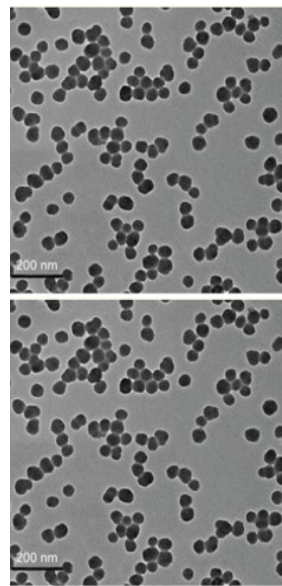




**3-й Международный Молодежный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»
8-10 сентября 2020 года, Суздаль**



Трансформация основных форм профессиональной бронхолегочной патологии на современном этапе: профилактика, диагностика, лечение, реабилитация



**проф., д.м.н., Заслуженный врач РФ
Шпагина Любовь Анатольевна
Новосибирский государственный
медицинский университет**

Этиологические факторы

**Неорганическая
пыль**



**Фиброгенное
действие**

**ХОБЛ
Пневмокониоз
Хронический
бронхит**

Канцерогены

**ЗНО легкого
мезотелиома**

Ирританты

**Бронхиальная
астма**

**Химические
вещества**



Аллергены

**Бронхиальная
астма
Гиперчувствитель-
ный пневмонит**

Токсический эффект

**Токсический
альвеолит
ХОБЛ
Хронический
бронхит**

**Канцерогены
ЗНО легкого**

**Органическая
пыль**



Аллергены

**Бронхиальная астма
Гиперчувствитель-
ный пневмонит**

Токсический эффект

**ХОБЛ
Хронический бронхит**

**Биологический
фактор**



**tbc
COVID-19
Грипп
Микозы**

Трансформация этиологического фактора

- **Уменьшение дозы аэрозолей**

- ✓ гигиеническое нормирование и мониторинг условий труда
- ✓ Изменение производственных процессов
- ✓ инженерно-технические мероприятия, по снижению запыленности
- ✓ Совершенствование СИЗ

- **Мониторинг состояния здоровья работающих с аэрозолями**

- ✓ регулярное рентгенологическое исследование
- ✓ появление новых возможностей визуализации (цифровая рентгенография, КТ) – диагностика болезни на ранней стадии, своевременное прекращение воздействия фактора

- **Снижение числа предприятий с пылеопасным производством**
 - Новые фиброгенные материалы – наночастицы, искусственный камень

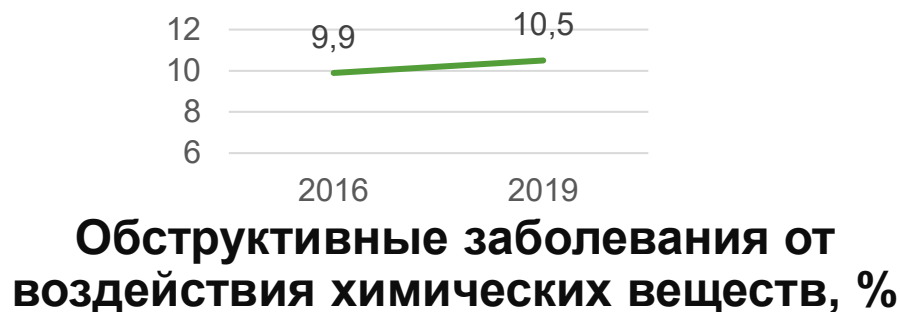
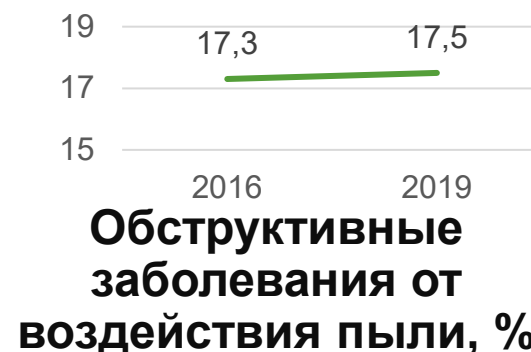
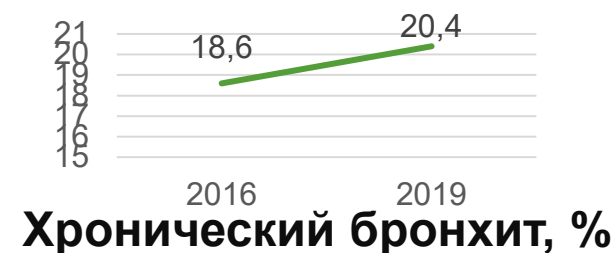
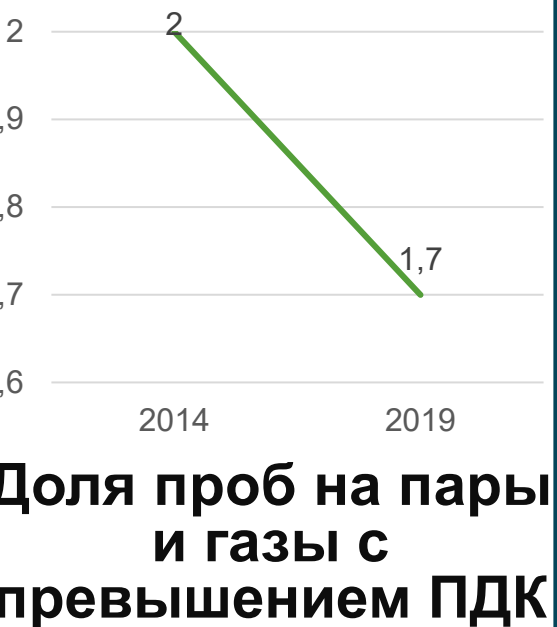
Меньше выраженность рентгенпозитивного фиброгенного действия

Больше последствий

- Локального и системного воспаления, оксидативного стресса – канцерогенный эффект
 - Сенсибилизации
- Эффектов других компонентов пром. аэрозоля и других этиологических факторов

Структура заболеваемости в динамике

[Роспотребнадзор, 2020]



Структура заболеваемости и смертности в динамике

Инцидент пневмокониозов

- Финляндия с 2005 до 2014г без динамики – 2 : 10 000 работающих в год
- США – снижение. На 100000 населения в год в 1997 - 1,2, в 2016 - 0,7

Смертность [CDC, 2020]

- Снижение:
 - От всех пневмокониозов
 - 40,4 %
 - От пневмокониоза угольщиков
 - 69,6 %
 - От силикоза
 - 53 %
- Без динамики при болезнях легких, вызванных ингаляцией аэрозолей, содержащих алюминий, бокситы, бериллий, железо, оксид олова

Структура заболеваемости и смертности в динамике

Global Burden of Disease Study 2017

	1997	2017
Преваленс пневмокониозов, %	0,0054	0,0069
Смертность от пневмокониозов, на 100 000 населения		0,28
Преваленс ХОБЛ, %	3,7	3,9
Доля профессиональной ХОБЛ, %	15,4	14,6
Смертность от ХОБЛ, на 100 000 населения (доля профессиональной)		41,9 (15%)
Преваленс бронхиальной астмы, %	3,9 %	3,6%
Доля профессиональной астмы, %	8,36	8,38
Смертность от астмы, на 100 000 населения (доля профессиональной)		6,48 (6,97%)

Новые и неконтролируемые компоненты промышленного аэрозоля

Стандартный мониторинг – измерений массовой концентрации всех частиц пыли

- ✓ Оценивает суммарный риск всех фракций
- ✓ Не учитывает специфичность свойств частиц разных размеров

**Ультрамелкие – наночастицы (< 100 нм)
как профессиональный фактор**

Инженерные

Искусственные материалы

**На основе углерода
(фуллерены, нанотрубки,
графен)**

Полимеры

Содержащие атомы металлов

**Работники производств,
использующих наноматериалы,
лабораторий**

Антропогенные ненамеренные

**Продукты сгорания дизельного
топлива**

Сварочные работы

Плазменные процессы

Дробление камня

**Предприятия по добыче
полезных ископаемых,
металлургическое
производство,
машиностроение,...**

Неучтенные компоненты промышленного аэрозоля



- *Высокая проникающая способность*
- *Высокая реактогенность при очень большой суммарной площади поверхности*
 - *Кумуляция*
 - *Выделение растворимых ионов*
 - *Индукцируют воспаление*
- *Увеличивают активность и поддерживают персистенцию воспаления.*
 - *Выработка активных форм кислорода и азота*
 - *Генотоксичность*
 - *Повреждение сурфактанта*

Плевриты

ЗНО?

