

2.3. Пневмокониоз

О.С. Васильева, Л.А. Шпагина, Л.А. Стрижаков, И.Е. Тюрин, О.С. Котова

2.3. Pneumoconiosis

Ol'ga S. Vasil'eva, Lyubov A. Shpagina, Leonid A. Strizhakov, Igor' E. Tyurin, Ol'ga S. Kotova

Пневмокониоз — это профессиональное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), вызванное экспозицией неорганической пыли, с диффузно-диссеминированным асептическим воспалением и образованием легочного фиброза. Патологический процесс локализован преимущественно в интерстициальной соединительной ткани, занимающей пространство между базальной мембраной альвеолярного эпителия и эндотелия, но затрагивает при этом и легочную паренхиму, и сосуды, и воздухопроводящие пути с их эпителиальной выстилкой [1, 2, 3].

Термин «пневмокониоз» (от греч. πνεύμωνες — легкое, σκόνη — пыль) впервые был предложен *F. Zenker* в 1866 г. для обозначения профессионального заболевания легких. До середины XIX в. пылевые болезни легких не отделяли от т. н. легочной чахотки, называя их «чахоткой рудокопов». Еще *Парацельс* писал о чахотке и других болезнях горняков. В 1700 г. итальянский ученый *Бернардино Рамаццини* в труде «О болезнях ремесленников» указал на связь между воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и возникновением профессиональных заболеваний органов дыхания. *М. В. Ломоносов* сообщал о болезнях дыхательных путей у рудокопов в «Первых основаниях металлургии или рудных дел». Другие российские ученые, *А.Н. Никитин* в 1847 г. и *Ф.Ф. Эрисман* в 1872 г., на основании анализа условий труда и изучения свойств промышленной пыли описали «профессиональные поражения органов дыхания по причине отложения в легких шлифовальной пыли, смеси, состоящей из частичек металла и песчаника...» [4].

Различают фиброзные и нефиброзные формы пневмокониоза. К фиброзным относятся самые распространенные клинические формы (силикоз, антракосиликоз, асбестоз, бериллиоз и др.), обусловленные экспозицией пыли, которая содержит диоксид кремния (SiO₂). Нефиброзные формы развиваются при ингаляции пыли оксидов железа, титана, сульфата бария и др. [1, 2]. Характерными признаками фиброзных пневмокониозов, обнаруживаемыми при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ), являются мелкие ретикуло-узелковые образования, разбросанные вдоль лимфатических

и кровеносных сосудов, чаще с кальцификацией. Гистологическое исследование необходимо для обнаружения маркеров силикоза (силикотический узелок) и асбестоза (асбестовые тельца), что служит основанием для диагностики. Беспорядочные и смешанного характера фиброзные изменения в легких описаны как результат комплексного воздействия различных минеральных пылей в сочетании с кремнийсодержащей.

Наряду с представителями давно известных профессий, связанных с риском развития пневмокониоза (работниками горнорудной и добывающей промышленности, обрубщиками, шлифовщиками, газосварщиками, пескоструйщиками и пр.), в настоящее время заболевание встречается у лиц, занятых в производстве строительных материалов, искусственных камней, изготовлении джинсовой ткани, медицинских биоматериалов, зубных протезов, т. е. там, где в рабочей зоне дыхания присутствуют наночастицы неорганической природы, в первую очередь кремния [3]. За последние годы типичный паттерн классического пневмокониоза изменился, в нем преобладают тяжелые и быстро прогрессирующие формы. Возникают сложности в установлении причинно-следственной связи ИЗЛ с экспозицией новых видов производственной пыли. Корреляция между результатами КТ легких высокого разрешения (КТВР) и данными санитарно-гигиенической характеристики условий труда — экспозицией производственной пыли — позволяет установить правильный диагноз [4–5].

Дефиниция и этиологическая классификация

Общепринятым является следующее определение: пневмокониоз — это хронический диффузно-диссеминированный воспалительный процесс в легочной ткани с развитием фиброза. *T.W. Parker* характеризует это заболевание как небластогенный процесс в легких с альтерацией их структуры, вызванный многолетней работой в контакте с минеральной пылью [2]. В энциклопедии Международной организации труда (МОТ) приводится определение пневмокониоза как заболевания, при котором происходит «аккумуляция пыли в легких,

преимущественно неорганической природы, и тканевая реакция на ее присутствие» [1]. Результатом этой реакции становится образование легочного фиброза. По классификации Европейского респираторного и Американского торакального обществ 2013 г., пневмокониоз объединяет большую группу гетерогенных ИЗЛ известной этиологии с разными патогенетическими механизмами в зависимости от состава и свойств ингалированной пыли, ее концентрации в воздухе рабочей зоны и длительности экспозиции [3].

Классификация пневмокониоза в медицинском мире претерпевала целый ряд изменений. Начало было положено в 1933 г. с последующими коренными поправками в 1980-х гг., что зависело от накопленных знаний в области изучения разнообразных клинико-рентгенологических форм заболеваний. В нашей стране сотрудники НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР в 1958 г. разработали первую классификацию пневмокониозов и методические указания к ее использованию [2–4]. В 1966 г. коллектив ученых гигиенистов и профпатологов предложил новую классификацию пневмокониозов, изложенную в методических указаниях Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ. Были выделены 3 основные группы заболеваний.

1. *Пневмокониозы, развивающиеся от воздействия высоко- и умеренно фиброгенной пыли* (содержащей > 10% свободного SiO_2): силикоз, антракосиликоз, силикосидероз, силикосиликатоз. Эти формы наиболее распространены среди пескоструйщиков, обрубщиков, проходчиков, земледельцев, стерженщиков, огнеупорщиков и рабочих, занятых в производстве керамических материалов. Такие заболевания склонны к прогрессированию фиброзного процесса и осложнению туберкулезной инфекцией.

2. *Пневмокониозы, развивающиеся от воздействия слабофиброгенной пыли* (содержащие < 10% свободного SiO_2 или не содержащие его вовсе): силикатозы (асбестоз, талькоз, каолиноз, оливиноз, нефелиноз, пневмокониоз от воздействия цементной пыли), карбокониозы (антракоз, графитоз, сажевый пневмокониоз и др.), пневмокониоз шлифовальщиков и наждачников, металло- или пневмокониозы от воздействия рентгеноконтрастных видов пыли (сидероз, в т. ч. от аэрозоля при электросварке или газорезке железных изделий, баритоз, станиоз, марганокониоз и др.). Заболевания характеризуются умеренно выраженным пневмофиброзом, отличающимся доброкачественным и медленно текущим течением, и осложняются хроническим бронхитом, что в основном определяет тяжесть состояния.

3. *Пневмокониозы, развивающиеся от воздействия аэрозолей токсико-аллергенного действия* (пыль, содержащая металлы, аллергены, компоненты пластмасс и других полимерных материалов, органическая пыль и др.): бериллиоз, алюминоз, гиперчувствительный пневмонит. Начальные стадии заболевания

характеризуются клинической картиной бронхиолита, альвеолита с последующим исходом в пневмофиброз.

Концентрация пыли не имеет решающего значения в развитии данной группы пневмокониозов. Заболевание возникает при незначительном, но длительном и постоянном контакте с производственным агентом.

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) пневмокониозам, связанным с минеральной пылью, отведены 6 рубрик, J60–J65 [1, 4]:

- J60. Пневмокониоз угольщика.
- J61. Пневмокониоз, вызванный асбестом.
- J62. Пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей кремний, включая силикоз, силикотический и силикатный (массивный) фиброз легкого, а также пневмокониоз, вызванный тальком.
- J63. Пневмокониоз, вызванный другой неорганической пылью.
 - J63.0. Алюминоз (легкого).
 - J63.1. Бокситный фиброз (легкого).
 - J63.2. Бериллиоз.
 - J63.3. Графитный фиброз (легкого).
 - J63.4. Сидероз.
 - J63.5. Станноз
 - J63.8. Пневмокониоз, вызванный другой неуточненной неорганической пылью.
- J64. Пневмокониоз неуточненный.
- J65. Пневмокониоз, связанный с туберкулезом.
- J66. Болезнь дыхательных путей, вызванная специфической органической пылью.
- J67. Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (экзогенный аллергический альвеолит).
- J68. Респираторные состояния, вызванные вдыханием химических веществ, газов, дымов и паров.
- J69. Пневмонит, вызванный твердыми веществами и жидкостями.
- J70. Респираторные состояния, вызванные другими внешними агентами.

В 2000 г. МОТ пересмотрела предыдущие варианты классификаций пневмокониозов и составила новый, базирующийся на кодировании рентгенологических признаков заболевания.

Эпидемиология

В индустриально развитых странах 25–60% мужчин и > 30% женщин работают в контакте с пылью. Согласно эпидемиологическим данным, неорганическая пыль является причиной развития 17,8% профессиональных заболеваний. В структуре болезней от воздействия химического фактора пневмокониозы занимают 1-е место, их доля составляет 28,8% [3–8].

В РФ определены следующие гигиенические нормативы присутствия пыли в воздухе рабочей зоны, основанные на концентрации и времени экспозиции:

- предельно допустимая концентрация (ПДК), которая не должна вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья;
- среднесменная концентрация, усредненная за 8-часовую рабочую смену;
- максимальная разовая концентрация – при выполнении технологических операций, сопровождающихся максимальным выделением пыли.

Основным показателем оценки степени воздействия пыли на органы дыхания работника является пылевая нагрузка – реальная или прогностическая величина суммарной экспозиционной дозы пыли, которую работник вдыхает за весь период фактического (или предполагаемого) профессионального контакта с пылью [1, 3, 4].

В группе профессиональных ИЗЛ, куда помимо пневмокониоза входят гиперчувствительный пневмонит (ГП) и токсический альвеолит, доля пневмокониоза составляет > 92,7%, силикоза – 34,6% [3]. В мире первичная заболеваемость пневмокониозом составляет в среднем 0,09 (0,07–0,11) на 100 000 населения [4, 5]. В большинстве случаев пневмокониоз прогрессирует медленно. На обусловленную им смертность приходится 0,041% всех летальных случаев от хронических неинфекционных заболеваний, т. е. 0,04 (0,03–0,050) на 100 000 населения. По данным зарубежных исследований последних лет, средняя продолжительность жизни больных пневмокониозом составляет $14,74 \pm 9,57$ года. При ранней диагностике с применением патогенетической терапии выживаемость может вырасти до 35 лет. Вместе с тем пациенты с острой прогрессирующей формой силикоза имеют неблагоприятный прогноз [9–12].

Несмотря на то, что в целом заболеваемость в мире пневмокониозом снизилась, в настоящее время отмечена тенденция к росту новых случаев [13–19]. Динамику подъема заболеваемости пневмокониозом объясняют развитием новых отраслей производств с выделением в зону дыхания высокой концентрации пыли, в т. ч. наночастиц [10–12]. В литературе имеются отдельные сообщения о развитии пневмокониоза у зубных техников, работников сельского хозяйства [7, 13, 16].

Патогенез

На развития пневмокониоза влияют следующие 4 основных фактора:

- 1) экспозиция частиц минеральной пыли и их накопление в легочной ткани;
- 2) определенный размер частиц – преимущественно 1–5 мкм;
- 3) высокая концентрация пыли и длительный период воздействия – как правило, 10–15 лет;
- 4) генетическая предрасположенность к заболеванию.

Риск заболевания создает респираторная фракция любой пыли, которая представляет собой мелкие частицы с диаметром 1–5 мкм. Из-за ничтожно малых размеров они не могут быть удалены из верх-

них дыхательных путей с помощью мукоцилиарного клиренса и проникают в глубоко лежащие отделы респираторной системы, оседая в бронхиолах и альвеолах [1, 4, 17–19]. Согласно многочисленным исследованиям, профессиональные заболевания легких, в частности пневмокониоз, развиваются в основном у лиц с детерминированным генотипом. SiO₂ оказывает повреждающее действие на интерстициальную ткань как прямо, так и косвенно через регуляцию воспалительных и фиброзных путей. Когда частицы кремнезема попадают в легкие, они поглощаются альвеолярными макрофагами, которые стимулируют провоспалительные и профиброзные пути. Образовавшиеся фагосомы, содержащие кристаллы SiO₂, сливаются с лизосомой, и формируются фаголизосомы. Активные лизосомальные ферменты повреждают структуру фаголизосомы, что приводит к ее разрушению. Кристаллы SiO₂ оказываются в цитоплазме клетки. Насыщенные пылью макрофаги попадают в интерстиций как напрямую, так и через прикорневые лимфатические узлы. Таким образом попеременно возникают циклы воспаления и фиброобразования [20–23]. Также частицы попадают непосредственно в интерстиций, а свежеразрушенный кремнезем с большей вероятностью проникает в эпителий напрямую.

