

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-169-176>

УДК 616.24-036.12-057-07:613.632.4(571.14-25)

© Коллектив авторов, 2022

Шпагин И.С.¹, Герасименко Д.А.¹, Новикова И.И.^{1,2}, Шевкун И.Г.³, Горбунова А.М.¹, Сергеева Я.С.¹

Диагностические маркеры обострения хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, 52, Новосибирск, 630091;²ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, ул. Пархоменко, 7, Новосибирск, 630108;³Федеральная служба Роспотребнадзора, Вадковский пер., 18, стр. 5 и 7, Москва, 127994

Введение. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) одно из наиболее распространённых профессиональных заболеваний, регистрируемое у работающих длительное время в контакте с пылевым фактором. Это заболевание существенно ухудшает качество жизни, требует постоянного наблюдения в центрах профпатологии и регулярного выполнения профилактических мероприятий. Удельный вес ХОБЛ в структуре профессиональных заболеваний существенно не меняется на протяжении десятилетий, заболевание характеризуется высокими показателями инвалидности и преждевременной смертности.

Цель исследования — изучить диагностические параметры обострения ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака в клинике профессиональных болезней.

Материалы и методы. Обследованы 153 пациента с профессиональной ХОБЛ (токсичные газы и неорганическая пыль). Группа сравнения — 103 пациента с ХОБЛ табакокурения. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD 2011. Длительность исследования составила 5 лет. Всем пациентам проведён комплекс клинических и лабораторных исследований с акцентом на диагностические параметры обострения ХОБЛ и функцию лёгких. Критический уровень значимости $p=0,05$.

Результаты. Было установлено, что развитие профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака влияет на частоту и преобладающий тип обострений. Для ХОБЛ от действия токсичных газов характерны редкие, но тяжёлые обострения, преимущественно с эозинофильным типом воспаления, которые хорошо отвечают на терапию системными ГКС. Для ХОБЛ от действия пыли характерны не требующие госпитализации, непродолжительные обострения с нейтрофильным типом воспаления, которые хорошо отвечают на терапию бронхолитиками, значительная доля обострений требует применения антибактериальной терапии. Также при ХОБЛ от действия токсичных газов в числе независимых предикторов любых обострений является стаж экспозиции аэрозолей и газов производственной среды, тогда как от действия пыли значимость стажа и интенсивности воздействия пыли не установлена.

Заключение. Риски обострений профессиональной ХОБЛ и прогнозируемые особенности их течения зависят от этиологического производственного фактора, его интенсивности и продолжительности воздействия. Клинические особенности определяют различную тактику лечения и профилактики ухудшений состояния здоровья. Тяжесть обострений ХОБЛ от действия токсичных газов определяются симптомами эмфиземы и гипоксемии; при ХОБЛ от действия пыли — симптомами бронхообструкции, эмфиземы и гипоксемии. Полученные результаты могут быть использованы для построения риск-метров обострений и шкалы эффективности реабилитационных мероприятий, пересмотра стандартов лечения и профилактики больных с ХОБЛ профессионального генеза, а также для дифференциального диагноза профессиональной обструктивной болезни лёгких.

Ограничения исследования. Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Ограничениями исследования могут быть — однонаправленность выполненного исследования и небольшая выборка пациентов, участвующих в научном исследовании.

Этика. Все пациенты предварительно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Программа исследования, содержание информированного согласия, а также материалы статьи одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет и ГБУЗ НСО «ГКБ № 2».

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; обострение; диагностические параметры; промышленные аэрозоли; табакокурение

Для цитирования: Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Новикова И.И., Шевкун И.Г., Горбунова А.М., Сергеева Я.С. Диагностические маркеры обострения хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(3): 169–176. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-169-176>

Для корреспонденции: Герасименко Дмитрий Алексеевич, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, заведующий рентгеновским отделением ГБУЗ НСО БЦГБ. E-mail: dimgger2017@yandex.ru

Участие авторов:

Шпагин И.С. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста, редактирование;
Герасименко Д.А. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста, редактирование;
Новикова И.И. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, редактирование;
Шевкун И.Г. — обзор литературы, сбор и обработка данных, написание текста;
Горбунова А.М. — сбор и обработка данных, написание текста;
Сергеева Я.С. — сбор и обработка данных.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № 77-44-540009.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 03.03.2022 / Дата принятия к печати: 30.03.2022 / Дата публикации: 25.04.2022

Илья С. Шпагин¹, Dmitry A. Gerasimenko¹, Irina I. Novikova^{1,2}, Irina G. Shevkun³, Alena M. Gorbunova¹, Yanina S. Sergeeva¹

Diagnostic markers of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to industrial aerosols and tobacco

¹Novosibirsk State Medical University, 57, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091;

²Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Parkhomenko St., 7, Novosibirsk, 630108;

³Federal Service of Rospotrebnadzor, Vadkovsky Ln., 18, buildings 5 and 7, Moscow, 127994

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common occupational diseases registered in workers exposed to dust for a long time. This disease significantly worsens the quality of life, requires constant monitoring in the centers of occupational pathology and regular preventive measures. The proportion of COPD in the structure of occupational diseases has not changed significantly for decades, high rates of disability and premature mortality characterized this disease.

