает решение вопросов ранней диагностики ХОБЛ у работников пылевых производств, в особенности на фоне резкого ухудшения состояния здоровья трудоспособного населения Российской Федерации и высокого удельного веса профессиональных болезней органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей, более трети которых составляет профессиональная бронхообструктивная патология. Рост количества новых пылеопасных производств во многих регионах Российской Федерации, а соответственно, и контингента риска по развитию профессиональной респираторной патологии обуславливает необходимость разработки количественных критериев сравнительной оценки вкладов курения и промышленных аэрозолей при их одновременном воздействии в развитие ХОБЛ для проведения экспертизы связи данного заболевания с профессией с позиций доказательной медицины. Требуется также решение задачи поиска биомаркёров ХОБЛ профессиональной этиологии, в то время как таковые

имеются для оценки прогноза легочной функции, обострений и смертности при ХОБЛ курильщика.

Ранняя диагностика профессиональных заболеваний является основной целью работы профпатологической службы. В этом случае благодаря своевременному началу лечения удастся сохранить работникам их трудоспособность, работодателю - квалифицированные кадры, а также избежать дорогостоящих выплат и компенсаций по стойкой утрате трудоспособности. Следует, однако, отметить, что сама специфика проведения периодических медицинских осмотров препятствует эффективному диагностическому процессу: значительный удельный вес здоровых лиц, высокий темп работы врачей, страх пациента перед работодателем вследствие боязни увольнения усложняют работу врача и требуют тщательности осмотра при строгом выполнении необходимого объема дополнительных исследований. Поэтому нередки случаи первичной диагностики в ходе периодических медицинских осмотров запущенных форм респираторной патологии. Разработка четкого алгоритма определения диагноза профессионального заболевания органов дыхания на периодических медицинских осмотрах, включающего набор стандартных вопросов-клише для сбора жалоб, анамнестических данных и необходимых дополнительных сведений о пациенте, а также перечень необходимых объективных признаков заболевания с их количественной оценкой, позволяет сократить до минимума вероятность ошибки. При опросе пациента целесообразно использовать стандартные валидированные анкеты; примером может быть анкета GARD - разработанная для популяционных исследований, она подходит и для клинической практики. Доступность информации о профессиональном риске определяет степень достоверности выводов профпатолога о вероятности связи заболевания с профессией.

Эффективное выявление случаев профессиональной ХОБЛ требует обязательного выполнения трех условий:

оценки влияния профессиональных и непрофессиональных факторов риска;  
диагностики скудных в начале болезни клинических симптомов ХОБЛ;  
проведения исследования вентиляционной функции легких.

Данный пошаговый алгоритм диагностики позволяет, во-первых, выявить группу риска развития заболевания (работники с длительным стажем работы в контакте с высокими концентрациями промышленной пыли и/или ирритантов); во-вторых, в группе риска выделить группу работников с кашлевым анамнезом и/или наличием одышки; в-третьих, подтвердить предполагаемый диагноз ХОБЛ с помощью спирометрии либо при отсутствии типичных вентиляционных нарушений заподозрить наличие простого (необструктивного) профессионального бронхита.

Одним из важнейших с точки зрения атрибуции заболевания к профессиональной патологии является ответ на вопрос о том, имеются ли на

рабочем месте пациента профессиональные факторы риска развития профессиональных заболеваний органов дыхания? От правильного ответа на этот вопрос зависит результат диагностического процесса, поэтому необходимо обеспечить качественный сбор профессионального анамнеза при высокой степени достоверности информации об уровнях вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Безусловно, обязательным условием диагностики является высокий уровень знаний специалиста по медицине труда о характере вредного действия промышленных аэрозолей различного состава.

Можно без колебаний согласиться с мнением известных специалистов по медицине труда S.M. Tarlo, P. Cullinan и B. Nemery (2011) относительно того, что в диагностическом процессе врача-профпатолога важнейшим является фактор уверенности: "Насколько велика степень нашей уверенности в том, что данное состояние является обусловленным профессиональными факторами?" Очевидно, что при ХОБЛ степень уверенности специалиста никогда не может быть абсолютной, как, например, при силикозе, асбестозе или профессиональной астме. Поэтому необходимы достоверная оценка условий труда, корректный расчет пылевой нагрузки, учет сопутствующих вредных факторов производственной среды и трудового процесса.

роме этого, при изучении анамнеза у пациента с установленным диагнозом или подозрением на профессиональную ХОБЛ, в соответствии с критериями GOLD (2014), следует оценить:

воздействие прочих факторов риска, таких как курение или факторы окружающей среды;

наличие в анамнезе других заболеваний органов дыхания - бронхиальной астмы, аллергических заболеваний, синуситов или полипов носа, а также перенесенных в детстве респираторных инфекций;

семейный анамнез ХОБЛ или другого хронического заболевания органов дыхания;

характер развития симптомов, поскольку ХОБЛ в типичных случаях развивается у лиц старше 40 лет, при этом большинство пациентов в течение ряда лет до обращения за медицинской помощью отмечают возрастающую одышку, частые зимние простуды и некоторые другие изменения самочувствия;

предыдущие обострения или госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания - больной может рассказать о периодическом ухудшении самочувствия, не зная, что оно связано с обострениями ХОБЛ;

наличие сопутствующих заболеваний - сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, заболевания опорно-двигательного аппарата, злокачественные опухоли и др.;

влияние болезни на жизнь пациента - ограничение физической активности, эпизоды временной нетрудоспособности, влияние на выполнение семейных обязанностей, самочувствие и сексуальную активность, развитие депрессии или тревожности;

возможность социальной и семейной поддержки пациента;

возможность уменьшения воздействия факторов риска, особенно отказ от курения.

Решение о наличии либо отсутствии причинно-следственной связи между воздействием профессиональных факторов и формированием ХОБЛ принимается комиссионно с учетом всех изложенных выше соображений.

При этом, безусловно, необходимо тщательно сформулировать собственно диагноз ХОБЛ, установив наличие физикальных изменений, клинических проявлений, удостоверившись в наличии и степени функциональных нарушений.

