

## ГЛАВА 3. ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

В.А. Казанцев, А.В. Фомичев, Г.П. Орлова

### CHAPTER 3. TOXIC LUNG INJURY

Victor A. Kazantsev, Aleksey V. Fomichev, Galina P. Orlova

#### Экзогенный токсический альвеолит

Экзогенный токсический альвеолит (ЭТА) — это интерстициальное заболевание легких, развивающееся вследствие воздействия на паренхиму легких веществ, обладающих цитотоксическими свойствами. Впервые заболевание легких у работающих на производстве сплавов карбидов твердых металлов и кобальта было описано в Германии в 1940 г. [1]. В 1949 г. у работающих с флуоресцентными лампами (контакт с бериллием) был выявлен диссеминированный гранулематозный процесс в легких [2]. С развитием новых технологий в промышленности появились описания ЭТА от воздействия полиамидоамина акрамина-FWN, нейлонового флюка, оксида индия-олова и других веществ [3–6]. Так, в 1992 г. было зарегистрировано 6 смертельных случаев интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) у рабочих текстильного производства в Валенсии (Испания) [7]. В 1994 г. С. *Moysa et al.* описал облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией (ОБОП) — у 22 из 257 работников 2 текстильных предприятий [8]. Заболевание получило наименование «ардистил-синдром» по названию производств, где отмечались первые случаи заболевания, обусловленного изменением в 1991 г. состава краски с акрамина-FWR на акрамин-FWN [7, 8]. Первые случаи ИЗЛ у работников компаний, производящих флок, были описаны в 1990-х гг. в Канаде, а через 3–4 года — в США [9, 10].

Эпидемиологические данные о заболеваниях легких, развивавшихся под воздействием промышленных аэрозолей, как правило, сводятся к описанию отдельных случаев поражения легких при экспозиции аэрозолей твердых металлов (кобальта, никеля и др.), органических растворителей (ксилола, стирола, трихлорэтилена и др.) в отдельных группах рабочих. ЭТА был выявлен у 9,8% зубных техников [11], у 23 из 108 работающих в контакте с индием [12]. Продольные исследования определенных профессиональных когорт показали, что у 1,0–16,2% работников, контактирующих с бериллием и его соединениями, развивается сенсibilизация к бериллию, а у 0–11% — хронический бериллиоз [13, 14].

#### Этиология

К токсическим веществам производственной сферы относятся [3]:

- раздражающие газы (сероводород, хлор, аммиак, хлорпикрин и др.);
- металлы в виде паров, дымов, оксидов, солей (кадмий, пентоксид ванадия, вольфрам, марганец, бериллий, кобальт, никель, цинк, ртуть, цирконий, хлорид сурьмы, титан, алюминий и др.);
- органические растворители (алифатические углеводороды — бензин, нефть, минеральный спирт, керосин; ароматические углеводороды — бензол, толуол, ксилол, стирол; галогенизированные углеводороды — тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, метилхлорид, тетрачлорметан; кетоны — ацетон; альдегиды — формальдегиды, глютеральдегиды; гликоли — этиленгликоль; эфиры — этилацетат; другие — этиленоксид);
- гербициды (бордоская смесь, паракват, дикват и др.);
- инсектициды (бутокс, циперметрин, эстразол, фенотиозин);
- пластмассы (полиуретан, политетрафлюороэтан и др.).

Для развития заболевания важна не только длительность экспозиции, но и концентрация промышленного аэрозоля, которая должна значительно превышать предельно допустимые концентрации (ПДК).