The study aims to research the diagnostic parameters of COPD exacerbation under the influence of industrial aerosols and tobacco in the clinic of occupational diseases.

Materials and methods. Researchers examined 153 patients with occupational COPD (toxic gases and inorganic dust). The comparison group consisted of 103 patients with smoking COPD. We established the diagnosis of COPD in accordance with the criteria of GOLD 2011. The duration of the study was 5 years. The authors conducted a complex of clinical and laboratory studies in all patients with an emphasis on the diagnostic parameters of COPD exacerbation and lung function. The critical significance level is $p=0.05$.

Results. The development of occupational COPD under the influence of industrial aerosols and tobacco affects the frequency and predominant phenotype of exacerbations. Rare but severe exacerbations, mainly with eosinophilic type of inflammation, are present in COPD from the action of toxic gases. They respond well to therapy with systemic GCS. With COPD from the action of dust, hospitalization is not necessary for short-term exacerbations with neutrophilic type of inflammation, since such exacerbations respond to therapy with bronchodilators, and a significant proportion of exacerbations require the use of antibacterial therapy. Also, in COPD from the action of toxic gases, the experience of exposure to aerosols and gases of the production environment is an independent predictor of any exacerbations. But we do not have data on the significance of the length of service and the intensity of dust exposure.

Conclusion. *The risks of exacerbations of occupational COPD and the predicted features of their course depend on the etiological production factor, its intensity and duration of exposure. Clinical features determine different tactics of treatment and prevention of health deterioration. With the severity of COPD exacerbation from the action of toxic gases, symptoms of emphysema and hypoxemia are characteristic, with COPD from the action of dust, symptoms of bronchial obstruction, emphysema and hypoxemia are characteristic. Obtained results can use to construct risk meters of exacerbations and the scale of effectiveness of rehabilitation measures, to revise the standards of treatment and prevention of patients with COPD of professional genesis, as well as for the differential diagnosis of occupational obstructive pulmonary disease.*

Limitations. The study was conducted on the basis of Novosibirsk State Medical University and on the basis of the City Clinical Hospital No. 2. The limitations of the study may be the unidirectionality of the study performed and the small sample of patients participating in the research.

Ethics. All patients have signed an informed consent form. The study program, the content of the informed consent, and the materials of the article were approved by the local ethics committee of Novosibirsk State Medical University and City Clinical Hospital No. 2.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; diagnostic parameters; industrial aerosols; tobacco smoking*

For citation: Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Novikova I.I., Shevkun I.G., Gorbunova A.M., Sergeeva Ya.S. Diagnostic markers of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to industrial aerosols and tobacco. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(3): 169–176. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-169-176>

For correspondence: Dmitry A. Gerasimenko, graduate student of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Faculty of Pediatrics of the Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, the Head of the X-ray department. E-mail: dimger2017@yandex.ru

Information about the authors: Gerasimenko D.A. <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>

Shpagin I.S. <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

Novikova I.I. <https://orcid.org/0000-0003-1105-471X>

Shevkun I.G. <https://orcid.org/0000-0002-1796-360X>

Gorbunova A.M. <https://orcid.org/0000-0002-1593-3984>

Contributions:

Shpagin I.S. — concept and design of the study, literature review, writing text, editing;

Gerasimenko D.A. — concept and design of the study, literature review, writing text, editing;

Novikova I.I. — concept and design of the study, literature review, editing;

Shevkun I.G. — literature review, collection and processing of data, writing text;

Gorbunova A.M. — collection and processing of data, writing text;

Sergeeva Ya.S. — collection and processing of data.

Funding. Russian Foundation for Basic Research and the Ministry of Education, Science and Innovation Policy of the Novosibirsk Region financially supported the study within the framework of scientific project No. 77-44-540009.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 03.03.2022 / Accepted: 30.03.2022 / Published: 25.04.2022

Введение. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) одно из наиболее распространённых профессиональных заболеваний, регистрируемое у работающих длительное время в контакте с пылевым фактором. Это заболевание существенно ухудшает качество жизни, требует

постоянного наблюдения в центрах профпатологии и регулярного выполнения профилактических мероприятий. В условиях пандемии COVID-19 наличие в анамнезе ХОБЛ, определяет большие риски тяжёлого течения заболевания COVID-19 и полиморфизма постковидных осложнений.