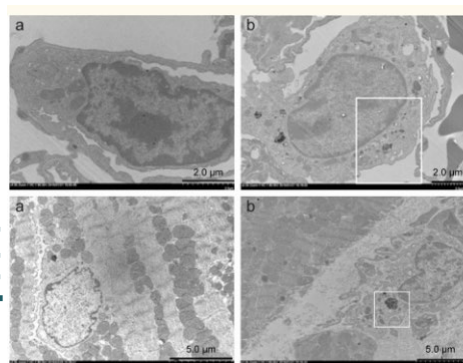
**Интерстициальный
пневмонит-фиброз
Пневмокониоз?**

**Бронхообструктивные
заболевания: БА
ХОБЛ?**

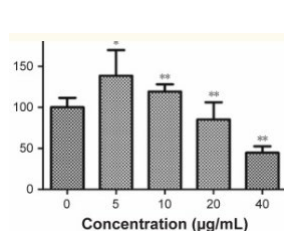
Токсичность наночастиц

Интратрахеальное введение наночастиц диоксида кремния (SiO_2) мышам линии Balb/c (5 инсталляций с интервалом 3 дня)

Сердце Легкие



Контроль
(физ р-р)



Цитотоксичность

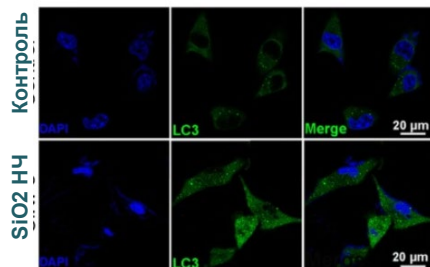
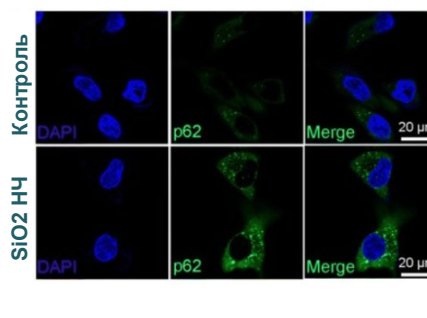
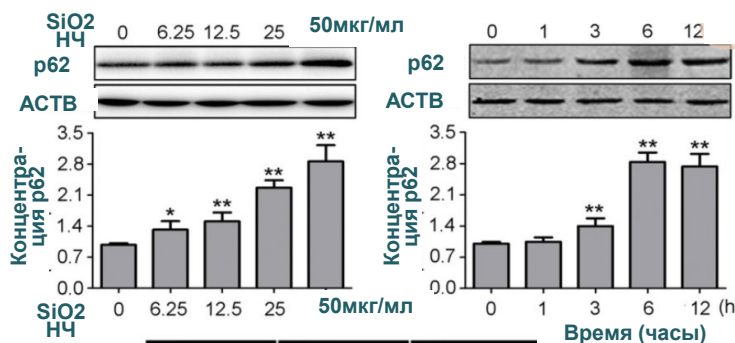
(% жизнеспособных клеток)

SiO_2 5 мкг/мл – пролиферация клеток
 SiO_2 20 и 40 мкг/мл – клеточная гибель

При электронной микроскопии :

Скопления наночастиц в цитоплазме и лизосомах
 Набухание митохондрий, дезогразинация их крипт

Воздействие наночастицами диоксида кремния (SiO_2) на культуру клеток бронхиального эпителия человека



Накопление белка LC3
 – компонента аутофагосом

Блокада аутофагии

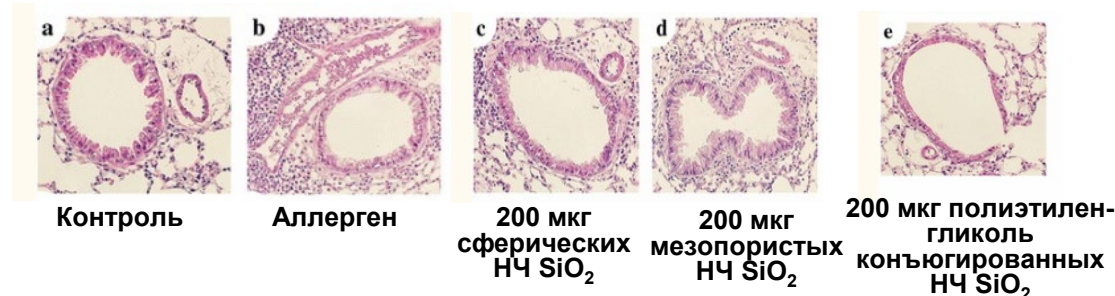
Накопление белка p62 – маркера блокады аутофагии (должен разрушаться в аутолизосомах, накопление – дисфункция аутофагии на этапе формирования аутолизосом)

Избыток p62 сохранялся после «выключения» синтеза белка в клетке циклогексимидом

Наночастицы: воспаление в легких

В эксперименте (животная модель, мыши) ингаляция НЧ SiO₂:

- Вызвала **воспаление дыхательных путей**
При воздействии мезопористых частиц (больше площадь поверхности) эффект значительнее
- Увеличивала концентрацию цитокинов в БАЛ (IL1 β , IL5, IL13, IFN γ)



- Усиливала аллергическое воспаление (овальбуминовая астма), включая гиперреактивность бронхов и эозинофилию БАЛ

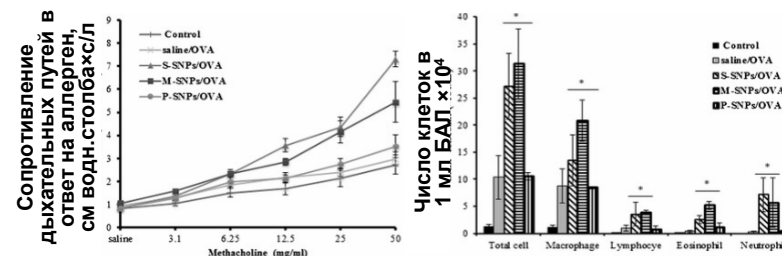
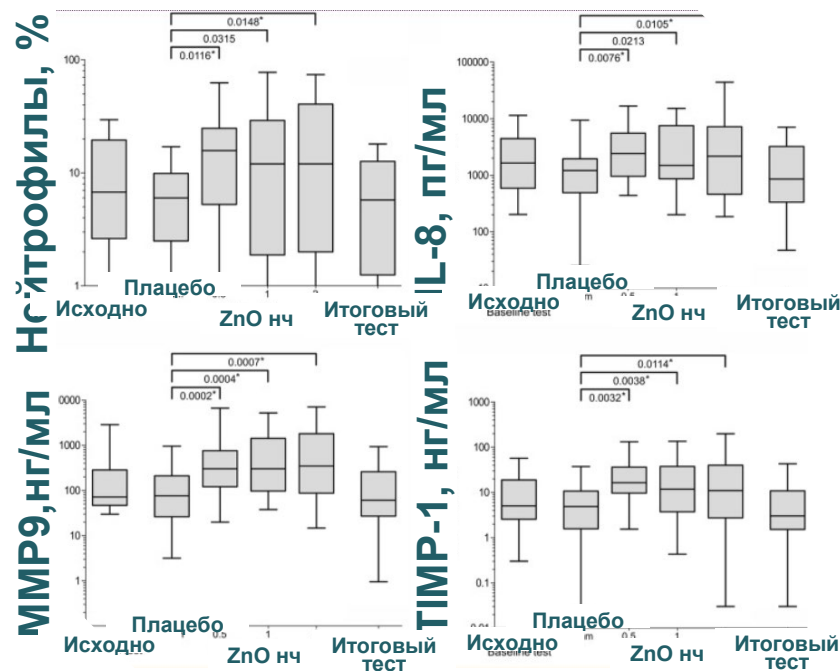


Рис.
Наночастицы SiO₂
(ТЭМ)
а) сферические
б) мезопористые
с) конъюгированные
с полиэтилен-
гликолем

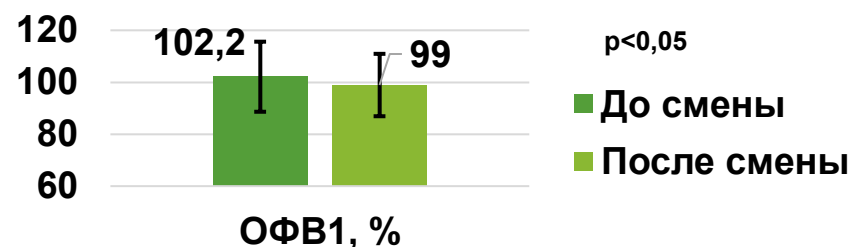
Наночастицы: воспаление в легких

- Исследование с участием 16 здоровых добровольцев (некурящие)
- Ингаляция наночастиц оксида цинка в течение 4 часов, включая легкую физическую нагрузку