Физикальное обследование - важная часть медицинского осмотра, но в дебюте ХОБЛ его результаты редко могут быть диагностически важными. Как правило, физикальные признаки ограничения скорости воздушного потока отсутствуют вплоть до развития значительного нарушения легочной функции, поэтому они обладают относительно низкими чувствительностью и специфичностью. Несмотря на то что при ХОБЛ могут наблюдаться некоторые физикальные симптомы, их отсутствие не исключает диагноза.

Наиболее воспроизводимым, объективным и доступным методом измерения ограничения скорости воздушного потока является спирометрия. Измерение только пиковой скорости выдоха (PEF), несмотря на хорошую чувствительность данного метода, не может использоваться в качестве единственного диагностического теста из-за слабой специфичности при ХОБЛ.

При диагностике ХОБЛ, для последующего назначения адекватной терапии заболевания, определяют:

влияние заболевания на общее состояние здоровья пациента;

степень тяжести ХОБЛ;

риск будущих неблагоприятных событий (обострение, госпитализация или смерть).

Для этого необходимо оценить выраженность симптомов, степень ограничения воздушного потока и частоту обострений.

Существует несколько вопросников для оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Эксперты GOLD рекомендуют использовать два:

модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council questionnaire, mMRC);

тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT).

Вопросник mMRC позволяет оценивать только нарушения физической активности, связанные с одышкой. Он хорошо соотносится с другими

методами оценки состояния здоровья и позволяет прогнозировать риск смерти.

Пациенту предлагается прочитать вопросник, состоящий из четырех утверждений, и выбрать только одно из них, наиболее применимое к оценке самочувствия в настоящее время.

mMRC, степень 0. Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке.

mMRC, степень 1. Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму.

mMRC, степень 2. Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе.

mMRC, степень 3. Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности.

mMRC, степень 4. У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь.

Тест оценки ХОБЛ (CAT) позволяет оценить влияние ХОБЛ на повседневную жизнь и здоровье пациента. Он представляет собой вопросник из 8 пунктов, позволяющий сформировать числовой показатель, характеризующий ухудшение состояния здоровья пациента с ХОБЛ. CAT был разработан для использования во всем мире, для чего были выполнены и представлены для всеобщего доступа валидированные переводы на множество языков. Количество баллов при выполнении теста находится в диапазоне от 0 до 40; показатель очень хорошо коррелирует с результатами оценки качества жизни по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ), заслуживает доверия и является достаточно чувствительным.

Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ основана на постбронходилатационных значениях ОФВ1. Начиная с GOLD (2011), спирометрические критерии определяют степень тяжести не заболевания, а ограничения скорости воздушного потока. Так, у пациентов с ОФВ1/ФЖЕЛ <0,70 - это:

GOLD 1: легкая ОФВ1  $\geq 80\%$  от должного;

GOLD 2: средней тяжести  $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$  от должного;

GOLD 3: тяжелая  $30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$  от должного;

GOLD 4: крайне тяжелая ОФВ1 <30% от должного.

Корреляция показателя ОФВ1 с симптомами и качеством жизни пациента, к сожалению, очень слабая. Как это было убедительно показано в исследованиях, проведенных P.S. Burge и соавт. и P.W. Jones, в каждой спирометрической категории пациентов встречаются лица как с относительно удовлетворительным, так и с очень плохим состоянием здоровья. Поэтому кроме спирометрической оценки требуется также четкая оценка симптомов заболевания.

Поскольку ХОБЛ часто развивается в среднем возрасте, у пациентов обычно имеется ряд коморбидных состояний. ХОБЛ сама по себе также оказывает значительные внелегочные (системные) воздействия на организм, включая потерю массы тела, нарушения питания и дисфункцию скелетных мышц, проявляющуюся как саркопенией, так и нарушением функции мышечной ткани. Это нарушение, вероятно, вызывается несколькими факторами (отсутствие двигательной активности, плохой рацион, воспаление, гипоксия) и приводит к непереносимости физической нагрузки и плохому состоянию здоровья у пациентов с ХОБЛ. Важно отметить, что дисфункция скелетных мышц является устранимой причиной снижения толерантности к физической нагрузке. Сопутствующие заболевания, которые часто возникают у пациентов с ХОБЛ, включают сердечно-сосудистые заболевания, дисфункцию скелетных мышц, метаболический синдром, остеопороз, депрессию и рак легких. Наличие ХОБЛ может увеличивать риск развития других заболеваний; особенно это заметно на примере связи ХОБЛ и рака легких. Вызвано ли это общими факторами риска (например, курением), генетической предрасположенностью или нарушением клиренса канцерогенов, не ясно. Сопутствующие заболевания могут быть у пациентов с легким, средней тяжести и тяжелым ограничением воздушного потока, оказывают независимое влияние на смертность и частоту госпитализаций и требуют специального лечения. Таким образом, у всех пациентов с ХОБЛ следует проводить обследование на предмет наличия сопутствующих заболеваний и их лечение. Рекомендации по диагностике, оценке степени тяжести и лечению конкретных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ не отличаются от таковых для всех других групп пациентов.

Для интегральной оценки ХОБЛ, в соответствии с требованиями GOLD (2014), объединяют все три оценки: оценку выраженности симптомов, спирометрическую классификацию и оценку риска обострений. Два балла и более по шкале mMRC и 10 баллов и более по шкале CAT свидетельствуют о высоком уровне выраженности симптомов.

Для оценки степени ограничения воздушного потока используют спирометрическую классификацию.

Оценка риска обострений может быть проведена двумя методами: на основании степени тяжести ограничения воздушного потока по GOLD, в которой классы GOLD 3 и GOLD 4 указывают на высокий риск обострений; на основании данных анамнеза конкретного пациента о частоте обострений в предыдущий год, при этом наличие двух обострений в год и более указывает на высокий риск обострений в будущем.

Если оценки риска обострений по спирометрической классификации и анамнестическим данным не совпадают, то следует использовать наивысшую оценку.

Подводя итог, можно описать группы пациентов ХОБЛ следующим образом. Пациенты группы А: "низкий риск", "меньше симптомов". У таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 1 или 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0-1 обострение в год при 0-1 баллах по шкале mMRC или менее 10 баллов по САТ.

Пациенты группы В: "низкий риск", "больше симптомов". У таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 1 или 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0-1 обострение в год при 2 баллах и более по шкале mMRC или 10 баллов и более по САТ.