Наличие выраженной причинно-следственной связи между длительным воздействием промышленных аэрозолей и развитием ХОБЛ не вызывает сомнения. [1, 2]. Вместе с тем, донозологические индикаторы ХОБЛ клеточно-молекулярного и клинического уровней, особенности формирования и причины прогрессирования ХОБЛ в современных условиях остаются недостаточно изученными [3–5]. В последние десятилетия для комплексного лечения профессиональной ХОБЛ стали доступными большое количество новых фармакологических препаратов, вариативные методы респираторной поддержки и медицинской реабилитации, на предприятиях реализуются меры индивидуальной и коллективной защиты, совершенствуется система гигиенического нормирования [6]. Однако, удельный вес ХОБЛ в структуре профессиональных заболеваний существенно не меняется на протяжении десятилетий, заболевание характеризуется высокими показателями инвалидности и преждевременной смертности [7]. Это определяет актуальность разработки мер комплексной профилактики ХОБЛ у работающих, поиска инновационных подходов к прогнозу риска при осуществлении работ в контакте с пылевым фактором, терапии и реабилитации, изучение свойств (физических, химических) промышленных аэрозолей и соединений, поступающих в воздух рабочей зоны в газообразном состоянии во время производственного процесса.

Цель исследования — изучить клинико-диагностические индикаторы прогнозируемого обострения ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табака.

Материалы и методы. Обследованы 153 пациента с профессиональной ХОБЛ (токсичные газы и неорганическая пыль). Группы сравнения — 103 пациента с ХОБЛ от табакокурения.

Исследование включало два этапа. Первый этап — одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ, экспонированных токсичными газами или неорганической пылью и ХОБЛ от табакокурения. Второй этап — одноцентровое проспективное когортное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование схем терапии, разработанных на основании выявленных фенотипических особенностей профессиональной ХОБЛ.

ХОБЛ как диагноз был установлен в соответствии с критериями GOLD 2011 [8].

Весь комплекс обследований, а также наблюдение и лечение пациентов с ХОБЛ осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [9]. Суммарная длительность наблюдения составила $4,9 \pm 0,08$ года.

Исследование проведено на базе центра профессиональной патологии и отделения профилактики ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» г. Новосибирска. У всех больных был собран анамнез и проведено физикальное исследование. Изучены диагностические параметры обострения ХОБЛ [10, 11]. Под обострением понимали ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки повседневных колебаний и приводит, и требует коррекции применяемой терапии [12, 13]. По степени тяжести обострения подразделяли на лёгкие, когда для купирования обострения требовалось только усиление бронхолитической терапии; средней тяжести, когда возникала необходимость назначения антибиотика и/или курса терапии системными глюкокортикостероидами в амбулаторных условиях; тяжёлые обострения, требующие лечения в условиях стационара [14]. Частыми обострениями считали 2 и более лю-

бых обострений или одно тяжёлое обострение в течение года [15–16]¹. Лечение и обследование больных при обострении ХОБЛ, определение показаний к госпитализации, антибактериальной терапии, терапии системными глюкокортикостероидами соответствовали Федеральным клиническим рекомендациям и международным рекомендациям [17–20]. Оценке подлежали следующие индикаторы: продолжительность циклов без обострений, парциальное давление кислорода (PaO_2), динамика степени дыхательной недостаточности, пре- и постбронходилататорный объём форсированного выдоха (ОФВ1), снижение ОФВ1 после физической нагрузки, инспираторная ёмкость лёгких, динамика выраженности одышки ($mMRC$), тяжесть кашля, систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА), результаты теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), потребность в препаратах неотложной помощи. Также оценивались результаты анкетирования по SGRQ [20–22].

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки нормальности распределения изучаемых показателей был использован метод Колмогорова–Смирнова. Результаты исследований описаны с помощью методов описательной статистики. По показателям, имевшим нормальное распределение, значения приведены в виде средних и стандартной ошибки средней, данные представлены в виде $M \pm t$. По показателям, имевшим не нормальное распределение, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Эффекты этиопатогенетического фактора в отношении непрерывных переменных определяли методом ковариационного дисперсионного анализа (ANCOVA). С целью исключения влияния возможных конфаундеров в качестве ковариат в модель включали: пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность воздействия экзогенного этиопатогенетического фактора, индекс пачка (сигарет)-лет, число обострений (за исключением анализа этого параметра), наличие болезней системы кровообращения (БСК). Для определения различий между исследуемыми группами по номинальным переменным применяли критерий χ^2 . Для анализа событий с учётом времени до их наступления применяли метод анализа выживаемости Каплана–Майера, для оценки влияния параметра на вероятность наступления события в единицу времени использовался регрессионный метод пропорциональных рисков Кокса.

Дизайн исследования, текст информированного согласия, материалы статьи одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет и ГБУЗ НСО «ГКБ № 2». Все пациенты предварительно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения первого этапа исследования было зарегистрировано 759 обострений, из них, 92 в группе ХОБЛ от действия токсичных газов, составившие 0,86 на больного в год; 309 в группе ХОБЛ от действия пыли — 1,54 на больного в год; 358 в группе ХОБЛ от табакокурения — 1,74 на больного в год (**рис. 1**). Доля больных с обострениями в группе ХОБЛ от действия табакокурения составила 62,1%, в группе ХОБЛ

¹ Котова О.Н. Фенотипы профессиональной хронической obstructивной болезни лёгких (клиника, диагностика, лечение) автореферат дис. на соиск. уч. степ. доктора медицинских наук специальность 14.02.04. Новосибирск. 2018.