#### Факторы риска

На развитие ЭТА влияют дисперсность и цитотоксичность вдыхаемых частиц, особенности иммунной и антиоксидантной систем организма. Характер воздействия экзогенных факторов на организм зависит от размера, формы, площади поверхности, заряда, химических свойств, растворимости, степени агрегации вдыхаемых частиц. Очень маленькие частицы (наночастицы < 0,1 мкм) могут проходить через альвеолы в кровотоки [15]. Чем меньше диаметр, тем больше их общая поверхность. Так, общая поверхность 1 мг вещества при диаметре частиц 10 мкм (1 012 частиц) составляет 270 м<sup>2</sup>, а при диаметре 10 нм (1 021 частица) — 270 000 м<sup>2</sup>, что обуславливает значительную поражающую активность наноча-

стиц. Кроме того, высокое отношение сторон (длины частицы к ее диаметру) у нанотрубок значительно повышает повреждающее действие частиц, приводя к незавершенному фагоцитозу и постоянной активации альвеолярных макрофагов [16].

Индивидуальные особенности антиоксидантной защиты имеют большое значение не только в развитии, но и в течении ЭТА. Так, при генетической недостаточности антиоксидантной системы повышается риск развития «кобальтового легкого», а кислородотерапия в этих случаях может спровоцировать молниеносное прогрессирование заболевания [17].

Было показано, что носительство аллеля HLA-DPB1 E69 выявляют у 92,9% работников, sensibilizированных к бериллию, и у 83,6% больных хроническим бериллиозом, по сравнению с контрольной группой (38,0%) [18]. Такой генный маркер, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  TNF- $\alpha$ -308\*2, ассоциируется с гиперчувствительностью к бериллию в реакции пролиферации лимфоцитов и выявляется как у больных бериллиозом, так и у здоровых рабочих [19]. В эксперименте *in vitro* было подтверждено, что молекулы HLA-DP-аллелей связывают кобальт, а присутствие HLA-DPGLu-beta69 ассоциируется с развитием заболеваний легких, вызванных воздействием кобальта [20]. С.М. Black *et al.* не исключают генетически обусловленной чувствительности к некоторым химическим веществам (винилхлориду), способствующей развитию склеродерматоидного синдрома с рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) [21].

### Патогенез

В исследованиях последних лет выявлены различные механизмы повреждающего действия этиологических факторов, оказываемого на легочную ткань. Триггером развития ЭТА может быть повреждение эндотелия сосудов легких, приводящее к нарушению микроциркуляции, интерстициальному отеку с некрозом альвеолярных клеток и последующему развитию интерстициального легочного фиброза (ИЛФ).

Нарушения иммунного статуса могут развиваться в результате как непосредственного воздействия токсических веществ на клетки иммунно-компетентной системы, так и опосредованно, за счет изменения антигенной структуры белков. Так, золото активирует лимфоциты супрессоры [22], бериллий – CD4<sup>+</sup> T-клетки 1-го типа с вовлечением интерферона (IFN)- $\gamma$ , интерлейкинов (IL)-2 и -6 и TNF- $\alpha$  [14]. Соединяясь с белками организма, [имические вещества и металлы (кадмий, цинк) могут изменять структуру белков, делая их антигенно чужеродными и запуская аутоиммунный механизм повреждения легочной ткани [17]. Металлы могут нарушать метаболические реакции, катализирующиеся металлоферментами. Кроме того, некоторые металлы (кадмий и свинец) и органические растворители непосредственно повреждают альвеолоциты II типа [17, 23, 24]. Ряд веществ оказывают прямое токсическое

действие (продукты распада тетрахлорэтилена – фосген, четыреххлористый углерод, соляная кислота) или раздражающее (ароматические углеводороды, этиленгликоль, метилизобутилметан, минеральные спирты, этиленоксид, тетрахлорэтилен, формальдегид) действие.

Одним из ведущих механизмов действия многих веществ является развитие оксидативного стресса. Так, кобальт [25], паракват [26, 27] и газообразный хлор [28] способны вырабатывать активные формы кислорода. Не менее важным является нарушение баланса между синтезом и распадом коллагена под воздействием золота [29].