- Обратимое увеличение маркеров воспаления в индуцированной мокроте

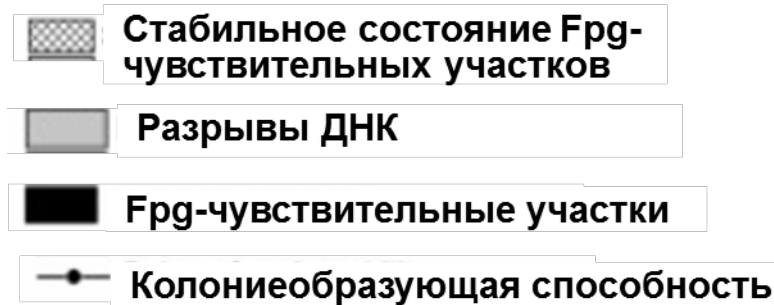
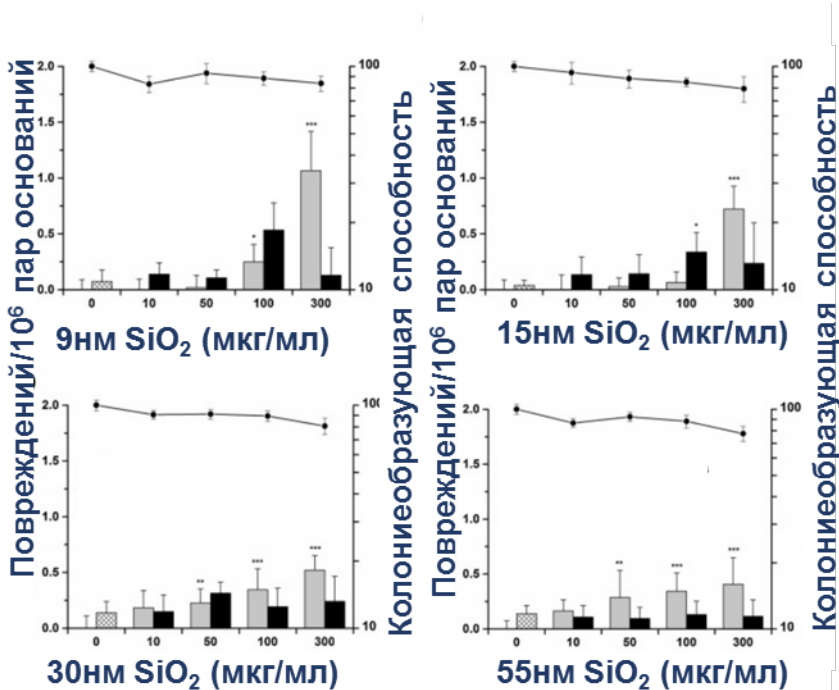
- 20 работников (15 мужчин и 5 женщин), экспонированных к нанокompозитным материалам (Fe, Mn, Si, Al, S, Cl, K)
- Исследование конденсата выдыхаемого воздуха, ФВД до и после рабочей смены
- Средняя концентрация частиц $1,3 \times 10^5/\text{см}^3$
- После смены – снижение ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ



- После смены – увеличение в КВВ TNF α , LTB4, LTD4, LTE4

Генотоксичность наночастиц

Экспозиция альвеолоцитов (A549) наночастицами аморфного диоксида кремния (SiO_2)



Воздействие наночастиц:

Увеличение числа разрывов ДНК

Дозозависимый эффект: для частиц размером 30 и 55 нм значимое влияние от 50 мкг/мл, 9 и 15 нм – от 100 мкг/мл

Увеличение числа Fpg-чувствительных участков т.е. оснований ДНК, поврежденных окислением и подлежащих репарации, Fpg – формамидопиридин ДНК-гликозилаза, фермент репарации ДНК

Снижение колониеобразующей способности (жизнеспособности клеток)

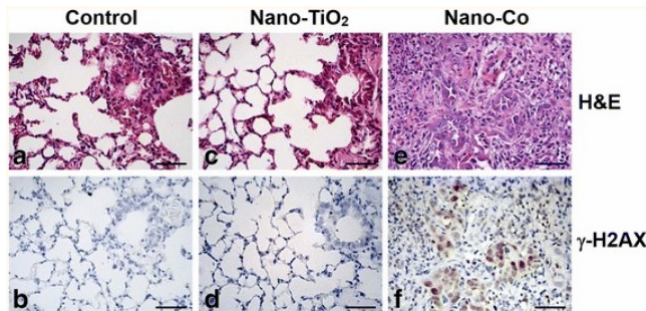
Генотоксичность наночастиц



Интратрахеальное введение наночастиц кобальта (Co) или оксида титана (TiO_2) grt дельта трансгенным мышам (однократно, 50 мкг). Контроль – физ раствор

- ✓ **Воспаление** – повышение в БАЛ числа нейтрофилов, концентрации ЛДГ, CXCL1/КС общего белка
- ✓ Интерстициальный пневмонит

- ✓ **Повреждение ДНК**
 γ -H2AX
(фосфорилированный гистон H2AX, ответ на двцепочечный разрыв ДНК)

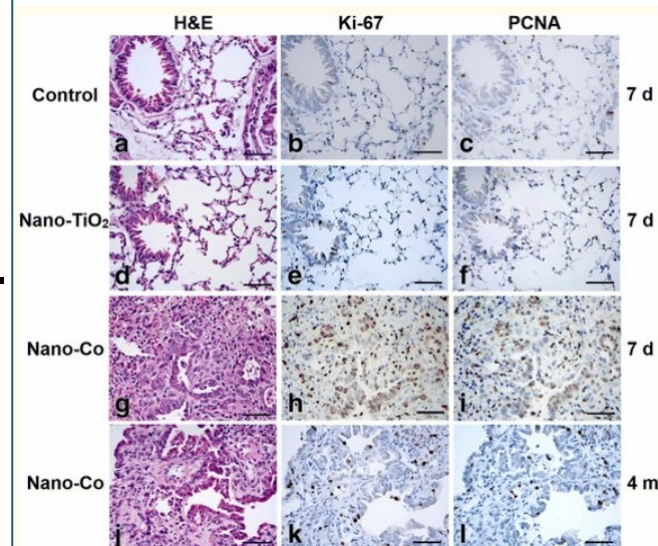


- ✓ **Пролиферация** – увеличение экспрессии Ki67 и PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток)

НЧ кобальта:

- ✓ Ki67 + клетки на 7-й день 33,8%, через 4 мес – 11,7%

- ✓ PCNA+ клетки на 7-й день 20,6%, через 4 мес – 10,8%



НЧ TiO_2 – уровень пролиферации соответствовал контролю

Канцерогенные свойства наночастиц

Интратрахеальное введение **многослойных углеродных нанотрубок (МУНТ)** крысам линии F344/Crj

После процессинга длина МУНТ 3,5 мкм, ширина 1-20 нм

МУНТ фракционировали через поры диаметром 25 нм.

Оценивали воздействие 1) нефракционированных МУНТ, 2) фильтрованной фракции и 3) остатка после фракционирования

У экспонированных животных **больше частота:**

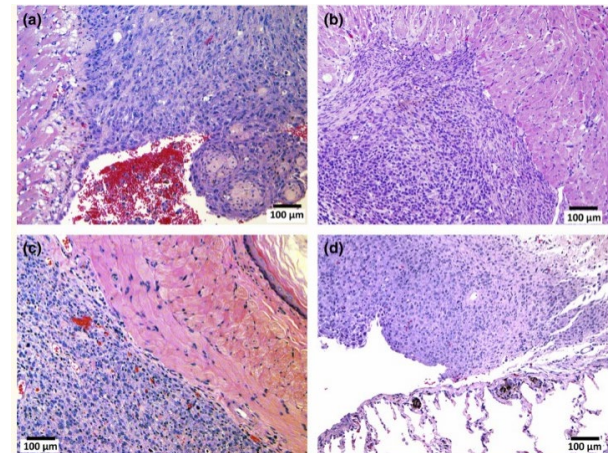
злокачественной мезотелиомы:

6/38 (15.8%) в сравнении с 0/28 (0%); $p = 0.034$

Бронхоальвеолярных аденомы и аденокарциномы

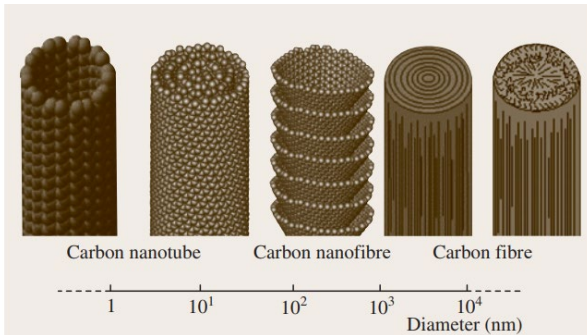
14/38 (36.8%) в сравнении с 0/28 (0%); $p = 0.001$

Фильтрация волокон не влияла на частоту опухолей



Злокачественная мезотелиома. Инвазия в перикард (a), миокард (b), периэзофагеальную ткань (c) висцеральную плевру (d)

Канцерогенные свойства наночастиц



- При ингаляционном воздействии МУНТ-7 депонируются в легких (депонируемая фракция 0.042)
- 70% МУНТ фагоцитируются макрофагами, 8% - мигрируют в альвеолярные септы, 22% обнаруживают в составе гранулем

- Патогенные свойства наночастиц варьируют и зависят от заряда поверхности, наличия дефектов в структуре, реактивности
- С увеличением длины и уменьшением диаметра УНТ увеличивается канцерогенный эффект (исследования в культуре клеток бронхиального эпителия)
- Углеродные нанотрубки – свойства наночастицы и волокна – несовершенный фагоцитоз
- Индуцируют воспаление в легких преимущественно за счет активации NALP3 инфламмосомы
- Генотоксичность
- Не подтверждена мутагенность УНТ в бактериальных тест-системах

МУНТ-7 – группа IIB, остальные виды углеродных нанотрубок – группа III

Особенности профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия наночастиц

Наблюдательное сравнительное когортное исследование

База исследования – ГБУЗ НСО ГKB 2

Группа 1

Больные ХОБЛ
литейщики
n=14

Группа 2

Больные ХОБЛ
шлифовщики
n=18

Группа 3

Больные ХОБЛ
курильщики табака
n=35

Место работы: предприятие машиностроения

В воздухе рабочей зоны обнаружены наночастицы

- В литейном цехе $Ba_xS_yO_z$, $(Ba/Pb)_xS_yO_z$, $(Ca/Na)_xS_yO_z$, $(Fe/Cr)_xS_yO_z$
- На участке шлифовки $Ba_xS_yO_z$, $Ca_xS_yO_z$ и $Ba/Ca_xNa_yS_zO_dO$, Si

Измерения выполнены сотрудниками ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН Сапрыкиным А.И., Цыганковой А.Р.)