Частицы кремнезема генерируют свободные радикалы, что приводит к окислительному стрессу и стимуляции факторов транскрипции цитокинов. Выброс интерлейкина (IL)-1 β запускает реакции первичного (неспецифического, врожденного) иммунного ответа, в котором участвуют врожденные лимфоидные клетки (ILC), естественные киллеры (NK), нейтрофилы, макрофаги. Иммунорегуляторные клетки секретируют профиброзные цитокины: трансформирующий фактор роста (TGF)- β 1, фактор роста фибробластов (FGF)-2, тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Профиброзные цитокины активируют фибробласты, стимулируя их пролиферацию и усиленный синтез коллагенов. Активируется механизм эпителиально-мезенхимальной трансформации, когда альвеолоциты трансформируются в миофибробласты – клетки, в избытке синтезирующие коллаген. Воспаление закономерно завершается фиброобразованием. Поглощение SiO₂ и связанные с ним иммунологические эффекты приводят к образованию паренхиматозных силикотических узелков, которые, как правило, возникают вокруг респираторных бронхиол в субплевральных и парасептальных пространствах. Со временем эти узелки в форме гранул облитерируют окружающие мелкие воздухоносные пути и легочные сосуды с образованием массивного фиброза легких [24–27].

Как и при других ИЗЛ, при пневмокониозе возможно развитие прогрессирующего легочного фиброза. Особенностью данного состояния является определенная автономность фибробластов с неконтролируемой продукцией аномальной фиброзной ткани, не соответствующей активности

предшествующего воспаления. В основе сложного и комплексного механизма прогрессирующего легочного фиброза лежит процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации альвеолоцитов II типа в фибробласты, смена фенотипа фибробластов на миофибробласты, дифференцировка циркулирующих моноцитов в профиброзный фенотип макрофагов [28–32].

SiO₂ способен вмешиваться в процессы апоптоза и аутофагии, преимущественно через сигнальный путь «фосфатидил-инозитол-3-киназа – протеинкиназа В – mTOR» [33–35]. В макрофагах, захвативших кристаллы кремнезема, наблюдают недостаточность аутофагии, что приводит к ускорению апоптоза. Показано, что нормализация аутофагии в альвеолярных макрофагах, предварительно экспонированных с кремнием, приводит к снижению экспрессии фактора некроза опухоли (TNF)- α и TGF- β 1, т. е. воспаления и фиброза. Тем не менее избыточная аутофагия может быть и причиной ускоренной гибели макрофагов. Подавление активности аутофагии и апоптоза в фибробластах обеспечивает определенный уровень автономности фиброобразования при пневмокониозе [36–38]. Особенностью воспаления при воздействии волокон асбеста является обязательное вовлечение не только паренхимы легких, но и плевры. Патогенез силикопротеиноза, или острого силикоза, отличается отложением в просвете альвеол патологического белка, продуцируемого гипертрофированными альвеолоцитами II типа, что приводит к быстрому нарушению функции альвеолярно-капиллярной мембраны. Также данная форма характеризуется высокой активностью воспаления и фиброза [39].

С током лимфы макрофаги с частицами пыли могут мигрировать в региональные лимфоузлы и там формировать специфические кониотические гранулемы. Отдельные клетки попадают в системный лимфо- и кровотоки, единичные кониотические гранулемы могут быть обнаружены в различных органах и тканях (печени, селезенке и др.) [40–41]. Ремоделирование легких в процессе фиброобразования приводит к снижению их диффузионной способности за счет утолщения и изменения физико-биологических свойств альвеолярно-капиллярной мембраны.

Известны некоторые генетические полиморфизмы, ассоциированные с предрасположенностью к пневмокониозу (например, генотип DD полиморфизма гена *CASP8* (каспаза-8), аллель T гена *VDR* *ApaI* (рецептора витамина D), генотип TT 1-нуклеотидного полиморфизма rs16944 гена *IL-1 β*), с вероятностью раннего развития (гомозиготы 240/240 VNTR полиморфизма гена *IL1RN*), формирования быстро прогрессирующих форм, прогрессирующего течения в постконтактном периоде [42]. С развитием асбестоза связаны 1-нуклеотидные полиморфизмы A511G гена *IL1 β* , C47T гена *SOD2*. С тяжелым течением асбестоза связаны полиморфизмы C589T гена *IL4* и C174G гена *IL6*, с поражением плевры

при асбестозе – полиморфизм A313G гена *GSTP1* (глутатион-S-трансферазы) [43–45]. Показано повышение частоты встречаемости аллели T гена *IL4* (C589T) у лиц с асбестозом при более низких значениях экспозиционных доз пыли (относительный риск – 2,185, 95%-ный доверительный интервал – 1,057–4,514). Выявлены ассоциации полиморфизма C589T гена *IL4* и C174G гена *IL6* с более тяжелым течением асбестоза, полиморфизма A313G гена *GSTP1* с поражением плевры при асбестозе [46]. С этой точки зрения пневмокониоз можно рассматривать как результат взаимоусиливающего воздействия вредного фактора производственной среды и генетически предрасположенного организма.

Варианты клинического течения и врачебные подходы к ведению больных

Выделяют 3 варианта клинического течения пневмокониоза:

- 1) медленно прогрессирующее малосимптомное течение (\geq 20 лет контакта с пылью) – простой хронический силикоз, антракоз, силикатозы, медленно прогрессирующий массивный фиброз (или осложненный силикоз);
- 2) быстро прогрессирующее течение с развитием заболевания по типу прогрессирующего массивного фиброза (при стаже работы 5–10 лет);
- 3) острый силикоз, развивающийся при воздействии очень высоких доз SiO₂ в течение от нескольких недель до 5 лет экспозиции пыли. Характерно острое начало и быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН). Возможен «поздний силикоз» с отдаленным развитием симптоматики через несколько лет после прекращения контакта с пылью [1, 4, 20–22].

При подозрении на пневмокониоз клиницист сталкивается с 2 основными задачами. Во-первых, необходимо определить характер и локализацию патологического процесса (дыхательные пути, паренхима легких или плевра), причины развития заболевания и вероятную роль условий труда. Следует оценить физическое состояние больного и его возможность продолжать работу. О наличии ДН судят по результатам исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в покое и при выполнении нагрузочных тестов. На ранних стадиях пневмокониоза возможны как нормальное состояние легочной функции, так и нарушения обструктивного, рестриктивного или смешанного характера. Однако нельзя не принять во внимание, что у лиц, занимающихся физическим трудом и контактирующих с высокими дозами производственной пыли, показатели легочных объемов нередко превышают должные величины. В связи с этим создается ложное представление о ФВД [18, 29, 48].

Во-вторых, врач должен уточнить длительность работы больного под воздействием фиброгенной пыли, концентрацию ее на рабочем месте и продолжение экспозиции на момент обследования.

Подтвердить наличие производственного контакта с пылевым фактором можно по результатам исследования биологических сред (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа [БАЛ]), трансбронхиальной или открытой легочной биопсии, что позволяет обнаружить в изучаемых средах или биоптатах легкого специфические частицы пыли или продукты их распада. Основным методом диагностики пневмокониозов является имидж-диагностика – рентгенография, КТ в совокупности с гистологией биоптатов легкого. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для дифференциальной диагностики массивного легочного фиброза и рака легкого.

До середины XX в. к пневмокониозу (в первую очередь силикозу) довольно часто присоединялся туберкулез. Заболевание принимало особенно тяжелое течение, нередко с летальным исходом. В настоящее время случаи силикотуберкулеза встречаются значительно реже. Тем не менее каждый больной должен быть тщательно обследован фтизиатром. В последние годы появились сообщения о выявлении пневмокониоза у ВИЧ-инфицированных пациентов [48–50]. Пневмокониоз не регрессирует, и после прекращения контакта с этиологическим фактором возможен довольно активный прогресс. Каждый диагноз пневмокониоза указывает на несоблюдение работодателем инженерно-технических мероприятий с ограждением работников от вредного воздействия пыли. Поэтому лечащий врач обязан сообщить в орган санэпиднадзора о выявленном заболевании.

Различные формы пневмокониоза не имеют существенной специфики в своих клинических проявлениях, в отличие от рентгенологических признаков. Тяжелая прогрессирующая форма заболевания встречается в основном при силикозах и антракосиликозах и не характерна для силикатозов. Наличие сухого или экссудативного плеврита позволяет отличить асбестоз от других силикатозов [49]. В большинстве случаев для пневмокониозов характерна малосимптомная клиническая картина. Основным признаком – одышка инспираторного или смешанного характера при физической нагрузке. В дебюте заболевания больной может не предъявлять жалоб, поэтому крайне важны тщательный опрос и сбор анамнеза заболевания и профанамнеза. Прогрессирование легочного фиброза приводит к нарастанию ДН, снижению показателей ФВД по рестриктивному типу, диффузионным нарушениям и снижению толерантности к физической нагрузке. Кашель при пневмокониозах малопродуктивный, обусловлен сопутствующим бронхитом. При вовлечении плевры возможно ощущение боли в грудной клетке при дыхании, кашле, смене положения тела в лежачем положении с боку на бок. На ранних стадиях заболевания отсутствуют изменения физикальных данных.

С развитием фиброза проявляются симптомы хронической ДН: акроцианоз, признаки изменения конечных фаланг пальцев по типу «часовых стекол»

и «барабанных палочек», аускультативный феномен «треска целлофана», определяемый над базальными отделами легких на высоте вдоха. У некоторых пациентов формируется тяжелая легочная гипертензия (ЛГ), гипертрофия и правожелудочковая сердечная недостаточность (ПЖСН). При этом могут определяться центральный цианоз, расширение границ сердца вправо, эпигастральная пульсация, набухание шейных вен, увеличение печени (с усилением контурирования шейных вен при ее пальпации), отеки ног. Для сухого или экссудативного плеврита (в основном у больных асбестозом) характерны притупление звука (с косой верхней границей) при перкуссии и шум трения плевры или отсутствие дыхательных шумов при аускультации. У больных пневмокониозом не исключено развитие вторичной бронхообструкции за счет перибронхиолярного фиброза. В этих случаях при аускультации выслушиваются сухие свистящие высокочастотные хрипы [51].

Особенностями пневмокониоза, вызванного пылью искусственного камня, являются меньший стаж работы до развития заболевания, высокая частота случаев с острым дебютом, быстрое прогрессирование ДН, крупноузловые формы.

Выраженные респираторные симптомы имеют до 82% больных, прогрессирующий массивный фиброз – до 38%. При этом у $\frac{1}{3}$ больных наблюдали прогрессирование в постконтактном периоде [10–13].

Коморбидность при пневмокониозе

Регуляторные молекулы, формирующие системное воспаление, а также активные формы кислорода, различные перекиси из легочной ткани попадают в кровоток и оказывают системное воздействие. В первую очередь страдают сердце и сосуды [52]. У больных пневмокониозом наблюдали увеличение скорости развития, тяжесть, генерализацию атеросклеротического процесса, увеличение жесткости сосудов за счет фиброза, нарушение функции эндотелия [53]. Влияние системного воспаления на миокард также приводит к избыточному фиброобразованию, повышению жесткости миокарда и его дисфункции [54]. Дополнительный повреждающий эффект оказывает хроническая гипоксия в случае развития ДН. Таким образом, закономерно сочетание пневмокониоза и сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, атеросклероза периферических артерий и сердечной недостаточности [55–57].

SiO₂ известен как триггер аутоиммунных процессов. Так, аутоиммунные заболевания выявляли у 11% больных силикозом при меньшей распространенности в общей популяции [58–60]. Наиболее частыми являются сочетание пневмокониоза и ревматоидного артрита – синдром Колине–Каплана, пневмокониоза и системной склеродермии – синдром Эразмуса [61–63]. Встречается сочетание пневмокониоза с системной красной волчанкой, болезнью Шегрена, ANCA-ассоциированными васкулитами, псориази-

ческим артритом, анкилозирующим спондилоартритом. Возможность аутоиммунного поражения легких в рамках указанных заболеваний следует учитывать при оценке причин прогрессирования ДН и выборе терапевтической стратегии.