### Патологическая анатомия

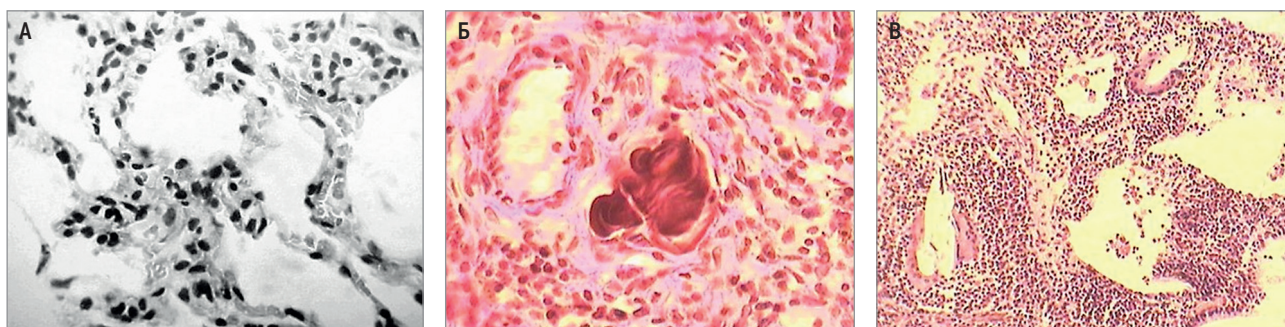
Морфологические признаки ЭТА неспецифичны и зависят от характера течения заболевания. В острых случаях может наблюдаться картина острой интерстициальной пневмонии (ОСИП), диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), отека легких, десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП), организуемой пневмонии (ОП), диффузного альвеолярного кровоизлияния (ДАК), лимфоидной интерстициальной пневмонии (ЛИП) и при воздействии металлов (кобальта) – гигантоклеточной интерстициальной пневмонии (ГИП).

Для подострой формы ЭТА характерна картина клеточной неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), клеточной ОП, ГИП, ЛИП. Выявляются гранулемы из гигантских клеток, очаговые скопления лимфоцитов, плазматических клеток. При хроническом течении формируется диффузный или очаговый фиброз. Характерны паттерны фиброзной НСИП, фиброзной ОП, обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Могут выявляться многоядерные клетки с чертами каннибализма (кобальт) [30], игольчатые кристаллические включения (спикулы) карбоната кальция [31], конхоидальные тельца (бериллий; рис. 1) причудливой формы [32], пенистые альвеолярные макрофаги (вольфрам) [22, 33, 34].

### Клиническая картина

В зависимости от агрессивности токсического агента, его концентрации, времени экспозиции и индивидуальной реакции организма ЭТА может протекать остро, подостро и хронически.

При **остром течении** симптомы ЭТА появляются в 1–2-е сутки после контакта с токсическими или раздражающими веществами. Наблюдаются симптомы раздражения слизистых оболочек: слезотечение, чихание, носовое кровотечение, ларингофарингит в виде болей в горле, осиплость, свистящее стридозное дыхание. Непродуктивный кашель, боли или чувство тяжести в грудной клетке могут свидетельствовать о развитии токсического бронхита. В легких выслушиваются сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация. Через 2–3 дня появляются одышка, чувство затрудненного вдоха. Токсический



**Рис. 1.** Экзогенный токсический альвеолит, хроническое течение: А – альвеолярные перегородки расширены, отечны, инфильтрированы преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами; серозная жидкость в просвете альвеол; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$ ; Б – конхоидальные тельца; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$ ; В – игольчатые включения, окруженные гигантскими клетками, выраженная лимфоцитарная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 180$  (из архива ведущего научного сотрудника лаборатории патоморфологии НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова И.В. Двораковской)

отек легких развивается через 4–8 ч после контакта с оксидами азота, фосгеном, хлором, кадмием, парами формальдегида в высокой концентрации, парами ксилола, стирола, трихлорэтилена, метилхлорида и тетрахлорэтилена. При аспирации растворителей (керосина, стеклоочистительных жидкостей, разбавленных метанолом алкогольных напитков) может развиваться респираторный дистресс-синдром.