Пациенты группы С: "высокий риск", "меньше симптомов". У таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 3 или 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или 2 обострения и более в год 0-1 баллов по шкале mMRC или менее 10 баллов по САТ.

Пациенты группы D: "высокий риск", "больше симптомов". У таких пациентов наблюдается спирометрический класс GOLD 3 или 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или 2 обострения и более в год 0-1 баллов по шкале mMRC или менее 10 баллов по САТ.

В 2012 г. была предложена детализация классификации для групп С и D [191]. Возможны 3 ситуации, когда пациент с ХОБЛ может быть определен в одну из этих категорий.

Степень ограничения воздушного потока 3 или 4 GOLD при частоте обострений менее 2 в год (С1, D1).

Два обострения и более в год при степени ограничения воздушного потока 1 или 2 GOLD (С2, D2).

Степень ограничения воздушного потока 3 или 4 GOLD и 2 обострения и более в год (С3, D3).

В последнем пересмотре GOLD (2014) приведены следующие доказательства корректности приведенной выше классификации ХОБЛ:

пациенты с высоким риском обострений обычно принадлежат к спирометрическим классам GOLD 3 или 4 (тяжелое или крайне тяжелое ограничение скорости воздушного потока) и вполне могут быть выявлены по анамнестическим данным;

повышенная частота обострений сочетается с более быстрым снижением ОФВ1 и выраженным ухудшением состояния здоровья;

10 баллов и более по вопроснику САТ сопровождаются значительным ухудшением состояния здоровья.

Даже при отсутствии частых обострений пациенты, принадлежащие к спирометрическим классам GOLD 3 и GOLD 4, подвергаются большему риску госпитализации и смерти. Следовательно, их необходимо отнести к группам высокого риска обострений. Такой подход в сочетании с оценкой потенциальных сопутствующих заболеваний лучше отражает сложность ХОБЛ, чем одномерный анализ ограничения скорости воздушного потока, ранее использовавшийся для определения стадии заболевания, и формирует основу для рекомендаций по индивидуализированному лечению.

Кроме того, в ходе диагностического процесса при ХОБЛ могут рассматриваться и использоваться следующие диагностические исследования.

Лучевая диагностика. Рентгенография органов грудной клетки бесполезна при диагностике собственно ХОБЛ, однако важна для исключения других диагнозов и выявления серьезных коморбидных состояний, которыми могут быть заболевания органов дыхания (фиброз легких различной этиологии, бронхоэктазы, патология плевры), патология опорно-двигательного аппарата (например, кифосколиоз) и заболевания сердца (например, кардиомегалия). Рентгенологические изменения при ХОБЛ включают признаки гиперинфляции (уплощенная диафрагма на боковом снимке, увеличение ретростернального пространства), повышенную прозрачность легочных полей и ослабление сосудистого рисунка. Компьютерная томография органов грудной клетки в рутинной практике не рекомендуется, однако при сомнениях в диагнозе ХОБЛ она может помочь провести дифференциальную диагностику. Проведение компьютерной томографии органов грудной клетки необходимо, кроме того, при решении вопроса о хирургическом вмешательстве (частичная резекция легкого).

Исследование легочных объемов и диффузионной способности легких. При ХОБЛ, начиная с ранних стадий заболевания, характерны задержка воздуха в легких (повышение остаточного объема) и развитие статической гиперинфляции (увеличение общей емкости легких), развивающейся по мере снижения скорости воздушного потока. Исследование легочных объемов позволяют оценить степень тяжести ХОБЛ, но не является определяющим при выборе лечебной тактики. Измерение диффузионной способности легких (DLCO) дает информацию о функциональном вкладе эмфиземы в ХОБЛ и часто является полезным при обследовании пациентов с одышкой, выраженность которой не соответствует степени ограничения скорости воздушного потока.

Пульсоксиметрия и исследование газов артериальной крови. Пульсоксиметрию используют для оценки степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и потребности в кислородотерапии. Ее необходимо проводить всем стабильным пациентам с величиной ОФВ<sub>1</sub>

менее 35% от должного или с клиническими признаками развития дыхательной или правожелудочковой сердечной недостаточности. При показателях сатурации крови по данным пульсоксиметрии менее 92% необходимо проведение исследования газов артериальной крови.

Скрининг дефицита  $\alpha$ 1-антитрипсина. Скрининг на наличие данного генетического нарушения рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для пациентов с ХОБЛ, проживающих на территориях с высокой частотой встречаемости данного дефицита. Обычно это пациенты с эмфиземой нижних долей легких, которым диагноз ХОБЛ был установлен в молодом возрасте (до 45 лет). При концентрации  $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови менее 15-20% от нормы высока вероятность, что больной страдает гомозиготным типом дефицита  $\alpha$ 1-антитрипсина.

Комплексные шкалы. Некоторые показатели позволяют выявить пациентов с повышенным риском летального исхода (ОФВ1, переносимость физической нагрузки, потеря массы тела, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови). Поэтому был предложен относительно простой подход к установлению степени тяжести ХОБЛ с помощью комбинации перечисленных показателей. Метод BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) позволяет получить комбинированный показатель в баллах для прогноза последующей выживаемости, который более чувствителен, чем любой из перечисленных показателей по отдельности.

Согласно современным представлениям ХОБЛ - единая нозологическая единица, характеризующаяся, однако, значительной гетерогенностью проявлений. Неоднородность больных ХОБЛ обуславливает целесообразность выделения внутри нозологии различных фенотипов болезни. Фенотип - это любой признак, на основании которого можно отличить одну группу больных ХОБЛ от другой. Основанием для подразделения на фенотипы может быть клиническая картина, особенности течения заболевания, лабораторные симптомы, рентгенологические симптомы и т.д. Практическая необходимость выделения фенотипов - прогнозирование течения заболевания и его осложнений, ответа на терапию, следовательно, дифференцированное определение диагностической и терапевтической тактики.

"Классическими" считаются фенотипы ХОБЛ, выделенные на основании клинической картины следующие.

Эмфизематозный - преобладают симптомы эмфиземы, менее выражены симптомы дыхательной недостаточности, практически нет гиперсекреции. Кожные покровы обычно розовые, отеки не характерны, типичная "бочкообразная" деформация грудной клетки. Характерный симптом - одышка и снижение толерантности к физической нагрузке (следствие гиперинфляции). Часто - нутритивный дефицит.