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст, лет	61 (55; 63)	59 (53; 62)	61 (54; 62)	0,25
Пол, мужчин, n (%)	14 (100)	18 (100)	35 (100)	1,0
Доля курящих, n, (%)	4 (28,5)	6 (33,3)	35 (100)*	0,036
Стаж работы, лет	25 (18; 28)	22 (19; 31)	Не применимо	0,520

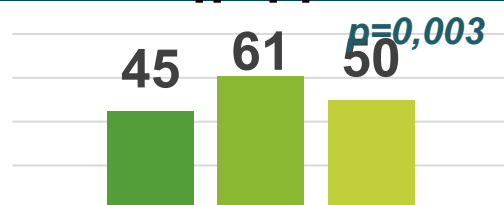
[Собственные данные]

Особенности профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия наночастиц

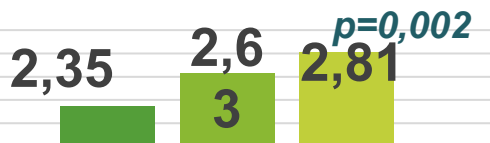
Наблюдательное сравнительное когортное исследование

База исследования – ГБУЗ НСО ГKB 2

Группа 1
Преобладают НЧ металлов
n=14

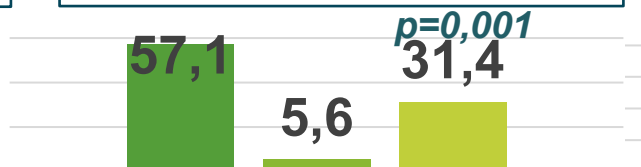


ОФВ1, %

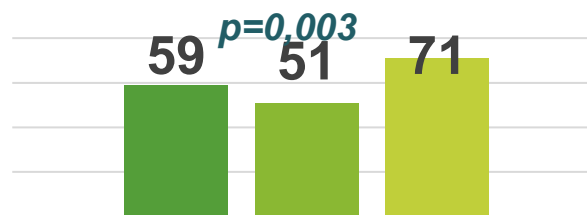


Инспираторная емкость, л

Группа 2
Преобладают НЧ Si
n=18

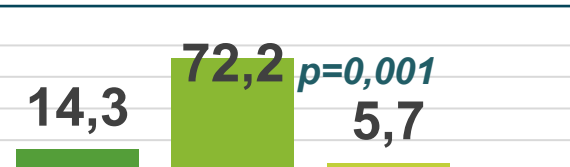


Эозинофильное воспаление, % больных



DLCO, %

Группа 3
Курение табака
n=35



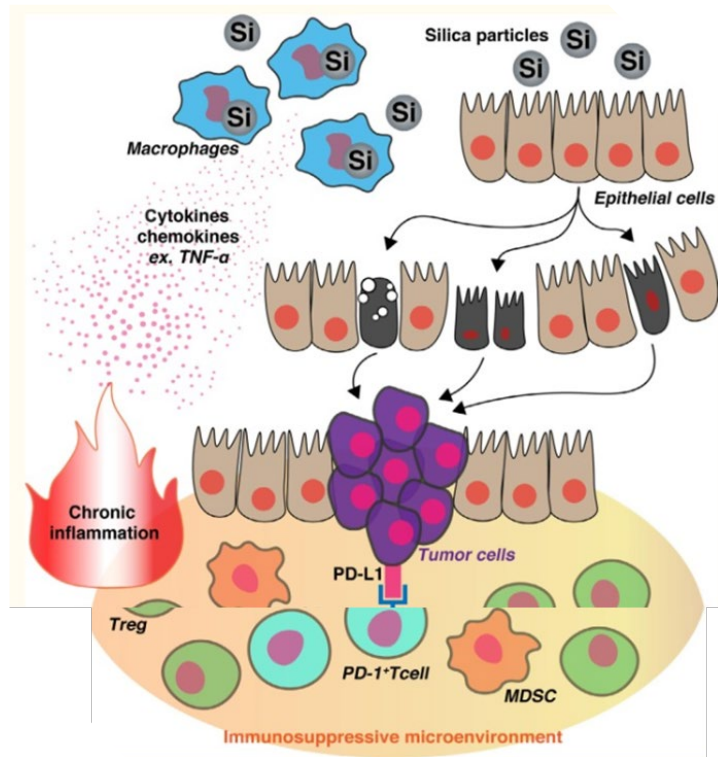
Пауцигранулоцитарное воспаление, % больных

- Преобладают НЧ металлов
- Преобладают НЧ Si
- Курение табака

ХОБЛ в условиях воздействия
НЧ металлов – эмфизема, эозинофильное воспаление, тяжелая бронхообструкция
НЧ Si – пауцигранулоцитарное воспаление, снижение диффузионной способности легких

[Собственные данные]

Профессиональная бронхолегочная патология: воспаление и канцерогенез



Опухолевые клетки экспрессируют PD-L1, а на макрофагах и Т-лимфоцитах CD8+, окружающих опухоль, увеличена экспрессия PD-1

Воспалительная реакция генерирует свободные радикалы кислорода и азота

Оксидативный стресс – повреждение ДНК, нарушение репарации ДНК

Воспаление формирует «выгодное» для опухоли микроокружение.

В ткани увеличивается число

Т-супрессоров и супрессорных миелоидных клеток, что блокирует противоопухолевые Т-эффекторы

ХОБЛ – канцерогенный риск

Эпидемиологическое исследование

Больные ХОБЛ
n=11 551

Пациенты с нормальной
функцией легких
n=467 179

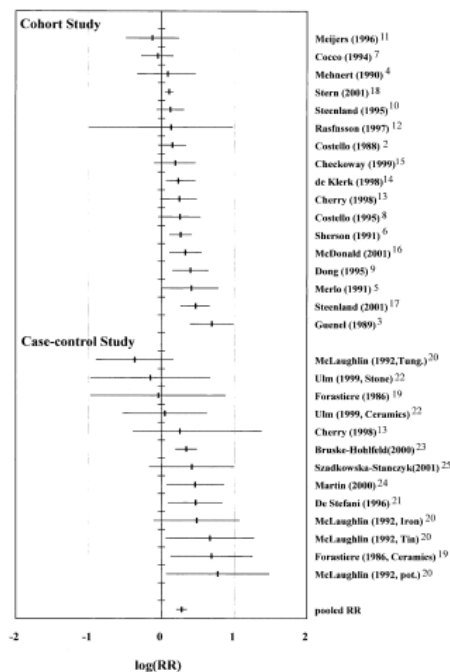
Наблюдение в течение 12 лет

ХОБЛ увеличивала риск развития
ЗНО легких в 2 раза
Отношение рисков 2,05 (95% ДИ 1,92–2,18)

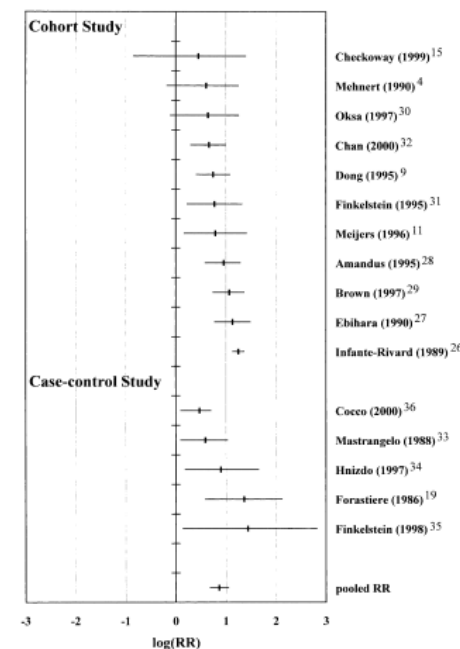


Пневмокониоз – канцерогенный риск

Мета-анализ 28 когортных исследований и 18 исследований случай-контроль 26994



Относительный риск ЗНО
легкого при экспозиции
кремния 1,32
(95% ДИ 1,32-1,41)



Относительный риск ЗНО
легкого при силикозе 2,37
(95% ДИ 1,98-2,84)

ИБЛ + ХОБЛ – канцерогенный риск

- **Риск рака легких** выше при сочетанной патологии в сравнении с ХОБЛ
(отношение рисков **4.62**, 95% ДИ 1.58-13.55)
- Преваленс рака легкого при сочетанной патологии 50%, при ХОБЛ 14,5%
- Локализация новообразования при ИЛФ+ХОБЛ и при ИЛФ преимущественно субплеврально, при ХОБЛ – в верхних отделах
- Гистологически – плоскоклеточный рак
- **В группе больных раком легких с ИЛФ+ХОБЛ выше 30-дневная летальность**
(ОШ 4.72, 95% ДИ 2.06-10.85, $P<0.001$)

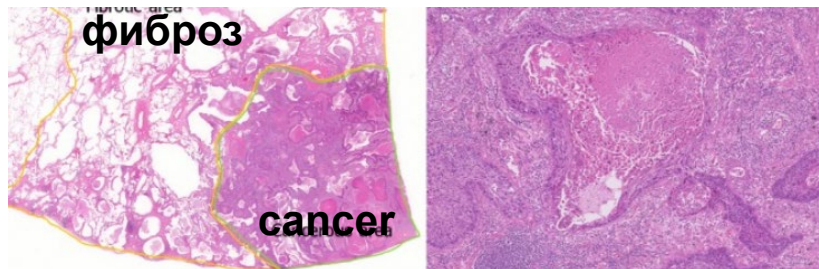


Рис. Плоскоклеточный рак у больного с сочетанием ИЛФ и ХОБЛ

Особенности современных пневмокониозов

- Развитие заболевания при **большем стаже** и в более позднем возрасте (51 год в 80-е и 57 лет сейчас)
- **Снижение доли тяжелых форм** с быстропрогрессирующей ДН. Силикопротеиноз, крупноузловые формы – спорадические случаи
- Преобладают узелково-интерстициальные формы с небольшим числом узелковых образований
- Возможность прогрессирования в постконтактном периоде
- «Вспышки» заболеваемости, связанные с новыми условиями труда
- Коморбидность