Исходом острого ЭТА может быть синдром реактивной дисфункции дыхательных путей (СРДДП), облитерирующий бронхиолит (ОБ) или переход заболевания в хроническую форму. В легких случаях при своевременной и адекватной терапии может наступить выздоровление с полной обратной динамикой изменений в легких. Неадекватная лечебная тактика или поздно начатое лечение приводят к развитию фиброза легких, бронхиолита, бронхоэктазов, стойкой неспецифической гиперреактивности бронхов – СРДДП. В тяжелых случаях через 24–48 ч может наступить смерть больного.

Ингаляционную лихорадку от воздействия металлов, особенно оксида цинка (металлическая дымная лихорадка), высоких концентраций органических веществ (токсический синдром от органической пыли) или пластмасс (полимерная дымная лихорадка) следует относить к острой форме ЭТА. Предполагается, что металлические аэрозоли инициируют высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6 и -8), активацию нейтрофилов и образование кислородных радикалов. TNF- $\alpha$  также играет роль в патогенезе ингаляционной лихорадки. Клинические симптомы появляются через 4–6 ч после контакта и напоминают респираторную вирусную инфекцию: лихорадка, озноб, слабость. Кашель, тяжесть в груди и одышка могут быть слабо выраженными. После экспозиции оксидов металлов (при сварке гальванизированной стали) в ряде случаев появляется металлический привкус во рту, проходящий сам собой. При обследовании возможно выявление лейкоцитоза крови, нейтрофилиеза жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [35, 36]. В тяжелых случаях могут определяться инфильтративные затенения на рентгенограммах и компьютерных томограммах (КТ) органов грудной

клетки (ОГК), рестриктивный тип нарушений ФВД со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ), морфологические признаки альвеолярного повреждения, бронхиоло-альвеолита [35–37]. Через 12–48 ч, как правило, наступает спонтанная обратная динамика клинических проявлений. Особенностью ингаляционной лихорадки является развитие толерантности: заболевание развивается только в том случае, когда контакту предшествовали несколько суток без экспозиции и не развивается в дни после лихорадки, даже если контакт с вредным фактором продолжается [35–37]. При повторяющихся ингаляционных лихорадках может развиваться подострая или хроническая форма ЭТА.

**Подострое течение** ЭТА развивается через 1–4 нед. контакта с этиологическим фактором и проявляется инспираторной одышкой, усиливающейся при повторных контактах, преимущественно сухим кашлем, общей слабостью и повышенной утомляемостью, субфебрилитетом.

Начало **хронического** ЭТА может быть стертым при длительном контакте с токсическими веществами. В этих случаях одышка возникает исподволь и имеет тенденцию к прогрессированию. Наиболее характерными симптомами заболевания являются одышка (94%), сухой кашель (73%), затрудненность вдоха (37%), лихорадка (35%). Реже наблюдаются похудание (16%), боли в грудной клетке (8%), артралгии (8%) и кровохарканье (4%). У 1/2 больных выслушивается крепитация. На поздних стадиях заболевания отмечаются признаки дыхательной недостаточности (ДН): акроцианоз, изменение ногтевых фаланг по типу «баранных палочек» и «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»). На этой стадии клинические проявления ЭТА практически не отличаются от клиники ИЛФ [38].

При воздействии органических растворителей (хлорированных этиленов: трихлорэтилена, трихлорэтана, винилхлорида, ароматических углеводородов) на кожу, рестриктивные поражения легких могут сочетаться со склеродермическим синдромом. Заболевание проявляется рубцовыми изменениями

кожи, синдромом Рейно, артралгиями, миалгиями, склеродактилией, поражением пищевода [18].

Основными осложнениями ЭТА при его хроническом течении являются прогрессирующая ДН, развитие легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца.