SiO_2 — доказанный канцероген, он относится к 1-й группе, согласно классификации Международного агентства по исследованию рака (МАИР), что определяет высокий риск злокачественных новообразований легких [65]. Кроме того, процесс фиброобразования как таковой связан с риском канцерогенеза. Пневмококиоз повышает вероятность рака легких (РЛ) в 2–10 раз [66].

Другим известным канцерогеном является асбест (также 1 группа по МАИР) Воздействие пыли асбеста ассоциировано с возрастанием риска злокачественного новообразования плевры (мезотелиомы) в 2–8 раз [67–68]. Распространенность РЛ у контактировавших с асбестом также больше, чем в популяции. В регионах, где находятся предприятия по добыче и переработке асбеста, наблюдали увеличение смертности от всех онкологических заболеваний [69–71].

Диагностика

Первый этап диагностики пневмококиоза — оценка профессионального анамнеза. Необходимо установить факт работы в условиях воздействия пыли с SiO_2 с превышением ПДК и/или КПН (по данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда), достаточного стажа (минимум 5 лет). Не исключена возможность недостаточного гигиенического мониторинга на небольших предприятиях; риск в таких случаях может быть достаточно высоким, особенно при отсутствии средств индивидуальной защиты [1, 4, 19, 49].

Рентгенологическое исследование

Основополагающими методами для установления диагноза «пневмококиоз» являются цифровая рентгенография или КТВР органов грудной клетки. При обычном течении **силикоза без осложнений** на рентгенограмме определяются малые затенения, линейные и сетчатые, — интерстициальный тип по классификации МОТ [72], приведенной в таблице. Также на рентгенограмме можно увидеть просовидные тени (мелкоузелковый тип), которые вначале располагаются преимущественно в области верхушек легких (рис. 1). С нарастанием процесса узелки распространяются на средние и нижние участки, могут сливаться в более крупные образования с последующим уплотнением и обызвествлением (интерстициально-гранулематозная форма), как показано на рис. 2. **Прогрессирующая форма силикоза** (узловатая) характеризуется значительным увеличением образований (до 1 см в диаметре и более), наличием плевродиафрагмальных и плеврокардиальных спаек (рис. 3). Зачастую эта форма возникает спустя несколько лет после перерыва контакта с кремнеземом

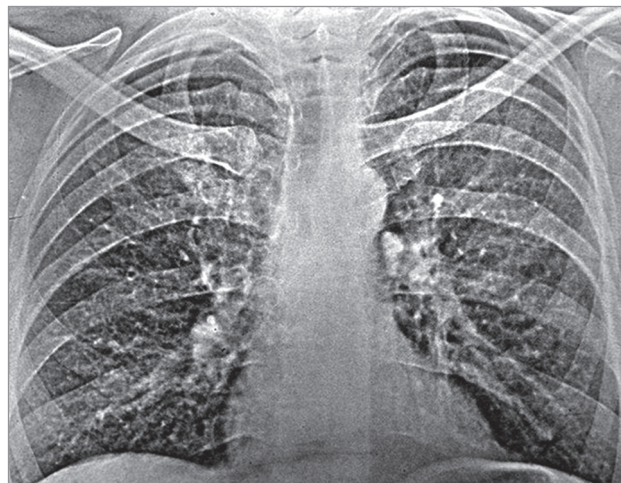


Рис. 1. Силикоз интерстициального типа; сетчатая диффузная деформация легочного рисунка; единичные мелкоузелковые тени. Рентгенография

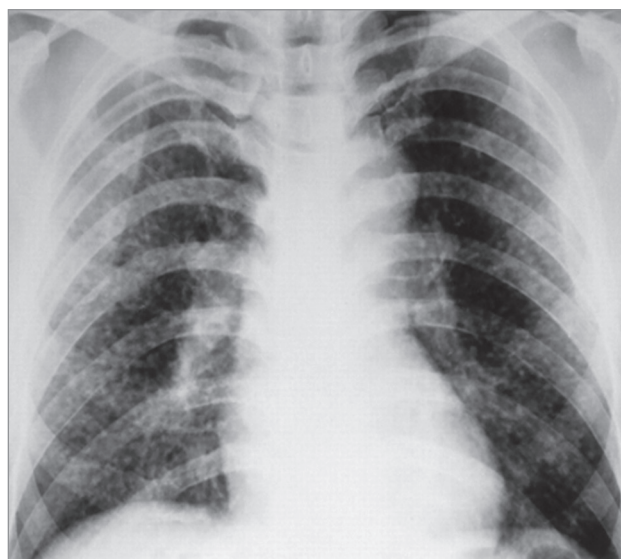


Рис. 2. Силикоз узелковоподобного типа; узелковые образования по типу «снежной бури», густо рассеянные по всем легочным полям; эмфизематозно вздутые верхушки. Рентгенография



Рис. 3. Спонтанное прогрессирование крупноузлового силикоза; участки массивной консолидации легочной ткани в средних долях обоих легких; эмфизематозно вздутые верхушки и базальные отделы. Рентгенография

и называется поздним силикозом [73]. Внутри крупного узла может образоваться полость по типу каверны, что резко осложняет течение болезни и может привести к летальному исходу.

КТВР имеет более высокую чувствительность и специфичность в выявлении ретикулярных и очаговых изменений в легких, а также начальных изменений плевры [1, 4, 48]. С помощью такого исследования удастся выявить более мелкие узелки в паренхиме легких даже в тех случаях, когда рентгенограмма показывает вариант нормы. Узелки диаметром 2–5 мм совместно с кальцинатами могут быть обнаружены и в субплевральных пространствах, причем имеют форму как четко очерченную, так и с размытыми краями (рис. 4). В основном они располагаются в верхних долях, но могут быть разбросаны диффузно по всем легочным полям. Т. н. кальциматы по типу яичной скорлупы очень характерны для силикоза [73–74]. Рентгенологическая картина прогрессирующего силикоза представлена билатеральными консолидирующими затенениями по типу «матового стекла» с тенденцией распространения к периферическим зонам. На КТ легких видны билатеральные центрилобулярные узлы – конгломераты и многочисленные мелкие узелки (рис. 5). При остром силикозе КТ-паттерн соответствует симптому «булыжной мостовой» – сочетанию ретикулярных изменений, септальных утолщений с участками консолидации, «матового стекла», центрилобулярными очагами и со снижением общего объема легких. Эта быстро прогрессирующая форма, **силикопротеиноз**, нередко приводит к легочному сердцу и является причиной летального исхода [75–78].

При **антракозе** КТ позволяет выявить очаговую диссеминацию с аналогичным, по сравнению с рентгенографией, распространением. Отличительными особенностями являются центрилобулярный или перилимфатический тип распределения, а также тканевая плотность и четкие контуры всех округлых очагов, отсутствие очагов по типу «матового стекла» (рис. 6).

Ретикулярные изменения обусловлены утолщением междольковых, внутридольковых перегородок и стенок бронхов. Тракционные бронхоэктазы и «сотовое легкое» (очень редко) могут возникать при развитии прогрессирующего **легочного фиброза**. Характерно снижение объема легких и высокое расположение диафрагмы [79]. При массивном легочном фиброзе формируются крупные узлы, от 1 до ≥ 10 см. В современных условиях преобладает интерстициальный тип изменений; узелки, как правило, мелкие, соответствуют профузии [48, 51, 74, 76].

При **пневмокониозе** рентгенография в 2 проекциях позволяет выявить различное количество распространенных мноморфных очагов средней интенсивности, с относительно четкими контурами, размером 1–3 мм, иногда до 10 мм (очаговые изменения). Очаговые изменения обычно развиваются на фоне усиления и деформации легочного рисунка

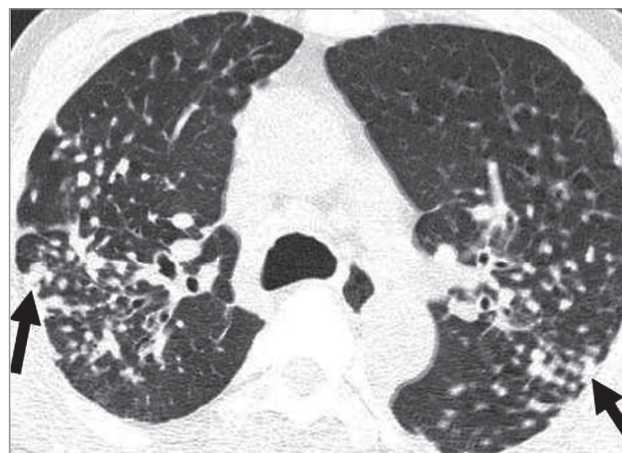


Рис. 4. Силикоз мелкоузлового типа; большие затенения; разбросанные узелки (стрелки). Компьютерная томография

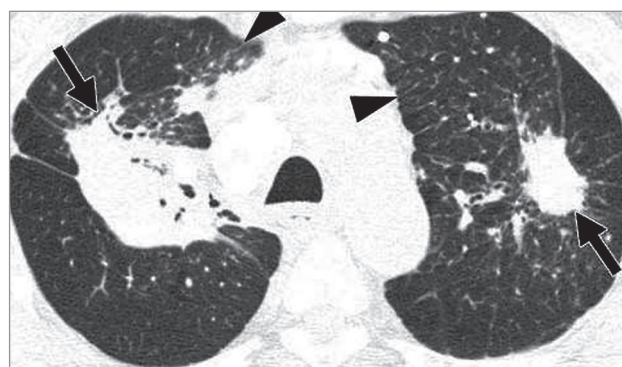


Рис. 5. Узловой силикоз; крупные двусторонние затенения с неровными контурами (стрелки) – прогрессирующий фиброз. Компьютерная томография

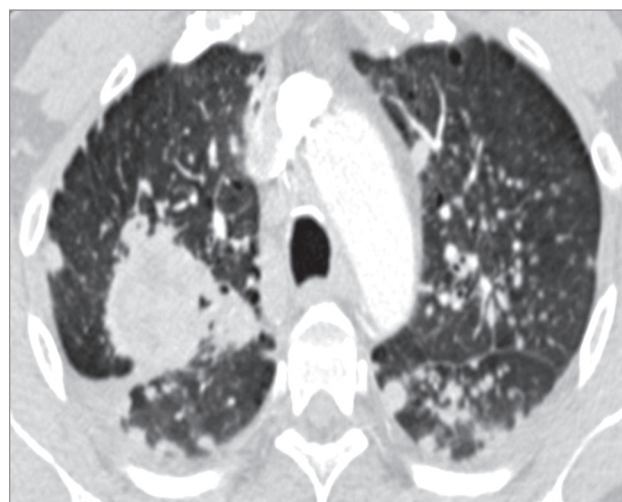


Рис. 6. Антракоз; выраженные узелковые образования в верхних долях обоих легких; массивный конгломерат в правом легком. Компьютерная томография

за счет интерстициального компонента по сетчатому или ячеистому типу (ретикулярные или интерстициальные изменения). Поражение 2-стороннее, профузия теней больше в нижних долях, особенно справа. Возможно расширение корней за счет увеличения лимфоузлов. При длительном течении

Таблица. Рентгенологическая классификация пневмокозиозов Международной организации труда

Код	Характер затенений	Профузия затенений	Плотность насыщения малых затенений
Малые затенения (узелковоподобный тип)			
p	Узелки диаметром до 1,5 мм	2-сторонняя: 1) небольшое количество теней; 2) умеренное количество теней; 3) множественные тени	Категория 0: отсутствие мелких затенений, картина приближается к норме. Категория 1: субкатегории 1/0, 1/1, 1/2. Категория 2: субкатегории 2/1, 2/2, 2/3. Категория 3: субкатегории 3/2, 3/3, 3/+
q	Узелки диаметром 1,5–3,0 мм		
r	Узелки диаметром 3–10 мм		
Малые затенения (интерстициальный тип)			
s	Линейные и сетчатые изменения	2-сторонняя, диффузная: 1) нерезко выраженные тени; 2) умеренно выраженные тени; 3) множественные тени	
t	Тяжистые изменения		
u	Груботяжистые изменения с мелкими неправильной формы пятнистыми и линейными тенями		
Большие затенения			
A	Мелкоузловой – узлы диаметром 1–5 см	2-сторонняя или 1-сторонняя	
B	Крупноузловой – узлы диаметром 5–10 см		
C	Массивный – диаметр узлов > 10 см		
Дополнительные характеристики			
ax – слияние узелков и некоторых мелких пятнистых теней alm – среднедолевой синдром bu – буллезная эмфизема ca – рак легкого или плевры cp – обызвествление затемнений (узелков) cl – обызвествление лимфоузлов pgs – плевральные обызвествления co – изменение размеров, формы сердца es – скорлупообразное обызвествление внутригрудных лимфоузлов cp – легочное сердце cv – каверна di – смещение органов средостения, сердца и корней легких ef – выпот в плевральных полостях em – эмфизема легких fr – излом ребер hi – увеличение внутригрудных лимфоузлов ho – легочные соты (сотовое легкое) pgr – плевроперикардальные спайки ih – неправильный контур сердца при поражении > 1/3 pg – плевродиафрагмальные спайки id – неправильный контур диафрагмы при поражении > 1/3 kl – септальные линии (линии Керли) od – другие важные изменения pi – плевральные спайки междолевой или медиастинальной плевры px – пневмоторакс rl – силикоартрит (синдром Колине–Каплана) tb – туберкулез			

заболевания типично обызвествление лимфоузлов корней легких и средостения преимущественно по периферии (симптом «яичной скорлупы»), а также отдельных очагов. Кальцинаты при пневмокозиозах не являются признаком туберкулеза, а отражают естественное течение неинфекционного патологического процесса.