Новые этиологические факторы пневмокониозов: искусственный камень

- Искусственный материал - до 90 % кристаллического диоксида кремния (больше, чем в естественных минералах), плюс эпоксидные смолы и другие полимеры
- Как правило, работы выполняют фирмы с небольшим числом работников, замеры концентрации пыли и химических веществ на рабочих местах не проводятся
- Доступные данные о силикозе вследствие контакта с искусственным камнем - небольшие когортные исследования или обзоры литературы
- Стаж работы обследуемых от 4 до 22 лет
- Респираторные симптомы от 82,6 % до 100 % больных
- Описаны тяжелые симптомы – кровохарканье, ХДН III

В когорте 82 больных силикозом, работавших с искусственным камнем

- 13-ти больным потребовалась трансплантация легких
- Из них у 85 % диагностирован прогрессирующий массивный фиброз (тяжелый силикоз), еще у 2 выявлен силикопротеиноз (быстро прогрессирующий силикоз).
- У больных с сохраненной функцией легких прогрессирующий массивный фиброз диагностирован в 40 % случаев

[Grubstein A, Shtraichman O, Fireman E, Bachar GN, Noach-Ophir N, Kramer MR. Radiological Evaluation of Artificial Stone Silicosis Outbreak: Emphasizing Findings in Lung Transplant Recipients. J Comput Assist Tomogr. 2016;40(6):923-927.

Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, et al. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. Occup Med (Lond). 2015;65(6):444-450

Leso V, Fontana L, Romano R, Gervetti P, Iavicoli I. Artificial Stone Associated Silicosis: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(4):568]

Биомеханизмы коморбидности профессиональной бронхолегочной патологии – воспаление

SiO₂

макрофаг

Формирование NLRP3-инфламмосомы

Про-IL-1

IL-1 β

*макрофаги,
Т-хелперы 1 типа (Th-1),
врожденные лимфоидные клетки 2
и 3 типов (ILC 2 и ILC 3)*

*Провоспалительные
цитокины
TNF- α , IL-6, CXCL8 эотаксин, IL-
5, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β и др.*

*Ростовые факторы
GM-CSF, FGF-2, FGF-23, TGF- β*

*Изменение фенотипа фиброластов,
дисбаланс синтеза коллагенов*

*Т-эффекторы,
нейтрофилы, эозинофилы*

*Дисбаланс протеиназы-
антипротеиназы*

*Гранулематоз +
интерстициальный фиброз*

Бронхиолит + эмфизема

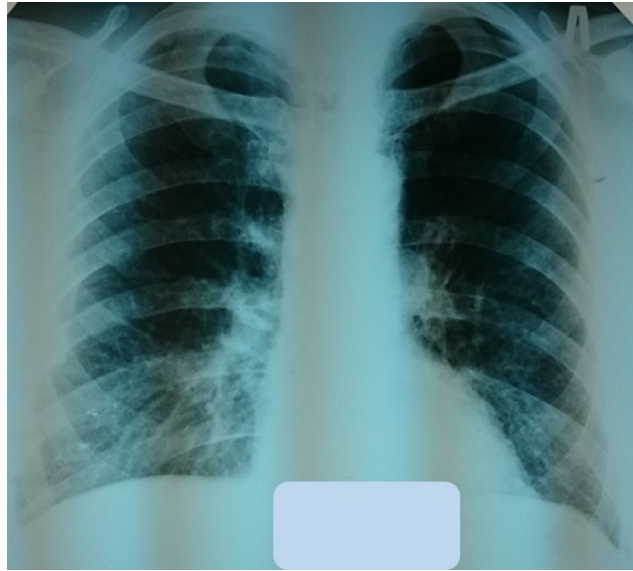
Пневмокониоз + ХОБЛ

Биомеханизмы коморбидности профессиональной бронхолегочной патологии



Коморбидность: пневмокониоз и ХОБЛ

- Сочетание с ХОБЛ: 16,4% - 30,7% больных силикозом
- Распространенность ХОБЛ в общей популяции 11,4%



- Эмфизема – верхние отделы легочных полей (КТ денситометрия: -950 HU $\% \text{LAA} = 0,16-0,17$)
- Легочный фиброз/ узелковые тени – нижние отделы легочных полей и прикорневая зона (КТ денситометрия: -600 – -250 HU $\% \text{HAA} > 0,1$)

ИБЛ+ХОБЛ

В сравнении с ХОБЛ

- Меньше бронхообструкция
- В динамике прогрессирует снижение легочных объемов и DLCO
- Гипоксемия покоя, усиливается при нагрузке, без гиперкапнии
- Легочная гипертензия

В сравнении с ИБЛ

- Меньше общая пятилетняя выживаемость
- 43.42 %
в сравнении с 65.56 %
- Больше профузия затенений
 - Больше одышка

Диагностика профессиональных болезней легких: **спирография**

- Приемлемый метод для профилактических осмотров
- **Доступность** оборудования (портативные спирографы)
- **Достоверность** результатов качественной спирографии
- **Минимальная подготовка пациента** к исследованию (большинство обследуемых – здоровые рабочие, не принимающие бронхолитиков)
- **Небольшие затраты времени** на исследование
 - 5-7 мин инструкции для пациента (или меньше, если исследование выполняется не впервые)
 - до 20 сек на один маневр; от 3 до 8 маневров, т.е. 2 – 5 мин на исследование, учитывая отдых между попытками
 - постбронходилатационный тест 2–5 минВсего от 10 до 15 минут
- Для сравнения – информативное измерение АД занимает минимум 10 минут

Недопустимы: замена на пикфлоуметрию, отсутствие бронходилатационного теста и т.д.

Спирография – стандарт диагностики профессиональных бронхообструктивных заболеваний

ХОБЛ

Постбронходилаторное
ОФВ1/ФЖЕЛ ≤ 0.7

(вне обострения респираторных симптомов)
[GOLD, PPO, AMT]

Бронхиальная астма

«+» проба с бронхолитиком

Прирост ОФВ1 после ингаляции бронхолитика
 $\geq 12\%$ или ≥ 200 мл
[GINA, PPO, AMT]

GOLD 2019, PPO, 2019

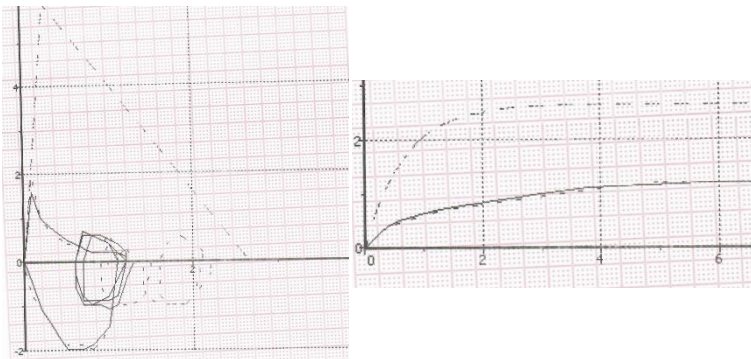
➤ Обратимость бронхообструкции не исключает ХОБЛ

Астма-ХОБЛ перекрест в
условиях воздействия
веществ
сенсibiliзирующего
действия и/или
ирритантов

Обследование с целью
исключения/подтверждения
бронхиальной астмы как
второго профессионального
заболевания

Спирография при проф ХОБЛ

- Выраженный интерстициальный компонент при воздействии пыли – смешанные нарушения вентиляции легких

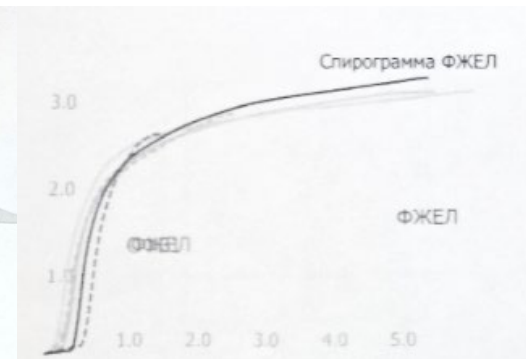
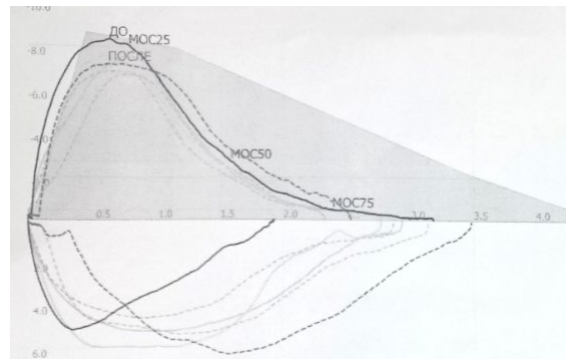


ЖЕЛ 45%, ФЖЕЛ 52%
ОФВ1 40%

ОФВ1/ФЖЕЛ 64%

- Преобладает снижение ОФВ1
- Визуально кривая – «уменьшенная копия» спирограммы с обструкцией