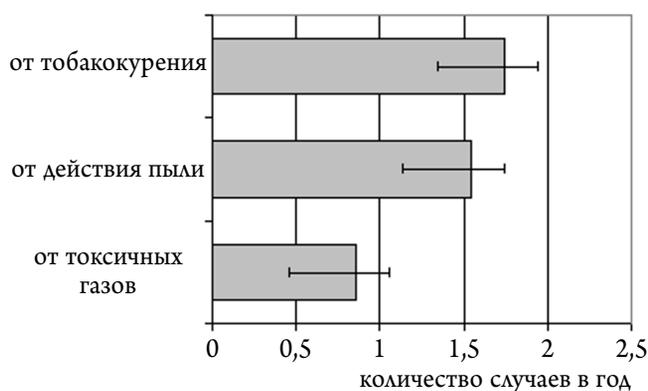


Рис. 1. Среднее количество обострений в пересчёте на 1 больного хронической обструктивной болезнью лёгких в год

Fig. 1. Average number of exacerbations per patient per year with chronic obstructive pulmonary disease

от действия пыли — 53,5%, в группе ХОБЛ от действия токсичных газов — 43,6% (рис. 2).

По результатам однофакторного регрессионного анализа методом пропорциональных рисков было установлено, что при формировании ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов риски развития обострений в течение двух лет были в 2,1 раза ниже по отношению к ХОБЛ от табакокурения и в 1,6 раза ниже по отношению к ХОБЛ от действия пыли. Риски обострения ХОБЛ в условиях действия пыли были в 1,6 раза ниже по сравнению с рисками обострений ХОБЛ от табакокурения. Анализ выживаемости без обострений показал такие же результаты. Выживаемость без любых обострений в течение двух лет была наибольшей в группе ХОБЛ от действия токсичных газов — 55,8%, средней в группе ХОБЛ от действия пыли — 45,6%, наименьшей в группе ХОБЛ от табакокурения — 37,9% ($p \leq 0,05\%$). Риск повторных обострений в течение года после индексного события у больных профессиональной ХОБЛ был меньше по сравнению с ХОБЛ от табакокурения в 3,4 раза при развитии ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов и в 1,6 раза — при развитии ХОБЛ в условиях воздействия пыли. Риск повторных обострений у больных ХОБЛ от действия токсичных газов по сравнению с ХОБЛ от действия пыли был меньше в 2,2 раза. Выживаемость без повторных обострений при ХОБЛ от действия токсичных газов составила 77,9%, при ХОБЛ от действия пыли — 62,2% и при ХОБЛ табакокурения — 48,1%, ($p \leq 0,05\%$).

Доля больных с обострениями, требовавшими госпитализации была наибольшей у больных ХОБЛ от действия токсичных газов и наименьшей в группе ХОБЛ от действия пыли. При развитии ХОБЛ в условиях экспозиции токсичных газов риск обострений с госпитализацией в течение двух лет был выше в 1,6 раза по сравнению с больными ХОБЛ табакокурения. Риск обострений с госпитализацией у больных ХОБЛ от действия пыли был меньше по сравнению с ХОБЛ табакокурения в 1,8 раза. Соответственно из двух групп профессиональной ХОБЛ риск обострений с госпитализацией был выше при ХОБЛ от действия токсичных газов в 2,63 раза. Выживаемость без обострений, требующих госпитализации была наименьшей в группе пациентов с ХОБЛ от действия токсичных газов и составила 63,6%, в группе ХОБЛ от табакокурения — 82,1%, в группе ХОБЛ от действия пыли — 73,7% ($p \leq 0,05\%$).

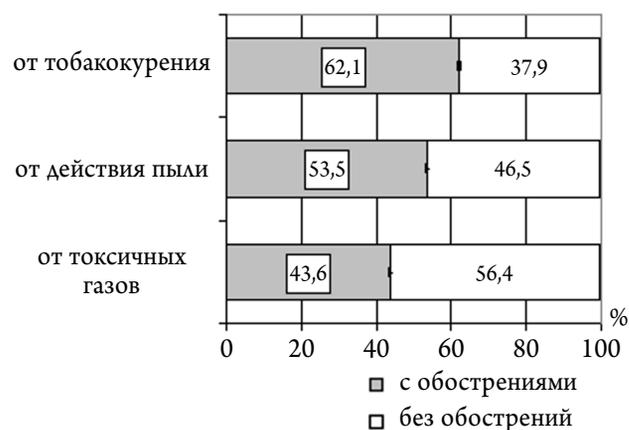


Рис. 2. Удельный вес больных, имевших в течение года обострения хронической обструктивной болезни лёгких (в %)