Дополнительно при рентгенографии могут выявляться признаки бронхиальной обструкции в виде уплощения и ограничение подвижности диафраг-

мы, деформации трахеи в виде «сабельных ножен», увеличения ретростерального пространства, вертикального расположения сердца и др. Эти признаки чаще наблюдаются при развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что требует подтверждения при функциональных исследованиях дыхания. При КТ в таких случаях дополнительно может быть выявлена эмфизема, которая обычно локализуется в верхних долях и имеет центрилобулярный характер [47, 80, 81].

Асбестоз характеризуется преобладанием интерстициальных и плевральных изменений. К типичным признакам относят усиление и сетчатую деформацию легочного рисунка за счет интерстициального компонента с преобладанием изменений в базальных сегментах легких. Очаговые изменения выявляют редко [46, 69]. На рентгенограмме и КТ заболевание проявляется паттерном неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) – 2-сторонними ретикулярными изменениями, или обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) – распространенными 2-сторонними ретикулярными изменениями, тракционными бронхоэктазами, «сотовым легким», преимущественной локализацией изменений в кортикальных и базальных отделах легких [82]. Для асбестоза характерны различные изменения плевры. Наиболее типичным проявлением являются плевральные бляшки – 2-сторонние, достаточно симметричные участки утолщения или фиброза плевры, четко отграниченные от подлежащих ребер и мягких тканей тонким слоем жира, часто кальцифицированные (рис. 7). Дополнительно могут определяться субплевральные округлые ателектазы, ассоциированные с поражением плевры и окруженные зоной легочной



Рис. 7. Асбестоз плевры; двусторонние кальцинированные плевральные наслоения. Рентгенография

ткани с пониженной воздушностью. Встречаются паренхиматозные фиброзные тяжи. Плевральные бляшки распространяются по париетальной плевре, в средних и нижних отделах, по заднебоковой, боковой или паравертебральной поверхностям, на куполе диафрагмы. Кроме того, при асбестозе выявляют множественные спайки, плевральный выпот (рис. 8). Различают как доброкачественные, так и злокачественные плевральные сращения в виде шварт с выпотом, малигнизированной мезотелиомой плевры и бронхогенной карциномой (рис. 9) [83]. Диффузное утолщение плевры, напротив, часто затрагивает реберно-диафрагмальные углы и верхушки легких, и кальцифицируется крайне редко, может быть 1- и 2-сторонним [84–85].

В ряде случаев обнаруживают утолщение апикальной плевры в области верхушек легких – «апикальные шапочки», важный, но неспецифичный рентгенологический признак. Его можно наблюдать при любом хроническом процессе в верхушках легких, например при хроническом туберкулезе, плевропульмональном фиброэластозе, а также при РЛ (опухоль Панкоста) [86, 87]. При выпотном плеврите определяют гомогенное затенение в базальных отделах, полностью закрывающее легочный рисунок, с четкой верхней границей.

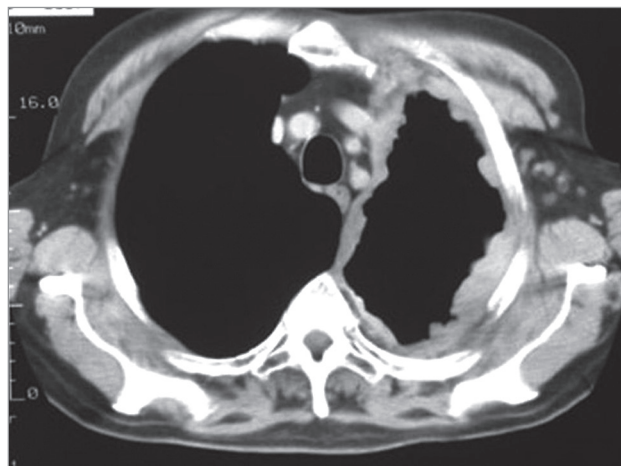


Рис. 9. Мезотелиома плевры. Компьютерная томография

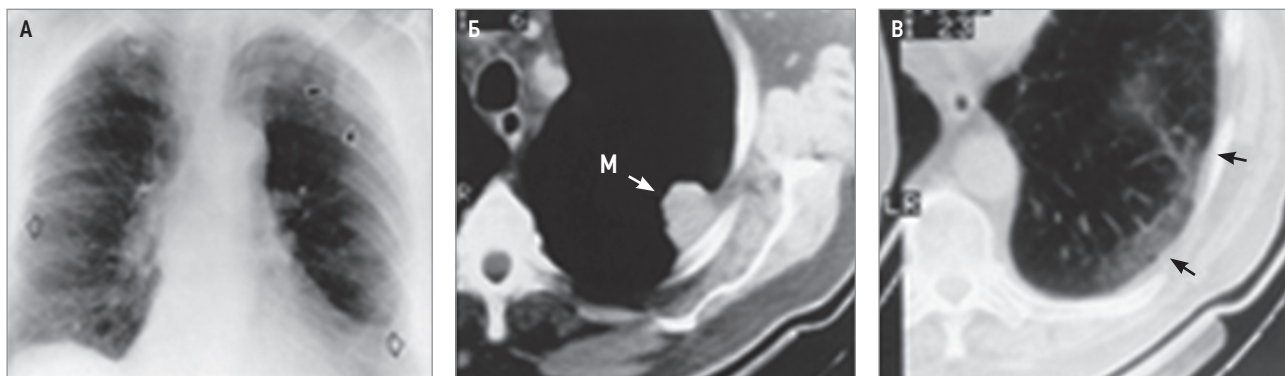


Рис. 8. Асбестоз: А – плевральные наслоения с малигнизацией плевры; рентгенография; Б, В – картина малигнизации плевры; компьютерная томография

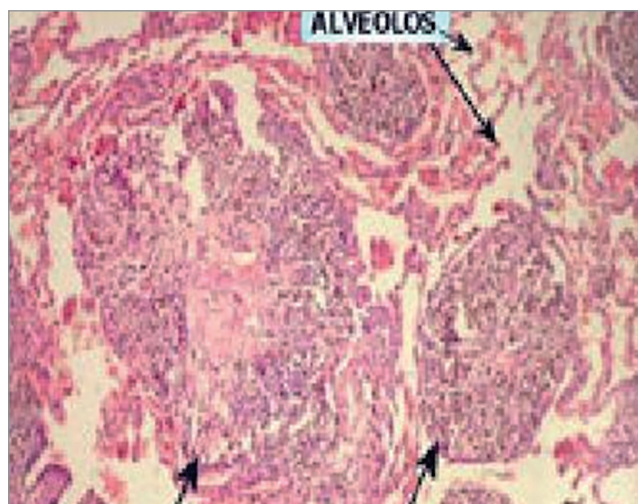
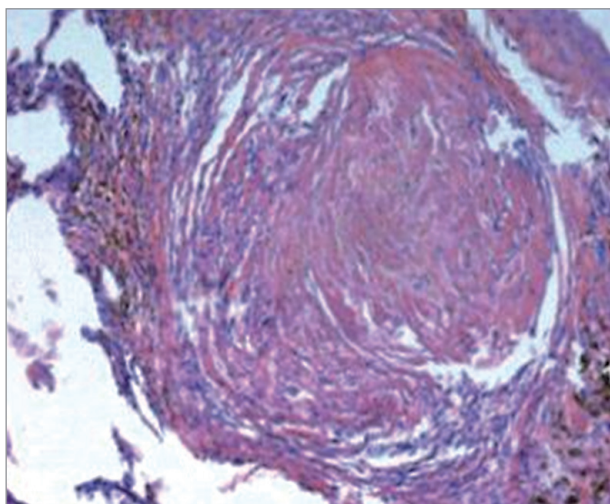


Рис. 10. Силикотическая гранулема (силикотический узелок); скопление макрофагов, содержащих кристаллы пыли; вокруг – лимфоциты, фибробласты, коллагеновые волокна

Гистологическое исследование

Согласно современной стратегии диагностики ИЗЛ, если нет сомнения в диагнозе, то гистологическое исследование легких не является обязательным. Это применимо и к пневмокониозу. Однако в случаях неспецифической рентгенологической или КТ-картины, сомнительных гигиенических данных, недостаточного стажа работы, при объективной необходимости дифференциального диагноза может быть проведена открытая (хирургическая) биопсия легких.

Для **пневмокониоза** характерно наличие силикотических гранулем. На ранней стадии развития они представляют собой скопления одноядерных и многоядерных макрофагов с цитоплазматическими включениями в виде частиц пыли [88–90]. Вокруг них расположены в беспорядке лимфоциты, фибробласты, пучки коллагеновых волокон, капилляры с набухшим эндотелием (рис. 10). Зрелая гранулема имеет округлую форму, отличается чередованием концентрически расположенных слоев клеток (альвеолярных макрофагов и фибробластов) и гиалинизированных волокон соединительной ткани. Помимо гранулем могут определяться признаки НСИП – интерстициальные инфильтраты, периваскулярный и перибронхиальный фиброз или ОИП, когда помимо мононуклеарных инфильтратов и пневмофиброза присутствуют участки трансформации легочной ткани по типу «сотого легкого» [38, 39, 91, 92].

Гистологическая картина **антракоза** характеризуется присутствием фагоцитируемых альвеолоцитами частичек угольной пыли в межальвеолярных перегородках, в междольковой соединительной ткани и периваскулярной строме (рис. 11). Гистологическая картина **силикопротеиноза** отличается наличием ШИК-положительного вещества в просвете альвеол, мононуклеарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок (рис. 12). Гистологический маркер **асбестоза** – асбестовые тельца (рис. 13). Это волокна асбеста, фагоцитированные макрофагами и окутанные

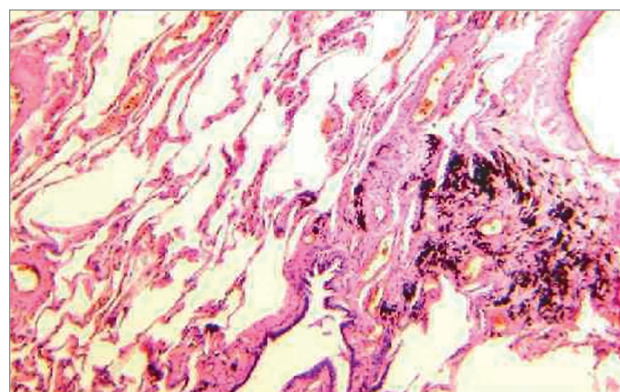


Рис. 11. Антракоз легкого; скопление частиц угольной пыли черного цвета в междольковой соединительной ткани

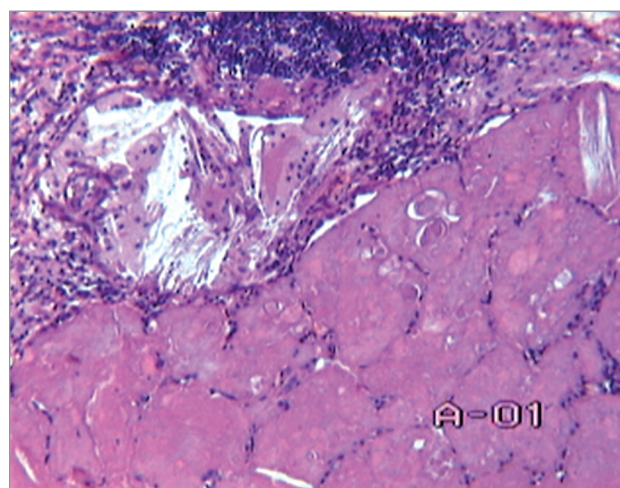


Рис. 12. Силикопротеиноз; ШИК-положительное вещество в просвете альвеол; мононуклеарная инфильтрация межальвеолярных перегородок

белковым веществом с включением ионов железа. Вне данных структур волокна асбеста не могут быть визуализированы посредством световой микроскопии. Помимо асбестовых телец при асбестозе выявляют диффузный легочный фиброз [46, 92–93].