Бронхитический - преобладают симптомы дыхательной недостаточности и хронического бронхита, быстро развивается правожелудочковая недостаточность. Характерен цианоз кожи, рано появляются периферические отеки, наряду с одышкой выражен продуктивный кашель.

Смешанный - сочетание признаков первых двух фенотипов.

Одним из наиболее важных событий в течение ХОБЛ является обострение. Ранее уже говорилось, что анамнестические данные о частоте обострений позволяют оценить риск обострений в будущем, а именно: частые обострения - это риск частых обострений. Если интервал между первым и вторым обострением составляет в среднем 5 лет, то между девятым и десятым менее 4 мес. Риск последующих тяжелых обострений повышается в 3 раза уже после второго тяжелого обострения, а после десятого - в 24 раза по сравнению с риском после первого обострения. Частота обострений предопределяет тяжесть и скорость прогрессирования бронхиальной обструкции - при тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ частота обострений выше, чем при 1-й и 2-й степени тяжести болезни; частые обострения коррелируют с быстрым прогрессированием. Частые обострения значительно снижают качество жизни больных. Таким образом, нет сомнений, что частота обострений - основание для фенотипирования. Выделяют:

фенотип с частыми обострениями;

фенотип с редкими обострениями.

Как особенности клинической картины ("классический" фенотип), так и частота обострений определяют прогноз и выбор терапевтической стратегии, поэтому целесообразно объединение двух систем фенотипирования:

эмфизематозный фенотип с редкими обострениями;

эмфизематозный фенотип с частыми обострениями;

бронхитический фенотип с редкими обострениями;

бронхитический фенотип с частыми обострениями.

Фенотип с частыми обострениями определяет тяжелое течение заболевания, быстрое его прогрессирование и серьезный прогноз, следовательно, требует более интенсивного лечения, в отличие от фенотипа с редкими обострениями. Преобладание эмфиземы и гиперинфляции означает преимущественную потребность в бронхолитиках, а преобладание бронхита и воспаления - потребность в противовоспалительной терапии.

Перспективные фенотипы ХОБЛ:

эмфизема;

хронический бронхит;

астма-ХОБЛ;

системное воспаление;

персистирующее воспаление;

женский пол;

нелеченные больные;  
молодые больные;  
быстрое прогрессирование;  
частые обострения;  
коморбидность;  
персистирующая бактериальная инфекция.

С высокой скоростью снижения ОФВ<sub>1</sub> и развитием осложнений ассоциированы частые обострения, персистирующее воспаление, отсутствие терапии, бактериальная инфекция в стабильную фазу болезни. Коморбидные состояния, такие, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, депрессии, ухудшают прогноз.

Профессиональная ХОБЛ имеет свои особенности этиологии, патогенеза, клинической картины, что отличает ее от "остальной" ХОБЛ. Следовательно, профессиональная ХОБЛ должна быть определена как особый фенотип, внутри которого также возможны подразделения. Выделение профессиональной ХОБЛ в отдельный фенотип оправдано также с практической точки зрения, так как эти больные требуют особых подходов, в первую очередь к диагностике, лечению и профилактике.

Одним из первых отечественных исследований фенотипов профессиональной ХОБЛ стало проспективное когортное исследование 348 работников пылевых профессий, наблюдающихся по поводу профессиональной ХОБЛ. В течение 9-летнего периода наблюдения из всей совокупности больных, однородной по показателям вентиляционной функции в начале исследования, выделилась небольшая группа пациентов из 29 человек, у которых произошло наиболее выраженное снижение ОФВ<sub>1</sub>%. Различия между "умеренным" и "тяжелым" фенотипами профессиональной ХОБЛ по экзогенным факторам (индексу курильщика, типам воздействующих промышленных аэрозолей и их уровням в воздухе рабочей зоны) не были статистически значимыми. При этом клинические симптомы (выраженность одышки, число обострений в год, наличие легочной гипертензии, индекс массы тела) имели существенные отличия. Статистически значимыми предикторами для "тяжелого" фенотипа профессиональной ХОБЛ, в порядке убывания процента объясняемой изменчивости, явились выраженность одышки, BODE-индекс, наличие признаков легочной гипертензии, частые обострения и сниженный питательный статус. При этом наиболее значимыми клиническими признаками, объясняющими порознь более 50% вероятности развития "тяжелого" фенотипа, оказались степень выраженность одышки и BODE-индекс. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования фенотипов профессиональной ХОБЛ, которые важны для определения стратегий терапии и выбора оптимальных решений при проведении медицинской экспертизы.

В дифференциально-диагностический ряд при диагностике профессиональной ХОБЛ следует ставить бронхиальную астму (БА) и интерстициальные заболевания легких, и в первую очередь пневмокониозы, так как речь идет о рабочих пылевых профессий.

Наличие пневмокониоза, как правило, достаточно легко уточняется при рентгенологическом исследовании, выявляющем типичную для пневмокониоза картину: интерстициальный или узелковый фиброз легочной ткани, фиброзированные корни легких, спаечный процесс с вовлечением диафрагмы. Изменения функции внешнего дыхания при пневмокониозах, как правило, незначительные, по рестриктивному типу. Однако следует быть крайне осторожными при интерпретации результатов рентгенологического обследования у больных ХОБЛ с большой давностью заболевания. Длительное течение хронического воспаления легочной ткани при ХОБЛ также сопровождается периваскулярным и перибронхиальным фиброзом в сочетании с деструкцией легочной ткани в виде эмфиземы, диффузной или буллезной. В данном случае необходимы тщательный анализ истории развития заболевания, а также внимательное динамическое изучение протоколов спирометрии. При спирометрических данных, характерных для ХОБЛ, и интерстициальном фиброзе, наиболее выраженном в медиальной зоне, наиболее вероятным является диагноз ХОБЛ.