### Классификация

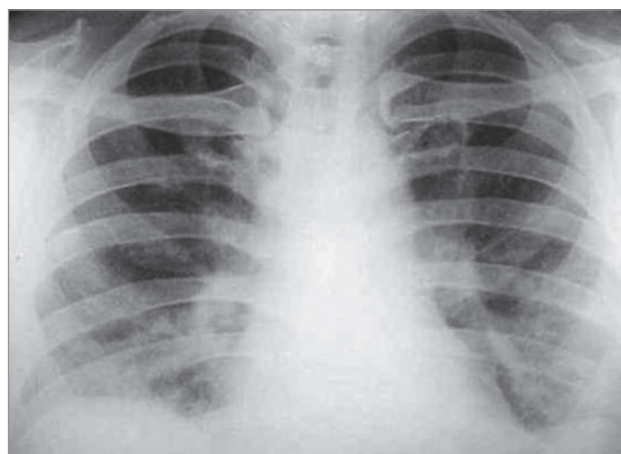
В Перечень профессиональных заболеваний (утв. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 27.04.2012 №417н) токсический альвеолит включен как самостоятельная нозологическая форма, вызываемая воздействием только меди, олова, бериллия и фтора. При этом такие формы острого ЭТА, как литейная лихорадка и токсический отек легких, выделены в особые нозологические формы, что затрудняет регистрацию случаев профессионального острого ЭТА. Кроме того, вместо термина «экзогенный токсический альвеолит» используются наименования «токсическая пневмония» и «пневмосклероз», что не отражает сути патологического процесса, приводит к позднему назначению адекватной терапии и значительно ухудшает прогноз.

### Диагностика

Для установления диагноза ЭТА ведущее значение имеют профессиональный анамнез и уточнение факта возникновения заболевания после контакта с токсическими веществами. Клинический анализ крови неспецифичен и может указывать только на остоту процесса (увеличение СОЭ и лейкоцитоз при отсутствии палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы). Биохимические показатели (гипоальбуминемия, гиперальфа-2- и гаммаглобулинемия и др.) диагностически неинформативны и зависят от остроты патологического процесса. Специфическая диагностика бериллиоза включает кожную пробу Куртиса (накожная аппликация 0,5–1%-ного раствора хлорида бериллия). Проба считается положительной в случае появления эритемы. Для выявления сенсibilизации применяются реакция пассивной геммагглютинации (РПГА), реакция специфической агломерации лейкоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов, реакция пролиферации лимфоцитов, измеряемая по включению меченого тритием тимидина в ДНК делящихся клеток. Последние две реакции можно проводить с лимфоцитами жидкости БАЛ [39, 40]. Для ранней и дифференциальной диагностики ЭТА определенное значение придается выявлению в крови повышенного уровня сывороточных маркеров ИЛФ: гликопротеина *Krebs von den Lungen-6 mucin* (KL-6) и альвеоломуцина, белков сурфактанта А (SP-A) и D (SP-D) [41, 42].

Рентгенологическая картина при ЭТА зависит от стадии заболевания. В начальной фазе выявляются признаки отека интерстициальной ткани легких и распространенные мелкоочаговые затенения, изменения по типу «матового стекла». При прогресси-

ровании процесса формируются 2-сторонние изменения легочного рисунка по типу интерстициального фиброза, преимущественно в нижних отделах легких (рис. 2).



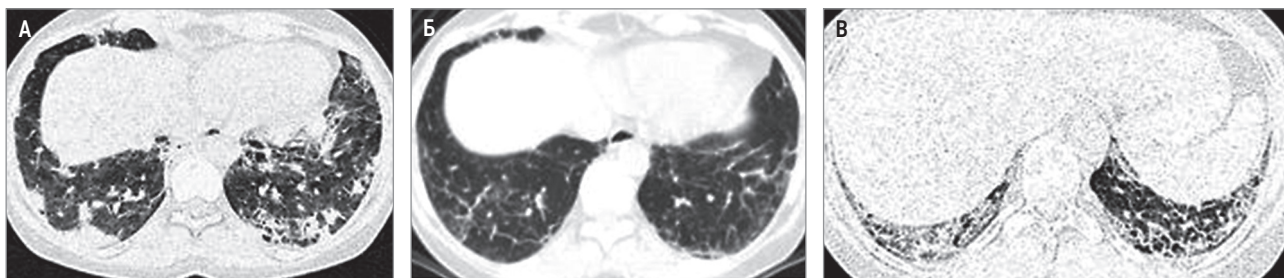
**Рис. 2.** Обзорная рентгенограмма в передней проекции пациента с экзогенным токсическим альвеолитом; равномерное снижение прозрачности легочной ткани за счет интерстициального компонента в виде сетчатости, множественные мелкоочаговые затенения с преимущественной локализацией над диафрагмой; уменьшение объема нижних долей, небольшое расширение корней легких, но без увеличения лимфатических узлов, высокое стояние куполов диафрагмы на уровне 9-го ребра (из архива Г.П. Орловой)