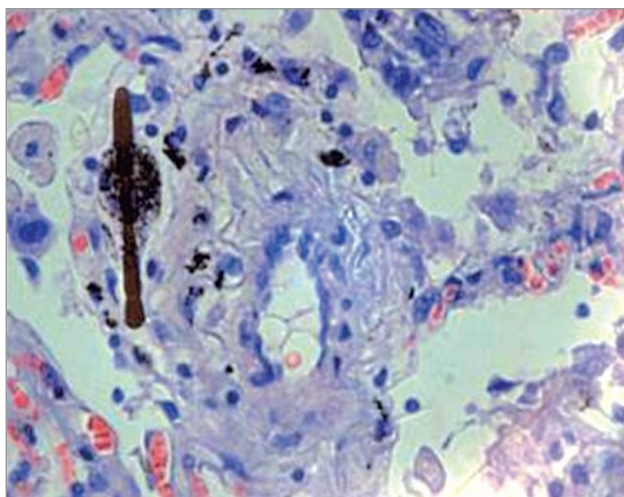


Рис. 13. Асбестовые тельца (черные включения) рядом с ветвью легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

Исследование функции внешнего дыхания

При исследовании вентиляционной функции легких методом спирографии у больных пневмокониозом изменения варьируют от нормальных показателей до выраженных рестриктивных или смешанных (рестриктивных и обструктивных) нарушений [1, 19, 26, 48, 51, 77, 79]. В типичных случаях вентиляционная функция легких длительное время остается сохраненной и снижается медленно. Рестриктивные нарушения характеризуются уменьшением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), при смешанных нарушениях дополнительно выявляют снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), мгновенных объемных скоростей после выдоха 25, 50 и 75% ЖЕЛ и других скоростных показателей. При бодиплетизмографии определяют снижение легочных объемов — общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема $< 80\%_{\text{долж.}}$ и отношения остаточного объема (ОО) к ОЕЛ. Снижение показателя до уровня $< 80\%_{\text{долж.}}$ определяется при исследовании диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха.

Развитие ДН сопровождается снижением сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) в покое. Кроме того, при эхокардиографии могут быть выявлены признаки увеличения давления в легочной артерии, перегрузки и гипертрофии правых отделов сердца.

Дифференциальная диагностика пневмокониозов

Клинико-рентгенологическая картина пневмокониоза может подходить на проявления следующих заболеваний (рис. 14):

- диссеминированного туберкулеза легких;
- ГП;
- идиопатического легочного фиброза (ИЛФ);
- карциноматоза легких;
- системных заболеваний (ревматоидного артрита, гранулематоза Вегенера, узелкового полиартрита и др.).

Пневмокониоз и хронический ГП имеют схожую клиническую симптоматику. При КТ органов грудной клетки у больных ГП обнаруживают центрилобулярные узелки, число которых может быть достаточно велико. Нефиброзирующий ГП может напоминать силикопротеиноз (оба заболевания характеризуются острым началом, прогрессированием ДН, возможным системным воспалением, которое проявляется лихорадкой, похуданием, повышением острофазовых показателей крови). Главное отличие пневмокониоза от ГП — этиологический фактор. При пневмокониозе это воздействие с SiO_2 , а при ГП — агентов сенсибилизирующего свойства. Острый ГП характеризуется преходящей симптоматикой и регрессией патологического процесса при отмене контакта с этиологическим агентом. На более поздних стадиях критериями отличия от пневмокониозов служит наличие характерного для ГП паттерна мозаичной плотности легочной ткани, или симптома 3 плотностей: «воздушных ловушек», нормальной воздушности, «матового стекла». Дифференциальный диагноз может быть проведен и с помощью цитологического исследования жидкости БАЛ. При ГП обнаруживается лимфоцитоз (до 70%) без эозинофилии с преобладанием CD8+, в то время как для пневмокониоза характерно низкое содержание клеток. При остром ГП или при обострениях наблюдают признаки системного воспаления — внелегочные симптомы, похожие на грипп, которые отсутствуют при пневмокониозах, в частности при остром силикозе [94, 95].

При ИЛФ, в отличие от пневмокониозов, исключено воздействие кварца или другой минеральной пыли, более выражена тяжесть заболевания, а патологический процесс быстро прогрессирует, сопровождаясь развитием ДН. Для ИЛФ обязателен КТ-паттерн ОИП: мелкие субплевральные воздушные кисты («сотовое легкое»), диффузные 2-сторонние ретикулярные изменения, периферические тракционные бронхоэктазы или бронхиолоэктазы в кортикальных и базальных отделах. При пневмокониозе не исключено «сотовое легкое», но обязательно в сочетании с узелковыми затенениями, а в случае асбестоза — с плевральными наслоениями, деформацией и/или расширением корней легких, кальцификацией лимфоузлов корней легких по типу «яичной скорлупы» [46, 47, 69, 96].

ИЗЛ при диффузных болезнях соединительной ткани или при ревматоидном артрите отличается от пневмокониоза в первую очередь наличием признаков системного воспаления (лихорадки, повышения острофазовых показателей при лабораторном исследовании), висцеритами помимо пневмонита, артритом, цитопенией периферической крови, анемией хронического заболевания. В случае трансформации легочной ткани по типу «сотового легкого» при аутоиммунных заболеваниях поражены преимущественно верхние доли, при пневмокониозе — базальные отделы. Если КТ-паттерн представлен НСИП,

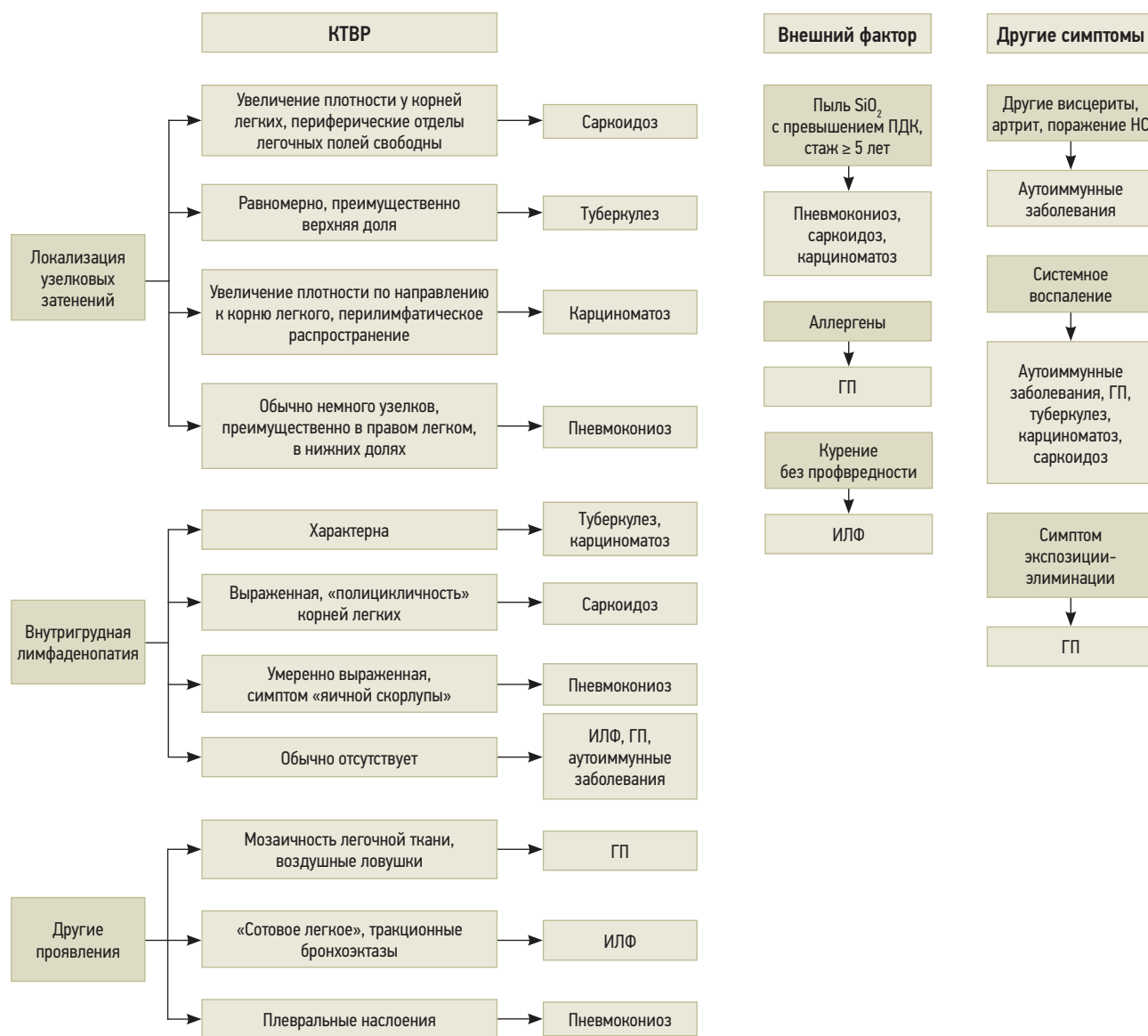


Рис. 14. Алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме диффузной диссеминации легких

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ПДК – предельно допустимая концентрация; НС – нервная система.

то пневмоконииоз отличается наличием узелковых затенений, вовлечением плевры (бляшками).

При проведении дифференциального диагноза с **аутоиммунными заболеваниями** следует помнить о возможности закономерной коморбидности пневмоконииоза и ревматоидного артрита (синдром Коллине–Каплана), пневмоконииоза и системной склеродермии (синдромы Эразмуса и Вегенера) [62, 63].

Синдром диффузной диссеминации с узелковыми затенениями милиарного размера объединяет проявления пневмоконииоза, туберкулеза и карциноматоза легких. Отличия диссеминированного **туберкулеза** от пневмоконииоза – системное воспаление малой активности (субфебрилитет, слабость, похудание), наличие анемии. Следует обратить внимание на данные эпидемиологического анамнеза. Ситуацию усложняет тот факт, что длительное систематическое воздействие пыли повышает риск развития туберкулеза. При гема-

тогенно-диссеминированном туберкулезе всегда большое количество милиарных затенений, в основном локализованных в верхних долях, очаги распределены равномерно или в перилимфатических зонах. Для туберкулеза не характерны единичные мелкие узелки в базальных отделах с преимущественным поражением правого легкого. С целью дифференциальной диагностики проводят исследования мокроты или жидкости БАЛ на микобактерии туберкулеза: бактериоскопическое, бактериологическое, серологическое, по методу полимеразной цепной реакции. При отрицательных результатах диагноз туберкулеза сомнителен. Также могут быть информативны Диаскин-тест или интерфероновые тесты [76, 82, 83, 97].

Карциноматоз легкого отличается от пневмоконииоза наличием системного воспаления (синдром «малых признаков опухоли»). При КТВР признаком карциноматоза является тотальная диссеминация

с увеличением плотности по направлению к корню легкого, перилимфатическим распространением затенений. Характерна лимфаденопатия внутригрудных и лимфоузлов корней легких. Очаги накапливают контраст, однако сохраняется структура легочной паренхимы, в то время как при пневмокониозе присутствует деформация сетчатого типа. При подозрении на злокачественное новообразование обязательно проводится гистологическая диагностика [74, 76, 98].