Бронхиальная астма и ХОБЛ имеют различный патогенез и различную клиническую картину, однако иногда их клинические проявления характеризуются определенным сходством. Не следует забывать также о возможном сочетании астмы и ХОБЛ у одного пациента. Конечно, при ярко выраженных случаях астмы и ХОБЛ дифференциальную диагностику и дифференцированное лечение проводить достаточно просто. Общим для этих заболеваний являются хронический характер воспалительного процесса, определяющий клиническую картину, а также принципиальные подходы к диагностике и лечению. Если при астме воспалительный процесс имеет аллергический характер и локализуется преимущественно в воздухоносных путях, то при ХОБЛ характер хронического воспаления не аллергический. Локализация неаллергического воспаления при ХОБЛ такая же, как и при астме, - преимущественно в дистальных дыхательных путях, но при ХОБЛ воспаление распространяется и далее - на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводя к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких. Именно этот механизм является основным в формировании необратимого компонента бронхиальной обструкции. Поэтому и заболевание называется "ХОБЛ", что предполагает поражение всех компонентов легких, а не только воздухоносных путей. Следующей отличительной чертой ХОБЛ является прогрессирующий характер течения заболевания, что не свойственно классической бронхиальной астме, для которой характерны волнообразность и обратимость респираторных симптомов. При ХОБЛ наблюдается медленное

неуклонное нарастание одышки, плохо контролируемой обычными бронходилататорами.

Для больных БА характерен классический список факторов риска - аллергенов, вызывающих развитие заболевания (бытовые, пыльцевые, профессиональные аллергены). В случае профессиональной ХОБЛ у больного должен быть длительный контакт с профессиональными факторами риска - промышленными аэрозолями различного состава.

Бронхиальная астма может начаться в любом периоде жизни больного, а ХОБЛ - чаще болезнь второй половины жизни.

При анализе клинических проявлений обнаруживают вполне определенные и основополагающие различия. Если для больных БА характерны волнообразность симптоматики, яркость клинических проявлений и их обратимость, тяжесть состояния больного БА не определяется стажем болезни и может быть максимальной в дебюте заболевания, а затем при адекватной терапии может наступить полное исчезновение основных признаков болезни, то при ХОБЛ болезнь подкрадывается постепенно при условии длительного действия факторов риска; первые симптомы замечаются больным обычно на стадии GOLD 2. Больные ХОБЛ и БА зачастую по-разному реагируют на болезнь. У больных БА чувствительность к минимальным симптомам высока, что в большинстве случаев заставляет их без промедления обращаться за медицинской помощью. Больной ХОБЛ ранний признак болезни - кашель, проявляющийся по утрам, обычно относит к естественному состоянию курящего человека и не предпринимает никаких мер, а задумывается о состоянии своего здоровья только тогда, когда возникает выраженная одышка, а это обычно происходит через 8-15 лет после появления первого признака болезни - кашля. Таким образом, налицо предпосылки для поздней диагностики ХОБЛ.

Исследование функции внешнего дыхания также выявляет основную отличительную черту этих двух заболеваний - волнообразность симптоматики, характерную для больных БА, и персистирование симптомов при ХОБЛ. При этом функциональные изменения при ХОБЛ носят с годами прогрессирующий, инвалидизирующий характер.

Особую (и весьма существенную - до 25%) популяцию составляют больные, сочетающие в себе оба заболевания. Превалирование проявлений какого-либо из них зависит от многих обстоятельств: возраста начала болезней, наличия атопии, наследственной отягощенности, наличия и длительности воздействия факторов риска, в том числе профессиональных, и т.д. У некоторых больных с хроническим течением бронхиальной астмы отличить это заболевание от ХОБЛ невозможно и при использовании современных методов лучевой и функциональной диагностики; это заставляет предположить, что астма и ХОБЛ присутствуют у этих больных одновременно. В таких случаях проводимое лечение обычно включает противовоспалительные препараты, а прочие лечебные мероприятия требуют

индивидуального подхода. Другие возможные заболевания отличить от ХОБЛ обычно легче.

При формулировании диагноза профессиональной ХОБЛ следует указывать этиологию заболевания ("профессиональная"), стадию развития ограничения воздушного потока (от GOLD 1 до GOLD 4), фазу заболевания (стабильная или обострение), интегральную оценку, осложнения, системные проявления. Следует подчеркнуть, что указание в диагнозе ХОБЛ эмфиземы или бронхоолита нецелесообразно, поскольку это обязательные компоненты ХОБЛ, не отражающие весь объем патологических состояний в паренхиме легких и воздухоносных путях, поэтому их не используют в формулировке.

Профессиональная ХОБЛ (А, GOLD 1), фаза ремиссии, дыхательная недостаточность (ДН) 0 (заболевание профессиональное, подтверждается повторно).

Профессиональная ХОБЛ (В, GOLD 1), фаза обострения, ДН1 (заболевание профессиональное, устанавливается впервые).

Профессиональная ХОБЛ (С, GOLD 3), фаза ремиссии, ДН 2, хроническое легочное сердце субкомпенсированное, легочная артериальная гипертензия 1 функциональный класс (заболевание профессиональное, подтверждается повторно).

Профессиональная ХОБЛ (D, GOLD 3), фаза обострения, ДН 3, хроническое легочное сердце, легочная артериальная гипертензия 2 функциональный класс (заболевание профессиональное, подтверждается повторно).

Стратегия лечения при профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) аналогична лечению ХОБЛ, не связанной с воздействием профессиональных факторов, в связи с отсутствием достаточного количества крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований лекарственных препаратов именно у данной группы больных. В то же время назначение бронхолитических препаратов по потребности в период экспертизы заболевания с профессией имеет ряд особенностей, что будет уточнено в соответствующем контексте. Современная терапевтическая стратегия складывается из терапии стабильной ХОБЛ и терапии обострений.

Лечение ХОБЛ у рабочих высокого производственного риска преследует следующие цели.

Предотвращение ранней инвалидности.

Замедление скорости прогрессирования заболевания.

Уменьшение симптомов.

Улучшение переносимости физических нагрузок.

Улучшение качества жизни.

Предотвращение и лечение осложнений.

Предотвращение и лечение обострений.

Улучшение функции легких.

Минимизация нежелательных явлений терапии.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день методов лечения, которые позволили бы излечить ХОБЛ или остановить прогрессирование снижения функции легких, нет.

Ключевым компонентом лечения и профилактики профессиональной ХОБЛ служит выявление и устранение факторов риска. Так, для всех пациентов, продолжающих курить, отказ от курения - наиболее важное мероприятие (уровень доказательности А). Снижение влияния профессиональных факторов риска также представляется необходимым, однако специальные исследования, подтверждающие данную точку зрения, в настоящее время отсутствуют (уровень доказательности D).