Критерий диагноза ХОБЛ выполняется



ЖЕЛ 62,3%, ФЖЕЛ 69,6% ОФВ1 62,4%

ОФВ1/ФЖЕЛ 71,4%

- Превалирует снижение ФЖЕЛ

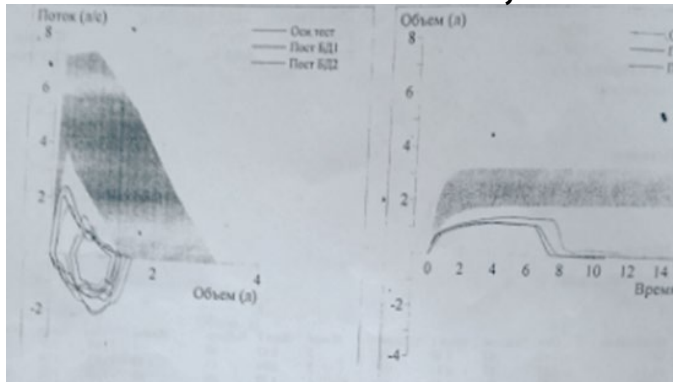
- Критерий диагноза ХОБЛ не выполняется
- Диагноз только при 2 степени тяжести бронхообструкции

Спирография при коморбидности проф ХОБЛ и пневмокониоза

Псевдонормализация

ОФВ1/ФЖЕЛ

ОФВ1 72%, ФЖЕЛ 76%,
ОФВ1/ФЖЕЛ 0,95

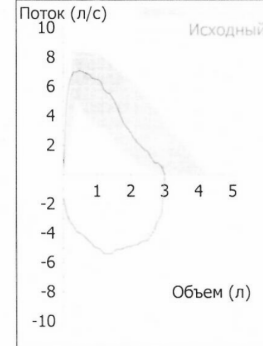


Не исключено явное

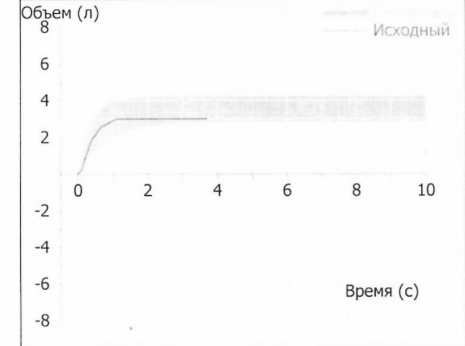
преобладание рестрикции

ОФВ1 76%, ФЖЕЛ 65%, ОФВ1/ФЖЕЛ 1,2

Лучш график потока-объема



Лучш график объема-времени



**Критерий диагноза ХОБЛ не выполняется
ХОБЛ будет выявлена при 2 степени тяжести
бронхообструкции**

Спирография и бодиплетизмография при коморбидности проф ХОБЛ и пневмокониоза

• Псевдонормализация легочных объемов

- Общая емкость легких
- Остаточный объем легких
- Функциональная емкость легких

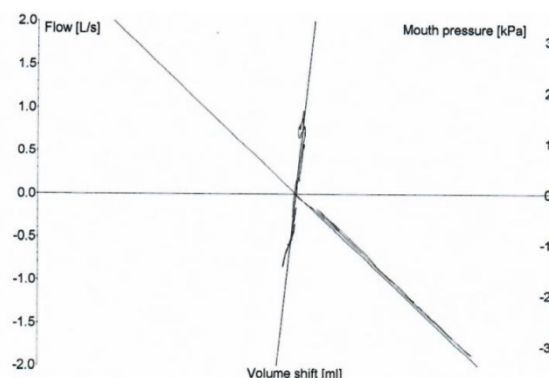
➤ ООЛ/ОЕЛ

• Псевдонормализация ОФВ1/ФЖЕЛ

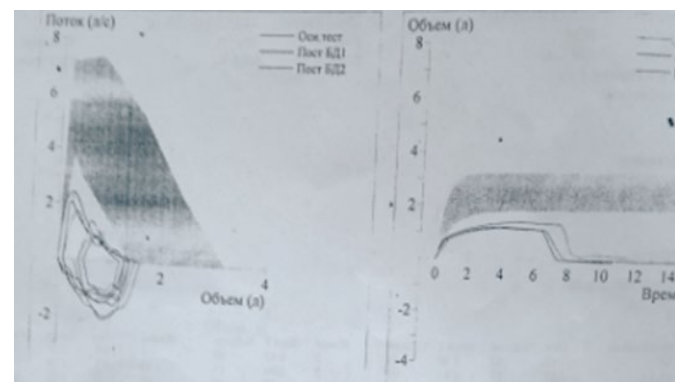
Пневмофиброз

Эмфизема

ОЕЛ 86.2
ООЛ 106.5
ФОЕ 96.8
% к должн



ОФВ1 72%, ФЖЕЛ 76%,
ОФВ1/ФЖЕЛ 0,95



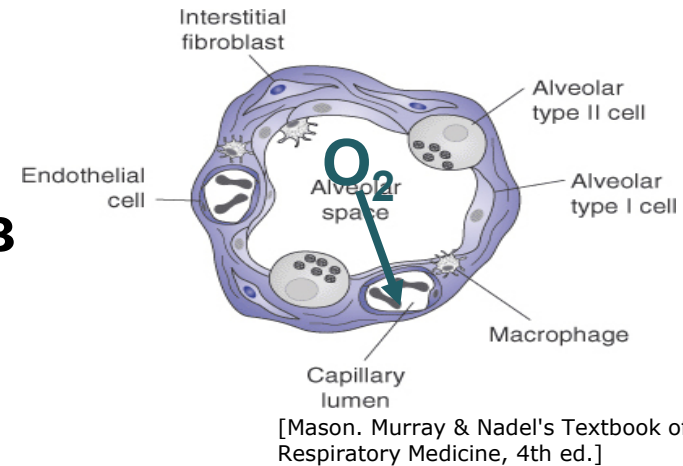
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода

• Значительное снижение

Эмфизема



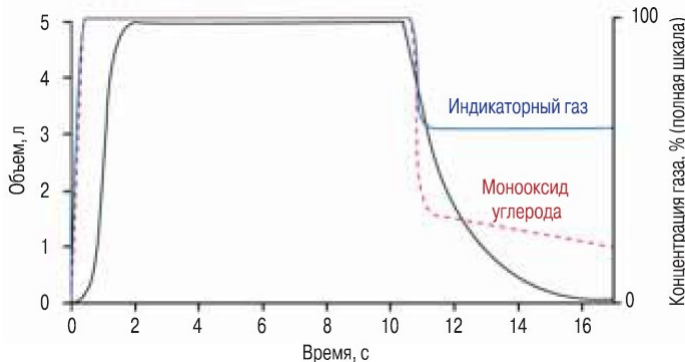
Пневмофиброз



Поглощение CO в легких определяется:

- проводимостью (диффузионными свойствами) альвеолярно-капиллярной мембраны вентилируемых участков
 - скоростью связывания CO с Hb
 - объемом крови в легочных капиллярах

Задержка дыхания (10с)



$$DL_{CO} = V_A \times \Delta FA_{CO} / \Delta t / PA_{CO} (\text{ммоль} / \text{мин} / \text{кПа})$$

DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

V_A - альвеолярный объем

ΔFA_{CO} – фракционная концентрация монооксида углерода в альвеолах

Δt – время

PA_{CO} – напряжение монооксида углерода в альвеолах

Компьютерная томография грудной клетки для диагностики проф ХОБЛ

- При недостаточной информативности функциональных методов
- Для уточнения особенностей ремоделирования легких и исключения сопутствующих заболеваний

Качественная оценка структуры легочной ткани:

- ✓ Подтип эмфиземы – центрилобулярная, панлобулярная или парасептальная
- ✓ Утолщение стенок бронхов (сегментарных и субсегментарных)
- ✓ Буллы. Бронхоэктазы
- ✓ Мозаичность легочной ткани (неравномерная вентиляция)
- ✓ Признак бронхиолита – симптом «дерево в почках» (расположенные центрилобулярно ветвящиеся Y- или V-образные структуры толщиной до 1-2 мм с утолщениями на концах - расширение просвета бронхиол и заполнение его секретом)

Компьютерная томография грудной клетки для диагностики проф ХОБЛ

Количественная оценка эмфиземы и воздушных ловушек – КТ-денситометрия легких:

- Индекс эмфиземы (% LAA) – доля ткани легкого плотностью менее -950 HU на инспираторной или доля ткани плотностью менее -856 HU на экспираторной томограмме)
- Построение карты параметрического отклика (parametric response map, PRM) на инспираторно-экспираторных томограммах – дифф диагноз эмфиземы и функциональных воздушных ловушек

Классификация эмфиземы (инспираторная томограмма)

Отсутствие эмфиземы %LAA <6

Средней тяжести эмфизема $\geq 6\% \text{LAA} < 14$

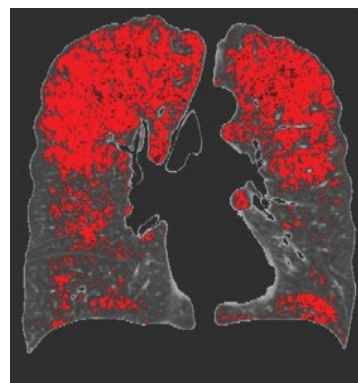
Тяжелая эмфизема $\% \text{LAA} \geq 14$