Лечение

Основным методом терапии пневмокониозов является прекращение профессионального контакта с минеральной пылью. По многочисленным наблюдениям, в постконтактном периоде у 92–96% больных стабилизируется клинико-функциональная и рентгенологическая картина. В некоторых случаях, даже в условиях стабилизации фиброзного процесса, наблюдается постепенное развитие ДН и ЛГ [24, 26, 47, 97]. Крайне важен отказ от курения, так как у пациентов с пневмокониозом при употреблении табака возрастает риск смерти от бронхолегочной патологии, РЛ, сердечно-сосудистых заболеваний [100, 101]. Также на 50% повышается вероятность прогрессирования асбестоза в постконтактном периоде [102].

Больным рекомендуется полноценное питание с достаточным количеством белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов, пищевых волокон и жидкости [103, 104]. Необходимы реабилитационные мероприятия, включающие лечебную физкультуру (ЛФК) – дыхательную гимнастику, ходьбу, тренировку мышечной силы, а также аэроионотерапию, галотерапию, инфракрасное лазерное излучение, санаторно-курортное лечение [18, 104]. Эффективность легочной реабилитации у больных пневмокониозом проявляется уменьшением выраженности симптомов, улучшением качества жизни, вентиляционной функции легких (ФЖЕЛ и ОФВ₁) и переносимости физической нагрузки (по данным 6-минутного шагового теста) [105].

Специфическая терапия пневмокониоза не разработана. Чтобы увеличить элиминацию пыли из легких, применяют муколитики и мукорегуляторы (N-ацетилцистеин, амброксол, ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия с гялуруновой кислотой). Целесообразно сочетание муколитической терапии и немедикаментозных методов стимуляции откашливания (флаттеры, активное циклическое дыхание, хаффинг). При наличии вторичной бронхообструкции с симптоматической целью назначают бронходилататоры, например M-холиноблокаторы (тиотропий, гликопирроний и др.), ЛФК [1, 4, 47, 49, 51, 73].

При развитии фенотипа «прогрессирующий легочный фиброз» показана антифиброзная терапия. Критериями этого фенотипа при пневмокониозе являются:

- прогрессирующий массивный фиброз (узловые формы);

- увеличение профузии более чем на 1 субкатегорию за период < 5 лет;
- объем фиброза при КТ грудной клетки > 10% в сочетании с одним из следующих признаков:
 - снижением ФЖЕЛ $\geq 10\%$ за предшествующие 24 мес.;
 - снижением ФЖЕЛ на 5–10% при ухудшении респираторных симптомов и/или увеличении объема фиброза на КТ за предшествующие 24 мес.;
 - увеличением объема фиброза на КТ и ухудшением респираторных симптомов за предшествующие 12 мес.

В настоящее время для антифиброзной терапии пневмокониоза используется нинтеданиб – блокатор тирозинкиназных рецепторов. Препарат прекращает передачу сигнала к ядру клетки от рецепторов факторов роста – PDGF, FGF, васкулоэндотелиального, эпидермального, фактора роста гепатоцитов. В результате снижается пролиферативная и синтетическая активность фибробластов [106–108]. Клинические исследования показали возможность замедления снижения ФЖЕЛ в результате применения нинтеданиба не только у больных ИЛФ, но и при других ИЗЛ. В когорту исследуемых были включены в т. ч. больные пневмокониозом, асбестозом [109]. Дальнейшие метаанализы определили одинаковую эффективность препарата относительно сохранения функции легких при ИЛФ и других фиброзах [110]. Нинтеданиб назначают в дозе 150 мг 2 раза в сутки внутрь.

Как и при других хронических заболеваниях бронхолегочной системы, при развитии ДН, стойком снижении SpO₂ в покое до уровня < 88% и парциального напряжения кислорода артериальной крови (P_aO₂) ≤ 55 мм рт. ст. (либо < 89% и < 60 мм рт. ст. соответственно), при наличии ЛГ назначают длительную кислородотерапию. Наиболее эффективны ингаляция кислорода минимум 15 ч в сутки, скорость подачи подбирают индивидуально.

При неэффективности длительной кислородотерапии, гиперкапнической ДН рекомендуется длительная неинвазивная вентиляция легких (НВЛ). Неэффективность длительной кислородотерапии констатируют при невозможности достигнуть SpO₂ $\geq 90\%$ и P_aO₂ ≥ 60 мм рт. ст. Признаки гиперкапнии – одышка и утренние головные боли в сочетании со следующими изменениями газового состава крови: парциальным напряжением углекислого газа в артериальной крови (P_aCO₂) > 55 мм рт. ст. (или > 50–54 мм рт. ст.) при наличии эпизодов снижения SpO₂ до < 88% в ночное время при ингаляции кислорода 2 л/мин [111]. Режим вентиляции подбирают в условиях стационара, в большинстве случаев эффективен режим с 2 уровнями положительного давления (*bi-level positive airway pressure* – BiPAP). После нормализации газового состава крови (в первую очередь, содержания углекислого газа) НВЛ продолжают в домашних условиях с использованием

портативного ингалятора и концентратора кислорода. Вентиляцию проводят в течение 5–6 ч в сутки, в ночное время (возможна вентиляция 1–2 ч днем) [112].

Лечение ЛГ у больных пневмокониозом согласуется с общими принципами терапии ЛГ 3-й группы [113]. Применение вазодилататоров сопряжено с риском ухудшения вентиляционно-перфузионного отношения и усиления гипоксемии [114]. Разрешено применение силденафила, ингаляционных форм аналогов простациклина. В клинических исследованиях силденафил улучшал DL_{CO} , оксигенацию крови в покое, уменьшал одышку, повышал толерантность к физической нагрузке у больных ИЛФ с ЛГ [115, 116]. Эффективность и безопасность ингаляционных форм аналогов простациклина у больных ЛГ 3-й группы была показана в пилотных клинических исследованиях ИЛФ и ХОБЛ. В частности, на фоне ингаляции илопроста через небулайзер у больных ХОБЛ наблюдали снижение среднего давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и повышение сердечного выброса без существенного нарушения газового состава крови [117]. Лечение ПЖСН заключается в эффективной терапии самого пневмокониоза и коррекции ЛГ. При развитии декомпенсации (гиперволемии) применяют диуретики [118].

Проведение экспертизы

Согласно приказу Минздрава России от 13.11.2012 № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях», в случае выявления у больного признаков ранее не установленно хронического профессионального заболевания (пневмокониоза), врач-специалист, обнаруживший указанные признаки, в течение суток с момента их выявления направляет больного на консультацию в кабинет врача-профпатолога медицинской организации по месту жительства или пребывания. Больной в случае подозрения на наличие признаков хронического профессионального заболевания вправе самостоятельно обратиться в кабинет врача-профпатолога с целью консультации.

Выявив признаки ранее не установленного хронического профессионального заболевания, врач-профпатолог устанавливает предварительный диагноз (пневмокониоз) и направляет пациента в центр профессиональной патологии для проведения экспертизы, позволяющей определить связь заболевания с профессией. В центре профпатологии устанавливается заключительный диагноз профессионального заболевания (пневмокониоз).

Таким образом, предварительный диагноз пневмокониоза может быть констатирован врачом-терапевтом или врачом-пульмонологом. В этом случае необходимо заполнить «Извещение об установлении предварительного диагноза хронического профессионального заболевания (отравления)» и в течение

3 суток отправить его в региональный центр Роспотребнадзора. Окончательный диагноз пневмокониоза устанавливает врач-профпатолог.

Экспертное решение о связи заболевания с профессией основано на документальном подтверждении следующих фактов:

- достоверного диагноза «пневмокониоз»;
- работы в условиях воздействия кремнийсодержащей пыли с превышением ПДК;
- достаточного стажа работы на момент появления первых симптомов заболевания;
- отсутствия альтернативного диагноза.

Процент утраты определяется устанавливается в соответствии с требованиями Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с изменениями на 19.01.2021) и Приказа Министерства труда РФ от 30.09.2020 № 687н «Об утверждении критериев определения степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» и зависит от тяжести нарушения функции легких.

Профилактика пневмокониозов

Основными мероприятиями первичной профилактики являются [18]:

- гигиенический мониторинг условий труда – регулярный контроль запыленности воздуха рабочей зоны;
- инженерно-технические мероприятия, направленные на снижение концентрации промышленных аэрозолей в зоне дыхания рабочих (устройство вентиляции, герметичность оборудования, пневматическая уборка помещения, пылеочистные устройства – циклоны сухого действия или мокрые орошаемые циклоны, электростатические фильтры и др.);
- применение средств индивидуальной защиты органов дыхания (респираторов);
- отказ от курения;
- соблюдение диеты;
- физическая активность.

Воздействие SiO_2 включено в перечень вредных факторов, при которых показано применение лечебно-профилактического питания (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 12.05.2022 № 29н «Об утверждении перечня вредных производственных факторов на рабочих местах с вредными условиями труда, установленными по результатам специальной оценки условий труда, при наличии которых занятым на таких рабочих местах работникам выдаются бесплатно по установленным нормам молоко или другие равноценные пищевые продукты, норм и условий бесплатной выдачи молока или других равноценных пищевых продуктов, порядка

осуществления компенсационной выплаты, в размере, эквивалентном стоимости молока или других равноценных пищевых продуктов»). При этом целесообразна замена молока на другие продукты, обладающие сорбирующим эффектом и тем самым препятствующие попаданию вредных веществ в организм работающего через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Наиболее подходящими являются обогащенные пектином продукты (соки с мякотью, кисели, фруктовые батончики, желе), содержащие не менее 2 г пектина. Продукты с пектином употребляют перед началом рабочей смены. Молоко нежелательно с точки зрения негативного влияния на метаболические параметры, особенно у лиц среднего и пожилого возраста (избыточное поступление животных жиров). Также оно не рекомендовано и с позиции токсикологии, так как улучшает всасываемость тяжелых металлов и других токсинов в кишечнике [119]. Для ускорения элиминации пылевых частиц из бронхолегочной системы возможно применение муколитической терапии.

Среди мероприятий вторичной профилактики главными являются периодические медицинские осмотры. Скудная клиническая симптоматика пневмокониоза определяет особую важность регулярного скрининга. Ранняя диагностика обеспечивает возможность своевременного прекращения контакта с этиологическим фактором, что улучшает прогноз [99, 120]. Программа медицинского осмотра работающих в условиях воздействия кремнийсодержащей пыли включает анкетирование (вопросы о респираторных симптомах, статусе курения, уровне физической активности), рентгенографию грудной клетки в 2 проекциях (прямой и правой боковой), спирографию (не заменять пикфлоуметрией!), посещение терапевта, оториноларинголога, дерматолога, офтальмолога. Периодичность медицинских осмотров – 1 раз в 1–2 года (в зависимости от состава пыли). При стаже работы в неблагоприятных условиях > 5 лет раз в 5 лет медицинские осмотры проводят в центре профессиональной патологии.

Противопоказаниями к работе в условиях воздействия пылей, содержащих SiO_2 , являются:

- болезни верхних дыхательных путей: вазомоторный, аллергический ринит, стойкое нарушение носового дыхания, полип носа, рецидивирующие формы заболеваний;
- хронические заболевания бронхолегочной системы с частотой обострений ≥ 4 в год, ДН III степени;
- аллергическая БА, аллергический дерматит, крапивница;
- активный или генерализованный туберкулез легких
- новообразования, болезни крови в активной фазе;
- прогрессирующие заболевания эндокринной системы с выраженным нарушением функции органов и систем;
- хронические и затяжные психические расстройства с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися проявлениями;
- тяжелые заболевания нервной, сердечно-сосудистой систем, сосудов, ЖКТ, опорно-двигательного аппарата с выраженными нарушениями функции;
- декомпенсированная глаукома, выраженное снижение зрения.

Проведение медицинских осмотров регламентировано Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных ч. 4 ст. 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры». Приведенные выше мероприятия медицинского осмотра и противопоказания к лечению приведены в редакции Приказа от 01.02.2022 г.

Принимая во внимание, что воздействие промышленных поллютантов способствует росту заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и смертности, всем лицам, работающим в условиях повышенной запыленности рекомендована ежегодная вакцинация от гриппа, COVID-19 и пневмонии по эпидемиологическим показаниям [121].