Нефармакологическое лечение включает в себя также поддержание физической активности, методы респираторной реабилитации и вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

При разработке плана медикаментозного лечения следует учитывать не только степень тяжести бронхиальной обструкции по Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), но и клиническую картину заболевания, а также риск развития обострений у пациента.

Короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты и М-холиноблокаторы эффективно уменьшают симптомы в режиме по требованию. При лечении профессиональной ХОБЛ важен ритм приема препаратов. У работающих в условиях контакта с промаэрозолем короткодействующие бронхолитики в режиме по требованию должны применяться в завершение рабочей смены, так как расширение бронхов приведет к увеличению поступления патогенных частиц в легкие. Предпочтительнее использование комбинированных препаратов. Комбинация позволяет снизить дозу (следовательно, возможные нежелательные эффекты) каждого из препаратов; кроме того, в случае сочетания фенотерола и ипратропия бромида суммируются положительные эффекты каждого из препаратов - быстрое начало действия за счет КДБА и сильный бронходилатирующий эффект за счет КДХЭ.

В многочисленных исследованиях показано, что при применении бронхолитиков у больных групп В, С или D предпочтительно назначение длительнодействующих препаратов - как для  $\beta_2$ -агонистов, так и для холинолитиков (уровень доказательности А), ультрапродолгованные  $\beta_2$ -агонисты и М-холинолитики с 24-часовым действием показали преимущество над препаратами, действующими 12 ч. Комбинацию длительнодействующего  $\beta_2$ -агониста и антихолинэргического препарата следует назначить при неэффективности монотерапии (уровень

доказательности В). При этом ингаляционные препараты превосходят по эффективности таблетированные и оказывают меньше побочных эффектов (уровень доказательности А). Теофиллин, в связи с его сравнительно низкой эффективностью и развитием побочных эффектов, следует применять только в ситуации, когда другие длительнодействующие ингаляционные препараты отсутствуют или чрезмерно дороги (уровень доказательности В).

Длительное лечение ингаляционными ГКС рекомендуется пациентам с тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями, не контролируемые применением длительнодействующих бронхолитиков (уровень доказательности А). При этом не рекомендуется длительная монотерапия пероральными ГКС (уровень доказательности А), а также длительная монотерапия ингаляционными ГКС, поскольку она менее эффективна, чем их комбинация с длительнодействующими  $\beta$ 2-агонистами (уровень доказательности А). Ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт, обладающий противовоспалительным действием за счет модулирования процессов внутриклеточной передачи сигнала, может быть использован для снижения частоты обострений у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями, не поддающимися адекватному контролю путем применения длительнодействующих бронхолитиков (уровень доказательности В). Муколитики и мукорегуляторы в настоящее время не рекомендованы в стабильную фазу ХОБЛ непрофессионального генеза, но применение этих препаратов патогенетически обусловлено при профессиональной ХОБЛ, так как в этом случае имеется выраженная атрофия слизистой оболочки бронхов и нарушена их дренажная функция.

При тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, вызванная эмфиземой, бронхообструкцией и легочной гипертензией, дыхательная недостаточность становится главной проблемой, причиной наиболее тяжелых симптомов и в итоге приводит к смерти больного. Возможность постоянной поддерживающей коррекции хронической дыхательной недостаточности - длительная кислородотерапия, которая позволяет уменьшить гипоксию, гипоксемию (и связанные с ними симптомы), нормализовать кислотно-основное равновесие, снизить давление в системе легочной артерии, улучшить толерантность к физической нагрузке. Для достижения эффекта необходима ингаляция кислорода не менее 15 ч в день. Используются различные кислородобогащительные системы, доступные для использования в домашних условиях, для доставки кислорода - лицевые маски или носовые канюли.

$PaO_2 \leq 55$  мм рт.ст. или  $SaO_2 \leq 88\%$  в сочетании с гиперкапнией или без нее (уровень доказательности В);

$55$  мм рт.ст.  $\leq PaO_2 \leq 60$  мм рт.ст. или  $SaO_2 \approx 88\%$  при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, свидетельствующих о

застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит >55%) (уровень доказательности D).

Как уже говорилось ранее, обострение - очень важное относительно прогноза, а нередко и непосредственно угрожающее жизни больного событие. Цель лечения обострений - уменьшить их негативное воздействие на течение заболевания и снизить риск обострений в будущем. В зависимости от тяжести обострения, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний лечение может проводиться амбулаторно или в стационаре. В случае работающих лиц обострение - критерий временной утраты трудоспособности, особенно при профессиональной ХОБЛ в период экспертизы связи заболевания с профессией.

Показания к госпитализации при обострении ХОБЛ.

Значительный прогресс симптомов (например, внезапное развитие одышки в покое).

Появление новых симптомов (например, цианоза, периферических отеков).

Неэффективность терапии обострения на амбулаторном этапе.

Тяжелая ХОБЛ.

Фенотип с серьезными сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистыми).

Фенотип с частыми обострениями.

Фенотип пожилой возраст.

Недостаточная помощь дома.

При наличии симптомов, угрожающих жизни больного, лечение проводится в условиях отделения интенсивной терапии. Показания следующие.

Тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию.

Церебральная недостаточность (спутанное сознание, заторможенность, кома).

Персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ( $PaO_2 < 40$  мм рт.ст.) и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ( $pH < 7,25$ ), несмотря на кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких.

Необходимость в искусственной вентиляции легких.

Гемодинамическая нестабильность - потребность в вазопрессорах.

Далее рассмотрим основные лекарственные средства, применяемые при обострении ХОБЛ. Это бронхолитики, глюкокортикоиды и антибактериальные препараты

Бронхолитики. При обострении требуется увеличение их дозы и/или кратности применения короткодействующих бронхолитиков, предпочтительна комбинация  $\beta_2$ -агониста и М-холиноблокатора. Ингаляция препаратов с помощью небулайзера удобнее при лечении тяжелых больных, которые не в состоянии использовать ингалятор. При отсутствии эффекта от

$\beta$ 2-агонистов и М-холиноблокаторов - парентеральное применение метилксантинов.