Fig. 2. Proportion of patients who had exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease during the year (%)

При исследовании основных типов клеточного воспаления и эффективности лечения обострений ХОБЛ было установлено, что доля больных с обострениями, эффективно реагирующими на терапию системными ГКС была наибольшей в группе ХОБЛ от действия токсичных газов и минимальной — в группе ХОБЛ от действия пыли. В этих же группах наблюдали соответственно наибольшее и наименьшее число обострений с эозинофильным паттерном воспаления. Так, при ХОБЛ от воздействия токсичных газов риск развития в течение двух лет обострений с эозинофильным паттерном воспаления был в 1,8 раза выше в сравнении с ХОБЛ табакокурения и в 3,9 раза выше по отношению к ХОБЛ от действия пыли. Необходимость терапии системными ГКС у больных ХОБЛ от действия токсичных газов была в 1,7 раза выше по отношению к ХОБЛ табакокурения и в 3,0 раза — по отношению к ХОБЛ от действия пыли. У больных ХОБЛ от неорганической пыли риски эозинофильных обострений были в 2,3 раза меньше в сравнении с ХОБЛ от табакокурения, а ожидаемая необходимость в системных ГКС была в 1,8 раза ниже ($p \leq 0,05\%$). Выживаемость в течение двух лет без обострений с эозинофильным воспалением в группе ХОБЛ от действия токсичных газов составила 76,4%, в группе ХОБЛ от табакокурения — 85,4%, ХОБЛ от действия пыли — 93,1% ($p \leq 0,05\%$). Выживаемость без обострений, требующих терапии системными ГКС, повторяла закономерность для эозинофильных обострений: 76,4% — по группе больных ХОБЛ от действия токсичных газов, 91,1% — по группе ХОБЛ от действия пыли и 84,5% — по группе ХОБЛ табакокурения, ($p \leq 0,05\%$).

Доля больных с нейтрофильными обострениями ХОБЛ была наибольшей в группе ХОБЛ от действия пыли, средней в группе ХОБЛ табакокурения и наименьшей в группе ХОБЛ от действия токсичных газов. Вероятность развития данных обострений в течение двух лет у больных ХОБЛ от действия пыли была больше в 1,58 раза по отношению к ХОБЛ от табакокурения и в 2,6 раза по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов. Риск нейтрофильных обострений в группе ХОБЛ от действия токсичных газов по отношению к ХОБЛ от табакокурения был меньше в 1,7 раза. Выживаемость без нейтрофильных обострений в группе ХОБЛ от действия пыли составила 62,3%, в группе ХОБЛ табакокурения 72,8%, в группе ХОБЛ от действия токсичных газов 81,8%, ($p \leq 0,05\%$).

Доли больных с обострениями, воспаление при которых было представлено смешанноклеточным (эозинофильно-нейтрофильным) паттерном, были одинаковыми во всех исследуемых группах. Вероятность смешанноклеточных обострений в исследуемых группах по данным регрессионного анализа и выживаемость без данного вида обострений в течение двух лет также не имели статистически значимых различий ($p \geq 0,05\%$). Продолжительность обострений в группе пациентов с ХОБЛ от действия токсичных газов составляла по медиане 15,5 (14–17) суток, по группе ХОБЛ от табакокурения — 12 (10–14) суток, по группе ХОБЛ от действия пыли 9 (6–11) суток, ($p \leq 0,05\%$).

Доля больных с обострениями, требующими применения антибактериальной терапии, была выше в группах пациентов с ХОБЛ от действия пыли и табакокурения. Риск развития данных обострений в течение двух лет у больных ХОБЛ от действия токсичных газов был меньше по отношению к ХОБЛ табакокурения в 1,9 раза, по отношению к ХОБЛ от действия пыли в 1,7 раза ($p \leq 0,05\%$). Вероятность развития обострений, требующих терапии антибактериальными препаратами в группах ХОБЛ от действия пыли и табакокурения статистически значимых различий не имели ($p \geq 0,05\%$). Выживаемость в течение двух лет без обострений, требующих антибактериальной терапии в группе ХОБЛ от действия токсичных газов, составила 81,8%, в группе ХОБЛ от действия пыли 73,2%, в группе ХОБЛ табакокурения 70,9%.

Большинство больных с обострениями лёгкой степени принадлежало к группе ХОБЛ от действия пыли: отношение рисков к группе ХОБЛ табакокурения составило 1,8, к группе ХОБЛ от действия токсичных газов — 5,6. Вероятность лёгких обострений при развитии ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов была наименьшей: отношение рисков к группе ХОБЛ табакокурения 0,29 (вероятность меньше в 3,4 раза), к группе ХОБЛ от действия пыли 0,18 (вероятность меньше в 5,6 раза). Выживаемость в течение двух лет без лёгких обострений в группе ХОБЛ от действия пыли составила 73,1%, в группах ХОБЛ от действия токсичных газов и табакокурения 94,5% и 82,5% соответственно ($p \leq 0,05\%$).