В далеко зашедших случаях определяется мелко- и крупноочаговая деформация легочного рисунка. Отсутствие каких-либо изменений на рентгенограммах не исключает ЭТА [17, 43]. Уточнить диагноз помогает компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) ОГК, выявляющая картины НСИП и ОП, на поздних стадиях – паттерн ОИП (рис. 3).

Но даже КТВР не всегда выявляет изменения в легких. Так, в 25% случаев гистологически подтвержденного хронического бериллиоза легких ВРКТ была нормальной [39, 44, 45]. Рентгенологические изменения в легких при ингаляционных лихорадках могут отсутствовать или проявляться в виде летучих инфильтратов [35, 37]. При бериллиозе у 23–59% больных может выявляться умеренно выраженная 2-сторонняя лимфаденопатия [46, 47].

У 1/2 больных ЭТА присутствует рестриктивный тип нарушений механики дыхания.  $DL_{CO}$  снижается рано и может быть первым проявлением заболевания. Так, при бериллиозе ее снижение может наблюдаться за несколько лет до появления рентгенологических изменений [39]. В ряде случаев у больных ЭТА может выявляться обструктивный синдром, обусловленный развитием ОБ, КТ-признаки которого определяют у 4,4% больных [40]. Рестриктивный синдром при ингаляционных лихорадках выражен относительно слабо или отсутствует [35, 37].

При исследовании жидкости БАЛ выявляют как нейтрофилез, так и лимфоцитоз. При ингаляционных лихорадках увеличивается число нейтрофилов и цитокинов [35]. При воздействии цинка, магния,



**Рис. 3.** Динамика КТ-паттерна при экзогенном токсическом альвеолите, вызванном азидом натрия: А – ОП, КТ от 13.04.2017; Б – НСИП, КТ от 07.08.2017; В – ОИП, КТ от 02.09.2018 (из архива Г.П. Орловой)

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОП – организуемая пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

кадмия, никеля и ванадия и при прогрессировании пневмофиброза определяется нейтрофилез. Для бериллиоза характерны лимфоцитоз и значительное повышение отношения CD4/CD8-клеток [39]. При ЭТА, обусловленном аэрозолями твердых металлов («кобальтовое легкое»), в жидкости БАЛ повышается число всех видов клеток – альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, даже выявляются тучные клетки. Причудливые макрофаги могут указывать на экспозицию вольфрама, а причудливые гигантские многоядерные клетки с признаками каннибализма («клетка в клетке») – на контакт с кобальтом [49].

Чрезбронхиальная щипцевая и криобиопсия, видеоторакоскопическая или открытая биопсия легких проводятся в сложных диагностических случаях для гистологической верификации диагноза.

#### Диагностические критерии

Основными критериями являются:

- начало или ухудшение заболевания через несколько часов после контакта с токсическими веществами при характерных для ЭТА клинических проявлениях;
- подтверждение контакта с токсическим веществом – анамнез, санитарно-гигиеническое исследование воздуха рабочей зоны;
- характерные изменения на рентгенограммах и КТВР ОГК;
- лимфоцитоз и/или нейтрофилез жидкости БАЛ (выявление измененных альвеолярных макрофагов);
- характерные морфологические изменения;
- появление клинических и функциональных признаков и лабораторных изменений после повторных контактов с предполагаемым фактором (анамнез);
- высокое содержание токсических веществ (металлов) в биологических средах;
- положительные пробы на гиперчувствительность к металлам (кожные, серологические, жидкость БАЛ);
- выявление в крови повышенного уровня сывороточного гликопротеина KL-6, альвеоломуцина, SP-A и SP-D.