Системные ГКС, не рекомендуемые при стабильном течении ХОБЛ, абсолютно необходимы при тяжелом обострении. Возможная схема - преднизолон внутрь 30-40 мг/сут в течение 10-14 дней. Альтернативой системным глюкокортикоидам может быть ингаляция будесонида через небулайзер.

В случае бактериальной этиологии обострения показана антибактериальная терапия. Применяют препараты широкого спектра действия:  $\beta$ -лактамы (аминопенициллины, цефалоспорины), респираторные фторхинолоны, макролиды. При получении данных бактериологического исследования назначают антибактериальный препарат с учетом чувствительности возбудителя. Эффективность антибактериальной терапии определяют по динамике клинических проявлений - одышки и гнойности мокроты (при ее наличии).

Муколитики и мукорегуляторы применяют при обострении ХОБЛ для улучшения дренажной функции бронхов. Преимущество у препаратов ацетилцистеина и карбоцистеина, так как они являются еще и антиоксидантами.

Главная задача при лечении тяжелого обострения ХОБЛ - коррекция дыхательной недостаточности. Возможности для ее коррекции - ингаляции кислорода, неизвазивная вентиляция легких или в крайних случаях - искусственная вентиляция легких.

Показания к неизвазивной вентиляции легких:

респираторный ацидоз ( $pH \leq 7,35$  и/или  $PaCO_2 \geq 45$  мм рт.ст.);

тяжелая одышка с признаками усталости дыхательных мышц и/или повышенной нагрузки на дыхательные мышцы.

Противопоказания к неизвазивной вентиляции легких [39]:

остановка дыхания;

нестабильное состояние сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия, аритмии, инфаркт миокарда);

нарушение ментального статуса, сонливость, неспособность больного к сотрудничеству с медицинским персоналом;

обильный или вязкий секрет с опасностью аспирации;

предыдущие операции на лице, желудке или пищеводе;

черепно-мозговая травма, травма лица и/или назофарингеальная некорректируемая патология;

ожоги;

чрезмерное ожирение.

Искусственная вентиляция легких через интубационную трубку или трахеостому показана:

при непереносимости или неэффективности неинвазивной вентиляции легких;

остановке дыхания или сердечной деятельности;

дыхательных паузах с потерей сознания или ощущением удушья;

нарушении сознания, психомоторном возбуждении, неадекватно контролируемом при воздействии седативных средств;

нарушении бронхиального дренажа;

брадикардии менее 50 в минуту с потерей активности;

артериальной гипотензии с отсутствием эффекта на инфузию и вазоактивные препараты;

жизнеугрожающих желудочковых аритмиях;

жизнеугрожающей гипоксемии у пациентов, которым технически невозможно проведение неинвазивной вентиляции легких.

Лечение обострений ХОБЛ остается трудной задачей, что определяет актуальность адекватной терапии и реабилитации в стабильную фазу и других мероприятий, профилактирующих обострения (отказ от курения, антипневмококковая и антигриппозная вакцины).

До настоящего времени в мире не проводились глобальные исследования, направленные на определение удельного веса работников, имеющих риск развития профессиональной респираторной патологии. Тем не менее экспертами GOLD показано, что распространенность многих вызванных профессиональными факторами респираторных заболеваний может быть уменьшена или может контролироваться с помощью следующих стратегий, направленных на снижение уровня воздействия вредных частиц и газов на рабочем месте:

внедрение мониторингования и строгого контроля за содержанием вредных веществ в воздухе рабочей зоны;

организация интенсивного непрерывного гигиенического обучения работников, руководителей промышленных предприятий, медицинских работников, врачей первичного звена и законодателей;

просвещение работодателей, работников и политиков, касающееся вопросов усугубления курением течения профессиональных заболеваний легких, рассмотрение вопросов важности усилий по сокращению курения там, где существует риск развития профессиональной респираторной патологии.

Основное внимание при профилактике патологии бронхиального дерева у работников пылевых профессий должно быть оказано мерам первичной профилактики, которая наилучшим образом реализуется путем полной элиминации либо уменьшения до нормативных уровней концентраций промышленных аэрозолей на рабочем месте.

Первичная профилактика бронхообструктивных заболеваний у рабочих пылевых профессий, как система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний, направленных на предотвращение развития заболевания в принципе, должна включать несколько логических уровней.

Основой профилактики являются технологические мероприятия, направленные на снижение уровня промышленных аэрозолей в воздухе производственных помещений и контроль за соблюдением гигиенических нормативов других факторов производственной среды, которые могут увеличивать риск развития респираторной патологии. К ним относятся микроклимат и физические перегрузки как факторы, обуславливающие гипервентиляцию и неизбежное увеличение уровня пылевой нагрузки работника. Технологические мероприятия в виде внедрения закрытых непрерывных процессов, полной автоматизации и механизации производственных процессов, дистанционного управления, совершенной герметизации оборудования, замены опасных технологических процессов и операций менее опасными и безопасными и др. планируются и осуществляются на этапе проектирования промышленных предприятий и поэтому осуществимы для новых, строящихся производств. Достигшее критического уровня старение практически не обновлявшихся в 1990-е годы производственных фондов большинства отечественных промышленных предприятий приводит к снижению эффективности технологических мероприятий в настоящее время, равно как и к низкой вероятности их реализации работодателем, поскольку стоимость таких мероприятий достаточно высока. Однако они являются наиболее эффективными, так как направлены непосредственно на этиологический фактор - промышленные аэрозоли. Поэтому в число приоритетных задач вновь организуемых производств с потенциальным наличием пылевого фактора необходимо включать проведение санитарно-эпидемиологической экспертизы проектов с жесткими требованиями по рациональной и прогрессивной организации технологического процесса. Для функционирующих производств необходимы организация полноценного производственного контроля условий труда и формирование высокопрофессиональной ведомственной службы лабораторного контроля.

Необходимость санитарно-технических мероприятий очевидна при имеющемся несовершенстве технологического процесса, предполагающем поступление любых, в том числе нормативных, количеств промышленных аэрозолей и/или раздражающих веществ в воздух рабочей зоны. К таким мероприятиям относится контроль эффективности систем общей приточной и вытяжной вентиляции, исправности пылегазоулавливающих устройств, оборудование всех рабочих мест стационарными устройствами местной вытяжной вентиляции или переносными местными отсосами, укрытие пылящего оборудования сплошными пыленепроницаемыми кожухами с эффективной аспирацией воздуха и др. Эффективность данной группы

мероприятий относительна, поскольку полного улова пылевых частиц с помощью вентиляции и/или аспирации воздуха добиться весьма проблематично.