Было изучено влияние продолжительности воздействия промышленных аэрозолей и газов на характеристики обострений ХОБЛ. Выявлено, что стаж работы в условиях воздействия токсичных газов более 20 лет ассоциирован с увеличением риска развития в течение 2-х лет обострений, требующих госпитализации. Отмечено увеличение риска в 3,5 раз по сравнению с пациентами, имевшими стаж в контакте с вредным производственным фактором менее 20 лет. При стаже более 20 лет также возрастает риск эозинофильных обострений в 2,4 раза, а также потребность в применении ГКС — в 2,3 раза. Стаж работы в условиях воздействия неорганической пыли более 20 лет увеличивал вероятность лёгких обострений ХОБЛ в 4,3 раза, увеличивал вероятность нейтрофильных обострений в 1,8 раза. Продолжительность табакокурения не влияла на вероятность развития обострений ХОБЛ. Таким образом, при увеличении стажа работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей или неорганической пыли выявленные различия в индикаторах обострений ХОБЛ между группами нарастают.

Концентрации токсичных газов в воздухе рабочей зоны были положительно ассоциированы с частотой эозинофильных обострений ХОБЛ, требующих госпитали-

зации и необходимости назначения ГКС. Концентрации пыли были положительно ассоциированы с обострениями ХОБЛ, отвечающими на терапию бронхолитиками. Интенсивность табакокурения не была ассоциирована с обострениями ХОБЛ.

В ходе оценки анамнестических данных было установлено, что ХОБЛ от воздействия токсичных газов и от контакта с неорганической пылью развивается при стаже в 10 лет и более.

По результатам многофакторного регрессионного анализа было установлено, что на значения ключевых параметров функции лёгких влияют значения концентраций токсичных газов и неорганической пыли в воздухе рабочей зоны (среднесменные и максимальноразовые). Предикторами значений объёма форсированного выдоха (ОФВ1) при ХОБЛ от действия токсичных газов были среднесменная концентрация ксилола и интенсивность одышки по шкале mMRC. Значения остаточного объёма лёгких и общей ёмкости лёгких (ООЛ/ОЕЛ) зависели от среднесменной концентрации ацетона, результатов теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) и величины снижения парциального давления кислорода (PaO_2). Наиболее значимыми предикторами повышения систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) были максимальноразовые концентрации толуола существенно превышающие ПДК в воздухе рабочей зоны, снижение PaO_2 и низкие показатели теста ТШХ. Следствием эмфиземы и лёгочной гиперинфляции, лёгочной гипертензии, диастолической дисфункции правого желудочка, сопутствующих клинике ХОБЛ, является гипоксемия. Предикторами PaO_2 в модели множественного регрессионного анализа были среднесменная концентрация толуола, СДЛА и ОЕЛ.

По результатам анализа выживаемости выявлено влияние производственного этиологического фактора на вероятность неблагоприятного исхода профессиональной ХОБЛ. В страте ХОБЛ от действия токсичных газов общая пятилетняя выживаемость была наименьшей и составила 81,8%. Риск неблагоприятного исхода у этих больных был в 2,1 раза выше, чем у больных ХОБЛ табакокурения и в 2,5 раза выше по сравнению с большими ХОБЛ от действия неорганической пыли. Развитие ХОБЛ в условиях экспозиции токсичных газов в 2,6 раза увеличивало риск смерти от внебольничной пневмонии и в 2,8 раза от кардиоваскулярных заболеваний по сравнению с ХОБЛ табакокурения. В страте ХОБЛ от действия неорганической пыли пятилетняя выживаемость не отличалась от результатов страты ХОБЛ от табакокурения, риск летального исхода от внебольничной пневмонии был выше в 2,5 раза по сравнению с ХОБЛ табакокурения. По данным регрессионного анализа методом пропорциональных рисков выживаемость в обеих группах профессиональной ХОБЛ уменьшалась при увеличении стажа работы в неблагоприятных условиях и дозы профессиональных этиологических факторов заболевания и не зависела от интенсивности табакокурения.

В группе с ХОБЛ от действия токсичных газов отмечались редкие, но тяжёлые (с наличием показаний к госпитализации) и длительные обострения, которые требовали терапии системными ГКС. Были характерны обострения с эозинофильным типом воспаления. Наиболее значимыми предикторами любых обострений были стаж работы, наличие обострений в предыдущий год и значения остаточного объёма лёгких. Риски тяжёлых обострений

определялись среднесменными концентрациями ацетона в воздухе рабочей зоны, стажем работы, наличием обострений в предыдущий год, PaO_2 .