Заключение

Пневмокониоз – профессиональное заболевание легких, с которым лечащий врач может встретиться в повседневной практике. Наиболее распространенными формами являются силикоз, пневмокониоз угольщика (антракосиликоз), асбестоз. Распознавание различных форм заболевания может быть затруднено из-за схожести клинико-рентгенологической симптоматики с диффузно-диссеминированными процессами другой этиологии. Следует иметь в виду, что возможны нефиброзные формы пневмокониоза. К ним относятся заболевания, вызванные воздействием оксида железа (сидероз), оксида титана (станноз) и сульфата бая (баритоз). Первичное обследование больного проводится, как правило, в амбулаторных условиях с дальнейшим уточнением диагноза и лечением в условиях специализированного стационара. Диагностика пневмокониозов должна базироваться на изучении жалоб больного, анамнеза заболевания с анализом результатов обследований – физикального, клинико-функционального, рентгенологического, в т. ч. КТ, – дополненных данными бронхоскопии с цитологией жидкости БАЛ и морфологической картины. Своевременное направление больного к профпатологу позволит решить вопрос о связи

заболевания с профессией и в дальнейшем с помощью бюро медико-социальной экспертизы сделать заключение об уровне трудоспособности. Лечебно-реабилитационные мероприятия зависят от формы пневмокониоза, степени выраженности патологического процесса и наличия осложнений. Основная цель терапии заключается в стабилизации патологического процесса, предотвращении осложнений и сохранении трудоспособности больного.

Литература

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6): 733-748.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.
3. Бухтияров И.В., Орлова Г.П., Андреев О.Н., Землякова С.С. Эпидемиология профессиональных интерстициальных заболеваний легких в России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(7): 430-436. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-430-436>.
4. Wang D, Liang R, Yang M et al. Incidence and disease burden of coal workers' pneumoconiosis worldwide, 1990–2019: evidence from the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur Respir J*. 2021; 58(5): 2101669. doi: 10.1183/13993003.01669-2021.
5. Song X, Shen H, Zhou L et al. Survival analysis of 15,402 pneumoconiosis cases in Jiangsu Province of China from 1961 to 2019. *Ann Palliat Med*. 2022; 11(7): 2291-2301. doi: 10.21037/apm-21-2824.
6. Li J, Yin P, Wang H et al. The burden of pneumoconiosis in China: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 2022 Jun 3; 22(1): 1114. doi: 10.1186/s12889-022-13541-x.
7. Perez-Alonso A, Cordoba-Dona JA, Millares-Lorenzo JL et al. Outbreak of silicosis in Spanish quartz conglomerate workers. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2014; 20: 26-32.
8. Wu N, Xue C, Yu S, Ye Q. Artificial stone-associated silicosis in China: A prospective comparison with natural stone-associated silicosis. *Respirology*. 2020; 25(5): 518-524. doi: 10.1111/resp.13744.
9. Jones CM, Pasricha SS, Heinze SB, MacDonald S. Silicosis in artificial stone workers: Spectrum of radiological high-resolution CT chest findings. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020; 64(2): 241-249. doi: 10.1111/1754-9485.
10. León-Jiménez A, Hidalgo-Molina A, Conde-Sánchez MÁ et al. Artificial Stone Silicosis: Rapid Progression Following Exposure Cessation. *Chest*. 2020; 158(3): 1060-1068. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.026.
11. Albez FS, Araz Ö, Yilmazel Uçar E et al. Long-term follow-up of young denim sandblasters in Turkey. *Occup Med (Lond)*. 2022; 72(6): 403-410. doi: 10.1093/occmed/kqac043.
12. Altundaş Hatman E, Acar Karagül D, Kuman Oyman E et al. Premature deaths due to silicosis in Turkey, 2006–2017: a twelve-year longitudinal study. *Balkan Med J*. 2021; 38(6): 374-381. doi: 10.5152/balkan-medj.2021.21208.
13. Akgün M. Denim production and silicosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22(2): 165-9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000249.
14. Lu C, Dasgupta P, Cameron J et al. A systematic review and meta-analysis on international studies of prevalence, mortality and survival due to coal mine dust lung disease. *PLoS One*. 2021; 16(8): e0255617. doi: 10.1371/journal.pone.0255617.
15. Hall NB, Blackley DJ, Halldin CN, Laney AS. Continued increase in prevalence of r-type opacities among underground coal miners in the USA. *Occup Environ Med*. 2019; 76(7): 479-481. doi: 10.1136/oemed-2019-105691.
16. Nowak-Pasternak J, Lipińska-Ojrzanowska A, Świątkowska B. Epidemiology of silicosis reported to the central register of occupational diseases over last 20 years in Poland. *Int J Occup Med Environ Health*. 2022; 35(5): 561-570. doi: 10.13075/ijomh.1896.01950.
17. Yao Y, Wei T, Zhang H et al. Characteristics of Diagnosed and Death Cases of Pneumoconiosis in Hubei Province, China, 1949-2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(23): 15799. doi: 10.3390/ijerph192315799.
18. Шпагина Л.А., Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., и др. Интерстициальные и диссеминированные заболевания легких. В кн.: Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2015. 95-109.
19. Горблянский Ю.Ю., Шуякова Е.А., Конторович Е.П., Пономарева О.П. Кремнезем: профессиональные риски нарушений здоровья. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(6): 386-396. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-6-386-396.
20. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. и др. Пневмокониозы: современные взгляды. *Тер. архив*. 2019; 91(3): 107-113.
21. Величковский Б.Т., Кирьяков В.А., Павловская Н.А. и др. Патогенез профессиональных заболеваний органов дыхания. В кн.: Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2015. 95-109.
22. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии. М.: Изд-во РГМУ, 1997.
23. Takahashi M, Mizumura K, Gon Y et al. Iron-dependent mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022; 12: 643980. doi: 10.3389/fphar.2021.643980.

24. Go LHT, Cohen RA. Coal workers' pneumoconiosis and other mining-related lung disease: new manifestations of illness in an age-old occupation. *Clin Chest Med.* 2020; 41(4): 687-696.
25. Hall NB, Halldin CN, Blackley DJ, Laney AS. Assessment of pneumoconiosis in surface coal miners after implementation of a national radiographic surveillance program, United States, 2014–2019. *Am J Ind Med.* 2020; 63(12): 1104-1108.
26. Di Lorenzo L, Inchingolo F, Pipoli A et al. Mixed-dust pneumoconiosis in a dental technician: a multidisciplinary diagnosis case report. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 161. doi: 10.1186/s12890-022-01948-6.
27. Okamoto M, Tominaga M, Shimizu S et al. Dental technicians' pneumoconiosis. *Intern Med.* 2017; 56(24): 3323-3326. doi: 10.2169/internalmedicine.8860-17.
28. Alnabwani D, Prasad A, Ganta N et al. An interesting case of mixed dust pneumoconiosis with progressive massive fibrosis and cor pulmonale in a South American farmer. *Cureus.* 2022; 14(8): e28436. doi: 10.7759/cureus.28436.
29. Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries. *Respirology.* 2019; 24(12): 1165-1175. doi: 10.1111/resp.13695.
30. Еловская Л.Т., Прокопенко Л.В. Гармонизация отечественного и зарубежного санитарного законодательства по проблеме промышленных аэрозолей. *Медицина труда и промышленная экология.* 2014; 2: 1-5.
31. López-Lilao A, Escrig A, Orts MJ et al. Quartz dustiness: a key factor in controlling exposure to crystalline silica in the workplace. *J Occup Environ Hyg.* 2016; 13(11): 817-828.
32. Ribalta C, Viana M, López-Lilao A et al. On the relationship between exposure to particles and dustiness during handling of powders in industrial settings. *Ann Work Expo Health.* 2019; 63(1): 107-123.
33. Choi KM, Lee SJ. Physicochemical characteristics and occupational exposure of silica particles as byproducts in a semiconductor sub fab. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(3): 1791. doi: 10.3390/ijerph19031791.
34. Nazemidashtarjandi S, Sharma VM, Puri V et al. Lipid composition of the cell membrane outer leaflet regulates endocytosis of nanomaterials through alterations in scavenger receptor activity. *ACS Nano.* 2022; 16(2): 2233-2248. doi: 10.1021/acsnano.1c08344.
35. Kreyling WG, Holzwarth U, Schleh C et al. Quantitative biokinetics over a 28 day period of freshly generated, pristine, 20 nm titanium dioxide nanoparticle aerosols in healthy adult rats after a single two-hour inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol.* 2019; 16(1): 29. doi: 10.1186/s12989-019-0303-7.
36. Zhang Y, Mo Y, Yuan J et al. MMP-3 activation is involved in copper oxide nanoparticle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells. *Nanotoxicology.* 2021; 15(10): 1380-1402. doi: 10.1080/17435390.2022.2030822.
37. Jeong MJ, Jeon S, Yu HS et al. Exposure to nickel oxide nanoparticles induces acute and chronic inflammatory responses in rat lungs and perturbs the lung microbiome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(1): 522. doi: 10.3390/ijerph19010522.
38. Shvedova AA, Yanamala N, Kisin ER et al. Integrated analysis of dysregulated ncRNA and mRNA expression profiles in humans exposed to carbon nanotubes. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0150628. doi: 10.1371/journal.pone.0150628.
39. Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы: особенности воспаления и фенотип. *Медицина труда и промышленная экология.* 2021; 61(8): 488-496. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-8-488-496.
40. List of classifications. Agents classified by the IARC monographs, volumes 1–134. URL: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.
41. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н., Филимонов С.Н. Особенности структурной дезорганизации коллагена как пускового механизма пневмосклероза у шахтеров. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (6): 7-11. doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-7-11.
42. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казницкая А.С. Основные патогенетические механизмы пневмосклеротических изменений в легких у работников угольной промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(3): 177-184. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-177-184.
43. Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021; 58(3): 2004507. doi: 10.1183/13993003.04507-2020.
44. Лошилов Ю.А. Патологическая анатомия пневмокониоза. *Пульмонология.* 2007; 2: 117-119. doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-117-119.
45. Du S., Li C., Lu Y. et al. Dioscin alleviates crystalline silica-induced pulmonary inflammation and fibrosis through promoting alveolar macrophage autophagy. *Theranostics.* 2019; 9: 1878-1892. doi: 10.7150/thno.29682.
46. Li N., Shi F., Wang X. et al. Silica dust exposure induces pulmonary fibrosis through autophagy signaling. *Environ. Toxicol.* 2021; 36: 1269-1277. doi: 10.1002/tox.23124.
47. Chen S., Yuan J., Yao S. et al. Lipopolysaccharides may aggravate apoptosis through accumulation of autophagosomes in alveolar macrophages of human silicosis. *Autophagy.* 2015; 11: 2346-2357. doi: 10.1080/15548627.2015.1109765.
48. Han R., Ji X., Rong R. et al. MiR-449a regulates autophagy to inhibit silica-induced pulmonary fibrosis through targeting Bcl2. *J. Mol. Med.* 2016; 94: 1267-1279. doi: 10.1007/s00109-016-1441-0.
49. Caceres JD, Venkata AN. Asbestos-associated pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2023; 29(2): 76-82. doi: 10.1097/MCP.0000000000000939.