В случаях когда технологические и санитарно-технические мероприятия не обеспечивают нормативного состава воздуха рабочей зоны, необходимо осуществление санитарно-гигиенических мероприятий в виде применения средств индивидуальной защиты органов дыхания. При этом необходимо осуществление жесткого контроля со стороны администрации и службы охраны труда за применением средств индивидуальной защиты работающими, поскольку их ношение зачастую вызывает определенный дискомфорт и может даже приводить к снижению производительности труда, поэтому рабочие склонны игнорировать выполнение предписаний по их применению.

Медицинские мероприятия первичной профилактики включают в себя пропаганду здорового образа жизни (отказ от курения, занятия физкультурой и спортом); проведение оздоровительных мероприятий.

Мероприятия по первичной профилактике:

качественное проведение периодических медицинских осмотров, лечение заболеваний верхних дыхательных путей при их наличии, санация очагов хронических инфекций, вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции; дополнительно для стажированных рабочих: ежегодное оздоровление работников со стажем 5 лет и более в контакте с промышленными аэрозолями с использованием методов респираторной физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, фито- и диетотерапии и т.п.;

профилактическое лечение. Целесообразно применение ингаляционных бронходилататоров (М-холинолитиков), а также муколитиков и мукорегуляторов в конце рабочей смены. Такая комбинированная терапия позволит улучшить дренажную функцию бронхов, что, в свою очередь, усилит элиминацию патогенных частиц из легких. Локальный опыт показал эффективность для профилактики профессиональной ХОБЛ ингаляции препаратов через небулайзер.

Учитывая значительную роль курения в развитии ХОБЛ, при планировании мероприятий по первичной профилактике следует обратить внимание работодателя на разработку и внедрение корпоративных антитабачных программ, которые представляют интерес для профессиональных групп, в которых присутствует аддитивный и/или мультифакториальный эффект профессиональных факторов и курения, т.е. существует повышенный риск развития респираторной патологии. Разработка и осуществление профилактических мероприятий, в том числе проведение антитабачной политики, заслуживает пристального внимания со стороны руководства

предприятий, в связи со значительным финансовым ущербом, наносимым курением сотрудников.

Для улучшения существующей ситуации и уменьшения бремени заболеваний органов дыхания необходимы как первичная, так и вторичная профилактика. Вторичная профилактика, суть которой состоит в медицинском наблюдении и ранней диагностике случаев заболеваний, имеет большое значение в снижении общего бремени бронхообструктивных заболеваний и ущерба от них для пациента, системы здравоохранения и государства в целом. Периодический медицинский осмотр, при условии качественного его проведения, является эффективным методом вторичной профилактики как комплексный метод динамического наблюдения за состоянием здоровья работников, своевременного выявления начальных форм профессиональных заболеваний, ранних признаков воздействия вредных и/или опасных производственных факторов на состояние здоровья работников, формирования групп риска для динамического наблюдения, направленного лечения и рационального последовательного оздоровления. Предварительный медицинский осмотр рабочих пылевых профессий, как элемент первичной профилактики, имеет целью не допустить на работу лиц, имеющих такие нарушения здоровья, которые могут усилиться под влиянием воздействия промышленной пыли. Целью его является допуск к работе в основных профессиях металлургического производства только лиц, не имеющих медицинских противопоказаний. Целенаправленный квалифицированный отбор работников обеспечивает правильность решения вопросов экспертизы профессиональной пригодности. В современных условиях высокое качество профессионального отбора работников приобретает особое значение. В связи с происходящими процессами реформирования в экономике, интенсивными миграционными процессами все чаще встречаются в практике специалиста по медицине труда лица в возрасте от 40 лет и старше, которые впервые поступают на работу во вредных и/или опасных условиях труда, и также лица, которые, напротив, ранее в течение длительного времени работали в аналогичных вредных условиях труда в других отраслях промышленности.

Третичную профилактику определяют как перечень мероприятий, направленные на предотвращение прогрессирования или осложнений заболеваний. По своей сути третичная профилактика есть заключительный этап вторичной и переход к решению задач, непосредственно связанных с лечением и реабилитацией хронического больного, выявленного на предыдущих этапах. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию. Направленность мер третичной профилактики заключается в том, чтобы избежать инвалидности или уменьшить ее последствия.

Мероприятия третичной профилактики профессиональной ХОБЛ у рабочих пылевых профессий наиболее эффективны в случае ранней диагностики заболевания. В этом случае возможно своевременное начало лечения согласно существующим клиническим рекомендациям (GOLD), которое обеспечивает предотвращение его прогрессирования.

Очень большое значение имеет реабилитация больных. Под респираторной реабилитацией понимается мультидисциплинарная программа индивидуальной помощи больным ХОБЛ, направленная на улучшение их физической, психологической и социальной адаптации.

Согласно GOLD 2014, главными целями легочной реабилитации являются уменьшение симптомов и улучшение качества жизни.

Положительные эффекты легочной реабилитации при ХОБЛ следующие (GOLD 2014).

Улучшается способность к физической нагрузке (уровень доказательности А).

Снижается восприятие одышки (уровень доказательности А).

Улучшается обусловленное здоровьем качество жизни (уровень доказательности А).

Уменьшаются количество и длительность госпитализаций (уровень доказательности А).

Уменьшаются тревога и депрессия, связанные с ХОБЛ (уровень доказательности А).

Тренировка силы и выносливости верхней группы мышц улучшает функцию рук (уровень доказательности В).

Достигнутые положительные эффекты долго сохраняются после курса тренировок (уровень доказательности В).

Улучшается выживаемость (уровень доказательности В).

Тренировка дыхательных мышц приносит пользу, особенно если сочетается с общей физической тренировкой (уровень доказательности С).

Улучшается восстановление после госпитализации по поводу обострения (уровень доказательности В).

Увеличивается эффективность длительнодействующих бронходилататоров.

В настоящее время разработаны и доступны программы реабилитации больных профессиональной ХОБЛ, основными компонентами которых являются: отказ от курения, физические тренировки, рациональное питание, психосоциальная адаптация, образовательные программы