Для ХОБЛ от действия пыли были характерны сухой кашель, небольшой интенсивности на момент первичной диагностики ХОБЛ и выраженный в развёрнутой стадии заболевания, небольшая степень одышки и наименьшая вероятность фенотипа астма-ХОБЛ. Особенности функциональных нарушений были выражены снижением диффузионной способности лёгких и смешанный, рестриктивно-обструктивный тип нарушений лёгочной вентиляции, умеренное увеличение лёгочных объёмов и низкие показатели ЖЕЛ. У 91,1% больных этой группы при рентгенологическом исследовании выявлялось сочетание эмфиземы и интерстициального фиброза лёгких. Наиболее значимыми предикторами снижения ОФВ1 были высокие значения максимальноразовых концентраций пыли в воздухе рабочей зоны и частота обострений ХОБЛ, предикторами ООА/ОЕЛ были среднесменная концентрация пыли, ОФВ1 и PaO_2 . Гипоксемия была ассоциирована с максимальноразовой концентрацией пыли, ОФВ1 и DLCO. Вероятность лёгочной гипертензии при ХОБЛ от действия неорганической пыли была выше, чем в группе ХОБЛ табакокурения, а вероятность тяжёлой лёгочной гипертензии не отличалась в сравнении с ХОБЛ от табакокурения.

Для ХОБЛ от действия пыли были характерны лёгкие обострения. Значительная доля обострений требовала применения антибактериальной терапии. Преобладали обострения с нейтрофильным типом воспаления.

Показатели пятилетней выживаемости при профессиональной ХОБЛ снижались при увеличении стажа работы в неблагоприятных условиях и увеличении интенсивности профессиональных этиологических факторов заболевания и не зависели от интенсивности табакокурения.

Заключение. Риски обострений профессиональной ХОБЛ и прогнозируемые особенности их течения зависят от этиологического производственного фактора, его интенсивности и продолжительности воздействия. Клинические особенности определяют различную тактику лечения и профилактики ухудшений состояния здоровья. Тяжесть обострений ХОБЛ от действия токсичных газов определяются симптомами эмфиземы и гипоксемии; при ХОБЛ от действия пыли — симптомами бронхообструкции, эмфиземы и гипоксемии.

Полученные результаты могут быть использованы для построения рискометров обострений и шкалы эффективности реабилитационных мероприятий, пересмотра стандартов лечения и профилактики больных с ХОБЛ профессионального генеза, а также для дифференциального диагноза профессиональной обструктивной болезни лёгких.

Список литературы

1. Сакольчик М.А., Горблянский Ю.Ю., Подмогиляная К.В., Федякина В.В. Эпидемиологические особенности профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 7: 51–55.
2. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. *Российский медицинский журнал.* 2015; 21(5): 22–26.
3. Koo H.K., Hong Y., Lim M.N., Yim J.J., Kim W.J. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1129–37. <https://doi.org/10.2147/COPD.S103281>
4. Бачинский О.Н., Бабкина В.И., Прибылов С.А., Иванов В.П., Трубникова Е.В., Полякова Н.В. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни лёгких профессиональной и непрофессиональной этиологии. *Человек и его здоровье.* 2011; 1: 26–30. <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnoe-vospalenie-pri-hronicheskoj-obstruktivnoy-bolezni-legkih-professionalnoy-i-neprofessionalnoy-etologii> (дата обращения: 14.02.2022).
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г., Кошелева Е.Н., Социлин А.В., Зборовский С.Р. Влияние разных режимов лечения на параметры активности системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью лёгких пылевой этиологии. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2020; 24(3): 280–3.
6. Fishwick D., Sen D., Barber C. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med (Lond).* 2015; 65: 270–82.
7. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 963–74.
8. Jaiswal A. et al. Comparative analysis of human matrix metalloproteinases: Emerging therapeutic targets in diseases. *Bioinformatics.* 2011; 6(1): 23–30.
9. Серебряков П.В., Бакиров А.Б., Каримова Л.К., Рушкевич О.П. *Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения: монография.* Уфа-Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; 2016.
10. Клинические рекомендации — Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — 2021–2022–2023 (23.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. Available at: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1644830529&tld=ru&lang=ru&name=1081_kr21J44MZ.pdf
11. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A., Barnes P.J., Buist S.A., Calverley P. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(6): 532–55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO> Epub 2007 May 16. PMID: 17507545.
12. Bruss-Keyser M., Klante M., Zuur-Telgen M., Koehorst-Ter Huurne K., van der Palen J. Comparison of the 2007 and 2011 gold classifications as predictors of all-cause mortality and morbidity in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2017; 14(1): 7–14.
13. Weinmann S. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med.* 2008; 50(5): 561–9.
14. Sun W. et al. Common Genetic Polymorphisms Influence Blood Biomarker Measurements in COPD. *PLoS Genet.* 2016; 12(8): e1006011.
15. Wells J.M., Estepar R.S., McDonald M.N., Bhatt S.P., Diaz A.A., Bailey W.C. et al. COPD Gene Investigators. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study. *BMC PulmMed.* 2016; 16(1): 169.
16. Imai K., Mercer B.A., Schulman L.L., Sonett J.R., D'Armiento J.M. et al. Correlation of lung surface area to apoptosis and proliferation in human emphysema. *Eur Respir J.* 2005; 25: 250–258.
17. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекоменда-