Компьютерная томография грудной клетки для диагностики проф ХОБЛ

Количественная оценка эмфиземы и воздушных ловушек – КТ-денситометрия легких:



Инспираторная
КТ грудной
клетки
больной
эмфиземой



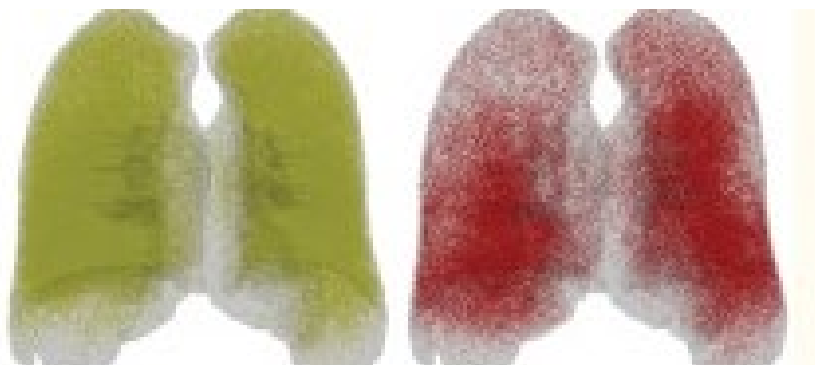
КТ-
денситометрия
Индекс
эмфиземы 28%



Инспираторная
КТ



Экспираторная
КТ



PRM
функциональных
воздушных
ловушек 41%

PRM
эмфиземы
25%

Компьютерная томография грудной клетки для диагностики профессиональных ИБЛ

- Стандартный метод визуализации легких в режиме скрининга – рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях

[Приказ Минздрава РФ от 12 апреля 2011 года N 302н]

Исследование рабочих 11 компаний, занятых производством изделий из кварца (средняя экспозиция диоксида кремния 4,3 мг/м³/год)

Пневмокониоз выявлен у 24 человек

Признаки пневмокониоза

- При КТ грудной клетки выявлены у всех больных
 - При рентгенографии легких – у 42 %
 - Снижение показателей спирометрии – у 33%
 - Снижение DL_{CO} – у 50 %

[Guarnieri G, Salasnich M, Lucernoni P, et al. Med Lav. 2020;111(2):99-106]

КТ грудной клетки рекомендована:

- Работающие в условиях воздействия SiO₂ 10 лет и более (1 раз в 5 лет)
- Для верификации диагноза профессиональной ИБЛ, дифференциального диагноза и оценки изменений в динамике в условиях профцентра

[Федеральные клинические рекомендации, 2016]

Компьютерная томография грудной клетки для диагностики профессиональных заболеваний легких

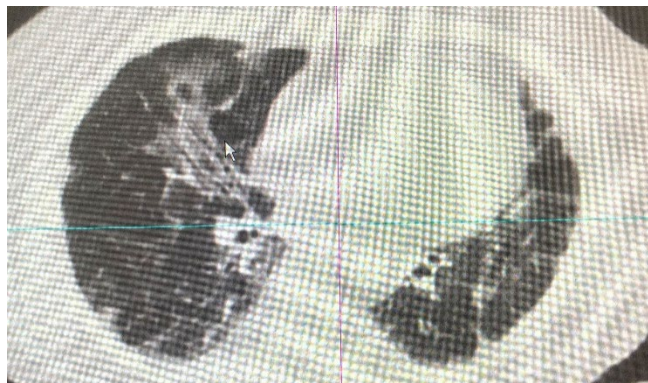


Рис. Линейные тени (пневмофиброз при антракосиликозе)



Рис. Мелкие округлые затенения. Силикоз

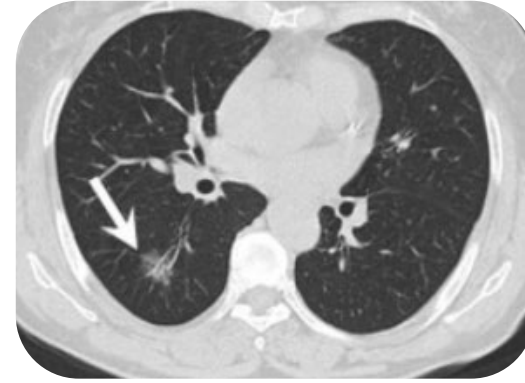


Рис. Округлая тень в нижней доле правого легкого с нечетким «лучистым» контуром. Аденокарцинома

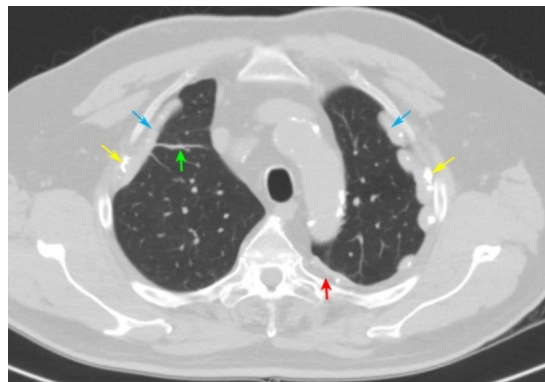


Рис. Двусторонние плевральные наслоения с кальцинатами, утолщения плевры, фиброзные тяжи, следы плеврального выпота слева. Асбестоз

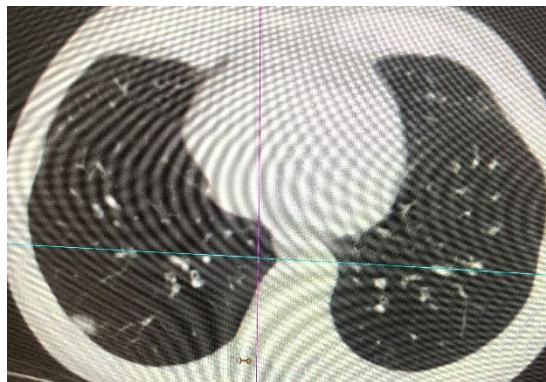


Рис. Участок затенения по типу «матового стекла». Гиперчувствительный пневмонит

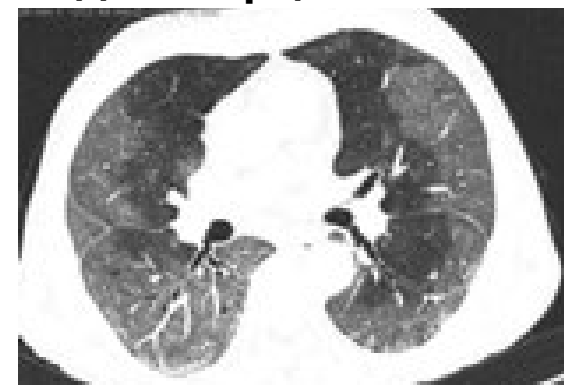


Рис. Затенение по типу «матового стекла» билатерально субплеврально. COVID-19

Аллергологические тесты для диагностики профессиональной бронхолегочной патологии

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительность III типа)

- Оценка экспозиции-элиминации
 - Определение специфических антител- преципитинов IgG
 - Тест на пролиферацию лимфоцитов с предполагаемым антигеном

- Стандартная ИФА
- Аллерго-чипы (Phadiator ImmunoCAP ISAC и др.)

Ограничение – использованы стандартные аллергены; малое число профессиональных аллергенов

Бронхиальная астма (гиперчувствительность I типа)

- Оценка экспозиции-элиминации
 - Кожные аллергопробы
 - Специфический IgE
- Реакция бласттрансформации лимфоцитов
 - Проба с возвращением на рабочее место
- Специфический бронхопровокационный тест

Диагностика: онконастороженность

Оценка риска, включая
проф канцерогены

Низкодозовая
КТ-скрининг?

Рентгенография ОГК 1 раз в 2 года, осмотр ЛОР

[Приказ Минздрава РФ от 12 апреля 2011 года N 302н]

- Округлое образование. Синдром диффузной диссеминации
 - Увеличение внутригрудных лимфоузлов

Компьютерная томография с
контрастированием

Позитронно-эмиссионная
томография

Онкомаркеры (ЗНО легких):

- Нейронспецифическая енолаза
 - Растворимый фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21.1)
- Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC)
- Раково-эмбриональный антиген
 - СА 125

Онкомаркеры (Мезотелиома):

- Кальретинин
- Антиген WT-1
 - Виментин
 - Мезотелин

Гистологическое исследование: Защищенная браш-биопсия, Эндобронхиальная щипцовая биопсия, Трансbronхиальная биопсия, Видеоторакоскопия с открытой биопсией

Исследование NLST

- **Скрининг ЗНО легких: низкодозовая КТ (n=26722) в сравнении с рентгенографией грудной клетки (n = 26730)**
- Включены пациенты с факторами риска рака легких – возраст 55 – 74 года, курильщики или бывшие курильщики (но прекратившие курить не ранее 15 лет до включения в исследование), индекс пачка лет ≥ 30
 - Обследование 1 раз в год
- **Инцидентс ЗНО легких в обеих группах был одинаковым (662 на 100 000 пациенто-лет в группе КТ и 969 на 100 000 пациенто-лет в группе рентгенографии)**
- **Смертность от рака легких в группе КТ – скрининга достоверно меньше**
OR = 0.84, 95% ДИ: 0.75 – 0.95
независимо от пола, возраста, статуса курения