50. Bardelli F, Giacobbe C, Ballirano P et al. Closing the knowledge gap on the composition of the asbestos bodies. *Environ Geochem Health*. 2023; 45(7): 5039-5051. doi: 10.1007/s10653-023-01557-0.
51. Pascolo L, Zabucchi G, Gianoncelli A et al. Synchrotron X-ray microscopy reveals early calcium and iron interaction with crocidolite fibers in the lung of exposed mice. *Toxicol Lett*. 2016; 241: 111-120. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.11.016.
52. Guarnieri G, Bizzotto R, Gottardo O et al. Multi-organ accelerated silicosis misdiagnosed as sarcoidosis in two workers exposed to quartz conglomerate dust. *Occup Environ Med*. 2019; 76(3): 178-180.
53. Tsukatani T, Niwa H, Komori T et al. Superior mediastinal lymphadenopathy by silicosis mimicking metastasis of papillary thyroid carcinoma – case report and literature review. *Auris Nasus Larynx*. 2020; 47(6): 1054-1057.
54. Qi Y, Zhao A, Yang P et al. miR-34a-5p Attenuates EMT through targeting SMAD4 in silica-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(20): 12219-12224.
55. Wang D, Hao C, Zhang L et al. Exosomal miR-125a-5p derived from silica-exposed macrophages induces fibroblast transdifferentiation. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020; 192: 110253.
56. Gao X, Xu H, Xu D et al. MiR-411-3p alleviates Silica-induced pulmonary fibrosis by regulating Smurf2/TGF- β signaling. *Exp Cell Res*. 2020; 388(2): 111878.
57. Xu T, Yan W, Wu Q et al. MiR-326 inhibits inflammation and promotes autophagy in silica-induced pulmonary fibrosis through targeting TNFSF14 and PTBP1. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(11): 2192-2203.
58. Wang FX, Gao FY, Liu X et al. Long non-coding RNA expression in silicosis and MRAK050699 function in epithelial-mesenchymal transition. *Hum Exp Toxicol*. 2021; 40(12 suppl.): S763-S774. doi: 10.1177/09603271211059503.
59. Pan JH, Cheng CH, Wang CL et al. Risk of pneumothorax in pneumoconiosis patients in Taiwan: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11(10): e054098. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054098.
60. Yang X, Qin M, Cui S, Zhang Q. Associations of VDR gene polymorphisms with risk of coal workers' pneumoconiosis in Chinese Han population. *Toxicol Res (Camb)*. 2020; 9(4): 399-405. doi: 10.1093/toxres/taaa038.
61. Volobaev VP, Larionov AV, Kalyuzhnaya EE et al. Associations of polymorphisms in the cytokine genes IL1 β (rs16944), IL6 (rs1800795), IL12b (rs3212227) and growth factor VEGFA (rs2010963) with anthracosilicosis in coal miners in Russia and related genotoxic effects. *Mutagenesis*. 2018; 33(2): 129-135. doi: 10.1093/mutage/gex047.
62. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Ковалевский Е.В., и др. Мед. труда и пром. экол. 2020; 60(12): 898-903. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903.
63. Стрижаков Л.А., Гарипова Р.В., Бабанов С.А. и др. Быстро прогрессирующий силикоз: клинические наблюдения. *Мед. труда и пром. экол*. 2023; 63(3): 206-211. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-206-211>.
64. Hall NB, Blackley DJ, Markle T et al. Postexposure progression of pneumoconiosis among former Appalachian coal miners. *Am J Ind Med*. 2022; 65(12): 953-958. doi: 10.1002/ajim.23431.
65. Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю. и др. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания. *Мед. труда и пром. экол*. 2019; 6: 381-384. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-381-384.
66. Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., и др. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом. *Мед. труда и пром. экол*. 2016; 5): 16-20.
67. Chang JH, Shen TC, Chen KW et al. Risk of acute myocardial infarction in pneumoconiosis: results from a retrospective cohort study. *Biomedicines*. 2023; 11(3): 897. doi: 10.3390/biomedicines11030897.
68. Chuang CS, Ho SC, Lin CL et al. Risk of cerebrovascular events in pneumoconiosis patients: a population-based study, 1996–2011. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(9): e2944. doi: 10.1097/MD.0000000000002944.
69. Shen CH, Lin TY, Huang WY et al. Pneumoconiosis increases the risk of peripheral arterial disease: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(21): e911. doi: 10.1097/MD.0000000000000911.
70. Yen CM, Lin CL, Lin MC et al. Pneumoconiosis increases the risk of congestive heart failure: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(25): e3972. doi: 10.1097/MD.0000000000003972.
71. Blanco Pérez JJ, Arnalich Montiel V, Salgado-Barreira Á et al. Prevalence and clinical impact of systemic autoimmune rheumatic disease in patients with silicosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020; S0300-2896. doi: 10.1016/j.arbres.2020.04.012.
72. Насонов Е.Л. (ред). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: Гэотар-Медиа, 2020.
73. Saavedra FT, Sierra LL, Zuluaga AM, Botero EC. Diagnosing Caplan syndrome in a patient with silicosis and rheumatoid arthritis: imaging shows miliary pattern and cavity lung lesions. *Lancet*. 2023; 401(10394): 2148. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01090-5.
74. Alaya Z, Braham M, Aissa S et al. A case of Caplan syndrome in a recently diagnosed patient with silicosis: a case report. *Radiol Case Rep*. 2018; 13(3): 663-666. doi: 10.1016/j.radcr.2018.03.004.
75. Magalhães A, Moreira I, Pinheiro S, Borba A. Erasmus syndrome: an underrecognized entity. *Acta Med Port*. 2023; 36(2): 122-126. doi: 10.20344/amp.16896.
76. Lucas CD, Amft N, Reid PT. Systemic lupus erythematosus complicating simple silicosis. *Occup Med (Lond)*. 2014; 64(5): 387-390. doi: 10.1093/occmed/kqu060.
77. Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y et al. Occupational exposure to silica dust and risk of lung

- cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health*. 2016; 16(1): 1137. doi: 10.1186/s12889-016-3791-5.
78. Ge C, Peters S, Olsson A et al. Respirable crystalline silica exposure, smoking, and lung cancer subtype risks. A pooled analysis of case-control studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3): 412-421. doi: 10.1164/rccm.201910-1926OC.
79. Kurihara N, Wada O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health*. 2004; 42(3): 303-14. doi: 10.2486/indhealth.42.303.
80. DeBono NL, Warden H, Logar-Henderson C et al. Incidence of mesothelioma and asbestosis by occupation in a diverse workforce. *Am J Ind Med*. 2021. doi: 10.1002/ajim.23245.
81. Binazzi A, Di Marzio D, Verardo M et al. On behalf of the ReNaM Working Group. Asbestos exposure and malignant mesothelioma in construction workers-epidemiological remarks by the Italian National Mesothelioma Registry (ReNaM). *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 19(1): 235. doi: 10.3390/ijerph19010235.
82. Michibata T, Yorifuji T. Standardized incidence ratios of malignant neoplasms among patients with pneumoconiosis. *Occup Med (Lond)*. 2022; 72(6): 378-385. doi: 10.1093/occmed/kqac011.
83. Migliore E, Consonni D, Peters S et al. Pleural mesothelioma risk by industry and occupation: results from the Multicentre Italian Study on the Etiology of Mesothelioma (MISEM). *Environ Health*. 2022; 21(1): 60. doi: 10.1186/s12940-022-00869-5.
84. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J et al. Exposure-response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case-control studies. *Epidemiology*. 2017; 28(2): 288-299. doi: 10.1097/EDE.0000000000000604.
85. Schüz J, Bukhtiyarov I, Olsson A et al. Occupational cohort study of current and former workers exposed to chrysotile in mine and processing facilities in Asbest, the Russian Federation: cohort profile of the Asbest Chrysotile Cohort study. *PLoS One*. 2020; 15(7): e0236475. doi: 10.1371/journal.pone.0236475.
86. Kovalevskiy EV, Schonfeld SJ, Feletto E et al. Comparison of mortality in Asbest city and the Sverdlovsk region in the Russian Federation: 1997-2010. *Environ Health*. 2016; 15: 42. doi: 10.1186/s12940-016-0125-0.
87. Логвиненко И.И., Потеряева Е.Л., Власов В.Г., и др. Совершенствование системы методов клиничко-рентгенологического наблюдения за работающими в условиях воздействия пылевого аэрозоля. *Мед. труда и пром. экол*. 2010; 1: 23-26.
88. Бурмистрова Т.Б. Возможности компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике современных форм пневмокониоза в соответствии с международной классификацией пневмокониозов ILO 2011. *Мед. труда и пром. экол*. 2017; (9): 30-30.
89. Masanori A. Imaging diagnosis of classical and new pneumoconiosis: predominant reticular HRCT pattern. *Insights Imaging*. 2021; 12(1): 33. doi: 10.1186/s13244-021-00966-y.
90. Fernández Álvarez R., Martínez González C. et al. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Silicosis. Recommendations of SEPAR / Arch Bronconeumol. 2015; 51(2): 86-93.
91. Satta G, Serra T, Meloni F et al. Pulmonary function and CT scan imaging at low-level occupational exposure to asbestos. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 17(1): 5017.
92. ILO. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Geneva: International Labour Office, 2011.
93. Takahashi M, Nitta N, Kishimoto T et al. Computed tomography findings of arc-welders' pneumoconiosis: Comparison with silicosis. *Eur J Radiol*. 2018; 107: 98-104.
94. Baur X. Asbestos-related disorders in Germany: background, politics, incidence, diagnostics and compensation. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(1): 143.
95. Satta G, Serra T, Meloni F et al. Pulmonary function and CT scan imaging at low-level occupational exposure to asbestos. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 17(1): 50. doi: 10.3390/ijerph17010050.
96. Harris EJA, Lim KP, Moodley Y et al. Low dose CT detected interstitial lung abnormalities in a population with low asbestos exposure. *Am J Ind Med*. 2021; 64(7): 567-575. doi: 10.1002/ajim.23251.
97. Kim Y, Myong JP, Lee JK et al. CT characteristics of pleural plaques related to occupational or environmental asbestos exposure from South Korean asbestos mines. *Korean J Radiol*. 2015; 16(5): 1142-52. doi: 10.3348/kjr.2015.16.5.1142.
98. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012; 379(9830): 2008-18. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60235-9.
99. Almqvist KS, Friedman LS, Rose CS et al. Progression of coal workers' pneumoconiosis absent further exposure. *Occup Environ Med*. 2020; 77(11): 748-751.
100. Wang D, Yang M, Liu Y et al. Association of silica dust exposure and cigarette smoking with mortality among mine and pottery workers in China. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(4): e202787.
101. Lai H, Liu Y, Zhou M et al. Combined effect of silica dust exposure and cigarette smoking on total and cause-specific mortality in iron miners: a cohort study. *Environ Health*. 2018; 17(1): 46.
102. Świątkowska B, Sobala W, Szubert Z. Progression of small, irregular opacities in chest radiographs of former asbestos workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012; 25(4): 481-491.
103. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014; 17(8): 1689-96. doi: 10.1017/S1368980013002115.
104. Faverio P, Bocchino M, Caminati A et al. Nutrition in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: critical issues analysis and future research directions. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1131. doi: 10.3390/nu12041131.

105. Zhao H, Xie Y, Wang J et al. Pulmonary rehabilitation can improve the functional capacity and quality of life for pneumoconiosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 6174936. doi: 10.1155/2020/6174936.
106. Grześk G, Woźniak-Wiśniewska A, Błażejowski J et al. The interactions of nintedanib and oral anticoagulants—molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 30; 22(1): 282. doi: 10.3390/ijms2201028
107. Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun; 222: 107798. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107798. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359599;
108. Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016 Feb 4; 17: 14. doi: 10.1186/s12931-016-0328-5.
109. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381(18): 1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
110. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P et al. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 411. doi: 10.1186/s12890-021-01783-1.
111. Khor YH, Renzoni EA, Visca D et al. Oxygen therapy in COPD and interstitial lung disease: navigating the knowns and unknowns. *ERJ Open Res.* 2019; 5(3): 00118-2019.
112. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – a consensus conference report. *Chest.* 1999; 116 (2): 521-534.
113. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801913.
114. Raghu G, Behr J, Brown KK et al. ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013; 158(9): 641-649. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
115. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(7): 620-628.
116. Han MK, Bach DS, Hagan PG et al. IPFnet investigators. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013; 143(6): 1699-1708.
117. Wang L, Jin YZ, Zhao QH et al. Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 3353-3360.
118. Faris RF, Flather M, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD003838.
119. Измеров Н.Ф. (ред.). Профессиональная патология: национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2011.
120. Hoy RF, Glass DC, Dimitriadis C et al. Identification of early-stage silicosis through health screening of stone benchtop industry workers in Victoria, Australia. *Occup Environ Med.* 2021; 78(4): 296-302. doi: 10.1136/oemed-2020-106897.
121. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: evidence from China. *Sci Total Environ.* 2020; 727: 138704. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138704.

Информация об авторах

Васильева Ольга Сергеевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 434-14-22; e-mail: ovasil@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (738) 279-01-65; e-mail: lashpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Стрижаков Леонид Александрович — д. м. н., профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины, руководитель Федерального центра профессиональной патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 365-45-03; e-mail: strizhakov76@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>)

Тюрин Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN: 6499-2398, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Котова Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (383) 279-01-90; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)