- ции Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; 6: 11–24.
18. Nici L., Mammen M.J., Charbek E., Alexander P.E., Au D.H., Boyd C.M. et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(9): e56–e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0625ST>
 19. Шпагина Л.А., Котова О.С., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Суровенко Т.Н., Сараскина Л.Е. Особенности обострений профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких от воздействия токсичных газов и неорганической пыли. *Терапевт*. 2018; 4.
 20. Ерихова С.М., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей. *Сибирский медицинский журнал*. 2017; 32(4): 47–52. <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnye-osobennosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-usloviyah-vozdeystviya-promyshlennyh-aerozoley> (дата обращения: 14.02.2022).
 21. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В. Оптимизация диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия токсичных газов на основе изучения эндотипов. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12(1): 69–78. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2019>
 22. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(5): 557–82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>

References

1. Sakolchik M.A., Gorblyansky Yu.Yu., Podmogilnaya K.V., Fedyakina V.V. Epidemiological features of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Med. truda i prom. ekol*. 2018; 7: 51–5 (in Russian)
2. Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and the problem of medical and social rehabilitation of patients. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 21(5): 22–6 (in Russian).
3. Koo H.K., Hong Y., Lim M.N., Yim J.J., Kim W.J. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1129–37. <https://doi.org/10.2147/COPD.S103281>
4. Bachinsky O.N., Babkina V.I., Pribylov S.A., Ivanov V.P., Trubnikova E.V., Polyakova N.V. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease of professional and non-occupational etiology. *Chelovek i yego zdorov'ye*. 2011; 1: 26–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnoe-vozpalenie-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-professionalnoy-i-neprofessionalnoy-etologii> (in Russian).
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Lyashenko E.G., Kosheleva E.N., Sochilin A.V., Zborovsky S.R. The effect of different treatment regimens on the parameters of systemic inflammation activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii*. 2020; 24(3): 280–3 (in Russian).
6. Fishwick D., Sen D., Barber C. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med (Lond)*. 2015; 65: 270–82.
7. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963–74.
8. Jaiswal A. et al. Comparative analysis of human matrix metalloproteinases: Emerging therapeutic targets in diseases. *Bioinformation*. 2011; 6(1): 23–30.
9. Serebryakov P.V., Bakirov A.B., Karimova L.K., Rushkevich O.P. *Clinical features of respiratory diseases and comorbid pathology in workers of industrial enterprises, improvement of prevention and treatment methods: monograph*. Ufa-Moscow: Federal Budgetary Institution of Science "Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology"; 2016 (in Russian).
10. Clinical guidelines — Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — 2021–2022–2023 (06.23.2021) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1644830529&tld=ru&lang=ru&name=1081_kr21J44MZ.pdf (in Russian).
11. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A., Barnes P.J., Buist S.A., Calverley P. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(6): 532–55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO> Epub 2007 May 16. PMID: 17507545.
12. Bruss-Keyser M., Klatte M., Zuur-Telgen M., Koehorst-Ter Huurne K., van der Palen J. Comparison of the 2007 and 2011 gold classifications as predictors of all-cause mortality and morbidity in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017; 14(1): 7–14.
13. Weinmann S. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med*. 2008; 50(5): 561–569.
14. Sun W. et al. Common Genetic Polymorphisms Influence Blood Biomarker Measurements in COPD. *PLoS Genet*. 2016; 12(8): e1006011.
15. Wells J.M., Estepar R.S., McDonald M.N., Bhatt S.P., Diaz A.A., Bailey W.C. et al. COPD Gene Investigators. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study. *BMC PulmMed*. 2016; 16(1): 169.
16. Imai K., Mercer B.A., Schulman L.L., Sonett J.R., D'Armiento J.M. et al. Correlation of lung surface area to apoptosis and proliferation in human emphysema. *Eur Respir J*. 2005; 25: 250–258.
17. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal clinical guidelines of the Russian Respiratory Society on the use of the spirometry method. *Pul'monologiya*. 2014; 6: 11–24 (in Russian)
18. Nici L., Mammen M.J., Charbek E., Alexander P.E., Au D.H., Boyd C.M. et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(9): e56–e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0625ST>
19. Shpagina L.A., Kotova O.S., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Surovenko T.N., Saraskina L.E. Features of exacerbations of occupational chronic obstructive pulmonary disease from exposure to toxic gases and inorganic dust. *Terapevt*. 2018; 4 (in Russian)
20. Eriхова С.М., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей. *Сибирский медицинский журнал*. 2017; 32(4): 47–52. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnye-osobennosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-usloviyah-vozdeystviya-promyshlennyh-aerozoley> (in Russian)
21. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V. Optimization of the diagnosis of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to toxic gases based on the study of endotypes. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2019; 12(1): 69–78. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(1\).69-78](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78) (in Russian)

22. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(5): 557–582. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
-
-