Лечение профессиональных болезней легких

**Рациональное
трудоустройство**

**Пневмокониоз
ХОБЛ при 2 и более обострениях
в год или ХДН
Бронхиальная астма
Гиперчувствительный пневмонит**

Бронхолитики
ДДАХЭ: тиотропий,
умеклидиний,
гликопирроний, аклидиний
ДДБА: олодотерол,
индакатерол, формотерол,
сальметерол, вилантерол

**ХОБЛ – обязательно
Бронхиальная астма – в
комбинации с ИГКС**

**Антагонисты
рецепторов
лейкотриенов**
(монтелукаст, зафирлукаст)

Бронхиальная астма

**Ингаляционные
глюкокортико-
стероиды**

флутиказон пропионат,
флутиказон фураат,
беклометазон, будесонид,
циклесонид, мометазон

**Бронхиальная астма –
обязательно
ХОБЛ – при эозинофильном
воспалении дыхательных путей и
сочетании с бронхиальной астмой
Гиперчувствительный пневмонит
(в острый период и
поддерживающая терапия)**

Лечение профессиональных болезней легких

Системные ГКС

преднизолон,
метилпреднизолон

При обострении ХОБЛ
При обострении бронхиальной астмы
В рамках ступени V лечения
бронхиальной астмы
Гиперчувствительный пневмонит

Анти-IgE

Омализумаб

Th-2 ассоциированная астма

Доказанная сенсibilизация (кожные
аллергопробы или специфический IgE
Общий IgE и вес в пределах
терапевтического диапазона
Обострение в предыдущий год

Анти-IL5/ИЛ5R α

Меполизумаб
Реслизумаб
Бенрализумаб

Обострение в предыдущий год
Эозинофилия крови ≥ 300 клеток в мкл
(400 клеток в мкл для реслизумаба)

Анти-IL4R

Дупилумаб

Обострение в предыдущий год
Эозинофилия крови ≥ 150 клеток в мкл
или FeNO ≥ 25 ppb
Или потребность в системных ГКС

Ингибиторы тирозинкиназ

Нинтеданиб

Быстро прогрессирующий пневмокониоз,
хронический гиперчувствительный
пневмонит

Легочная реабилитация: организация и клинические рекомендации

Стационарное отделение медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями



Центр медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями



Отделение медицинской реабилитации поликлиники

Мероприятия, выполняемые в домашних условиях

[Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. N 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации»]

Многомерная оценка

- **Физическое функционирование (толерантность к нагрузке, нутритивный статус, статус курения, коморбидные состояния)**
- **Самостоятельность в быту**
- **Уровень социальной адаптации**
- **Возможность трудоустройства**
- **Потребность в обучении**
- **Потребность в психологической поддержке**

Мультидисциплинарная команда

- **Специалист по медицинской реабилитации**
- **Врач пульмонолог**
- **Врач физиотерапевт, врач (инструктор) ЛФК**
- **Психолог**
- **Диетолог**
- **Медицинская сестра**
- **Консультант по рациональному трудоустройству**
- **Социальный работник**

Принципы легочной реабилитации

Раннее начало

Обоснованность

Индивидуальность

Этапность

Преемственность

**Мультидисциплинарный
подход**

**Ориентированность на
четко
сформулированную
цель**

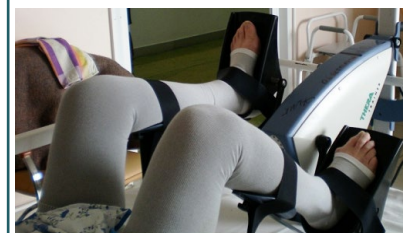
**Информированность
пациентов и
формирование у них
«правильного»
ожидания от
реабилитации**

Легочная реабилитация медицинских работников после COVID-19

I этап

**Ранняя реабилитация в отделении реанимации
(после стабилизации состояния больного)
Реабилитация в отделении инфекционного госпиталя**

- Профилактика пролежней
При контроле витальных функций!
 - Вертикализация (3 р/сут)
 - Пассивная мобилизация или циклические тренировки с помощью прикроватного велотренажера (30 мин/сут)
 - Больной в сознании – самостоятельные движения во всех суставах 10 повторов 1 р/2 часа
 - В период отлучения от ИВЛ – тренировка выдоха с применением положительного давления
 - Дыхательная гимнастика для коррекции слабости дыхательных мышц после ИВЛ
 - Оценка дисфагии и дисфонии после интубации, корректирующие занятия с логопедом
- Не применять дыхательные тренажеры!**



Легочная реабилитация медицинских работников после COVID-19

II этап

В круглосуточном отделении реабилитации пациентов с заболеваниями соматического профиля. ШРМ 4-5 баллов

Эффективность реабилитации (терапевтическое окно) – первые два месяца после острого периода

Исходно – оценка состояния витальных функций и толерантности к физической нагрузке.

Индивидуальная программа реабилитации

Психологическая поддержка, медикаментозная коррекция эмоционального статуса (эмоционального выгорания)

Дыхательная гимнастика

СРАР, ViРАР, дыхательные тренажеры PEP

Дренажные упражнения, муколитики

ЛФК

Профилактика падений

Физиотерапия (аэроионотерапия, инфракрасный лазер, магнитотерапия, ...)

Антикоагулянтная профилактика

Коррекция вегетативной дисфункции

Легочная реабилитация медицинских работников после COVID-19

III этап

- отделение медицинской реабилитации дневного стационара
- амбулаторно-поликлиническое отделение медицинской реабилитации. ШРМ 2-3 балла

Исходно – оценка состояния витальных функций и толерантности к физической нагрузке

Индивидуальная программа реабилитации

Дыхательная гимнастика
Аэробные тренировки

Физиотерапия (магнитотерапия, СМТ, инфракрасный лазер, ультразвуковая терапия)
Коррекция психоэмоционального статуса, вегетативной дисфункции

Антикоагулянтная профилактика

Телемедицинские технологии !

Контроль выполнения упражнений по Skype (и др.)

- Фитнес-браслет
- Занятия в режиме самоконтроля

Санаторно-курортное лечение (терренкур, душ Шарко, аквааэробика, соляные пещеры, ...)

Контроль эффективности реабилитации после COVID-19

- SpO₂ в покое и при физической нагрузке
- Шкала Борга
- Оценка силы мышц по шкале MRC (мышцы)
- Оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)
- Оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5

Со 2-го этапа – оценка одышки по шкалам mMRC, BDI, TDI

EQ-5D-3L / EQ-5D-5L [<https://euroqol.org/>]

Шкала Борга

- 0 – нет одышки совсем
0,5 – очень, очень легкая
(почти неощутимая)
1 – очень легкая
2 – легкая
3 – умеренная
4 – можно сказать, тяжелая
5 – тяжелая
6
7 – очень тяжелая
8
9
10 – очень, очень тяжелая
(предельная).

В каждом разделе отметить галочкой ОДИН квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

подвижность

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
Я испытываю небольшие трудности при ходьбе
Я испытываю умеренные трудности при ходьбе
Я испытываю большие трудности при ходьбе
Я не в состоянии ходить

☐
☐
☐
☐
☐

уход за собой

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием
Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием
Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием
Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием
Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

☐
☐
☐
☐
☐

привычная повседневная деятельность (например: работа, учеба, работа по дому, уход за собой, покупка)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна
Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна
Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна
Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

☐
☐
☐
☐
☐

боль/дискомфорт

- Я не испытываю боли или дискомфорта
Я испытываю небольшую боль или дискомфорт
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
Я испытываю сильную боль или дискомфорт
Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт

☐
☐
☐
☐
☐

тревога/депрессия

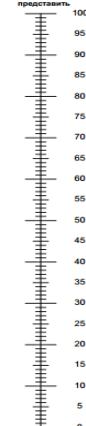
- Я не испытываю тревоги или депрессии
Я испытываю небольшую тревогу или депрессию
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
Я испытываю сильную тревогу или депрессию
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

☐
☐
☐
☐
☐

- Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.
- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить, 0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Наилучшее состояние
здоровья, которое
можно себе
представить



Наихудшее состояние
здоровья, которое
можно себе
представить

BDI (функциональные нарушения, выполнение задач, степень усилий)

4 степень	Нет нарушений	Пациент может заниматься обычной деятельностью*, не испытывая одышки
3 степень	Незначительные нарушения	Отчетливые нарушения хотя бы одного вида деятельности, но не полное ее прекращение. Снижение активности в профессиональной или обычной повседневной деятельности, которые не представляются значительными или явно вызванными одышкой
2 степень	Умеренные нарушения	Пациент сменил вид работы и/или прекратил заниматься хотя бы одним обычным видом деятельности по причине одышки
1 степень	Тяжелые нарушения	Пациент не способен работать или прекратил заниматься большинством обычных видов деятельности или всеми видами деятельности по причине одышки
0 степень	Очень тяжелые нарушения	Пациент не способен работать и прекратил заниматься большинством обычных видов деятельности или всеми видами деятельности по причине одышки

Выводы

- ✓ Сохраняется высокая социальная и медицинская значимость профессиональной бронхолегочной патологии
 - ✓ Требуют дальнейшего изучения:
 - *частицы наноразмерного диапазона как фактор профессионального риска здоровью (от гигиенического нормирования до разработки СИЗ)*
 - *канцерогенный риск промышленных аэрозолей и бронхолегочной патологии*
 - *Коморбидные взаимосвязи профессиональных болезней легких*
- ✓ Предстоит оценить риск профессиональных инфекционных заболеваний у медицинских работников, отдаленные последствия COVID-19