Дополнительными критериями являются наличие крепитации, рестриктивный тип нарушений ФВД, снижение  $DL_{CO}$ , ЛГ, артериальная гипоксемия в покое или при нагрузке.

#### Дифференциальная диагностика

ЭТА следует дифференцировать с пневмонией (2-сторонней пневмонией), идиопатическим легочным фиброзом, идиопатическими интерстициальными пневмониями, экзогенным аллергическим альвеолитом, диссеминированным туберкулезом легких, канцероматозом, поражением легких при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ревматоидным артритом, склеродермией), лекарственно-индуцированными поражениями легких.

В первую очередь, необходимо уточнить наличие контакта с внешним фактором. Следует учитывать, что ЭТА развивается при первом контакте с высокими концентрациями токсических веществ и поражаются сразу несколько лиц, находившихся в зоне повышенного содержания вредных факторов. При ЭАА заболевает, как правило, один человек, ранее контактировавший с этим веществом, и концентрация этиологического фактора может быть небольшой, т. е. не превышать ПДК.

#### Лечение

При подозрении на ЭТА прежде всего необходимо немедленно устранить предполагаемый этиологический фактор. Базисной терапией являются глюкокортикостероиды (ГКС) в начальной дозе 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела в пересчете на преднизолон с последующим снижением дозы в зависимости от скорости обратной динамики заболевания. Часто необходимо пожизненное лечение ГКС с постепенным снижением дозы каждые 2–3 года [13]. При переходе на поддерживающую дозу ГКС (10–15 мг в сутки в пересчете на преднизолон), таблетированные препараты можно постепенно заменить на ингаляционные (небулайзерная терапия будесонидом до 1 000 мкг в сутки) или дозированные ингаляционные ГКС в общепринятых дозах.

В случае выраженных побочных эффектов ГКС при хроническом бериллиозе следует рассмотреть

возможность назначения иммуносупрессивных и цитостатических препаратов (метотрексата, азатиоприна, циклофосамида, микофенолата мофетила и инфликсимаба) [13]. При острой, подострой формах и обострении хронического ЭТА применяют экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, иммунофармакотерапию с преднизолоном, реже — гемосорбцию). Повторные курсы лечения рекомендуются проводить через 0,5–1 год. Учитывая роль оксидативного стресса в поражении легочной ткани, назначается антиоксидантная терапия: ацетилцистеин (Флуимуцил®) в начальной дозе 1 200 мг в течение 3 мес. с последующим снижением дозы до 600 мг в сутки в течение 3–6 мес., этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол форте®) в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 2–3 мес. С осторожностью следует назначать кислородотерапию в случаях ЭТА от воздействия кобальта или параоквата, поскольку высокие концентрации кислорода усиливают токсическое действие этих веществ [26].

Прогрессирование фиброзирующего процесса, укладываемое в критерии прогрессирующего фиброзного фенотипа (или «прогрессирующего легочного фиброза»), является показанием для назначения антифибротического препарата — нинтеданиба [50, 51]. О прогрессирующем фиброзном фенотипе можно судить, если в течение 1 года наблюдения присутствуют как минимум 2 из следующих 3 критериев:

- 1) ухудшение респираторных симптомов;
- 2) функциональные критерии (любой из следующих):
  - абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких > 5%;
  - абсолютное снижение DL<sub>CO</sub> (с поправкой на гемоглобин) > 10%;
- 3) лучевые критерии (один или несколько из следующих):
  - увеличение протяженности или выраженности тракционных бронхоэктазов;
  - появление новых затенений по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
  - появление новых нежных ретикуляций;
  - увеличение распространенности или интенсивности ретикулярных изменений;
  - увеличение или появление новых «сот»;
  - уменьшение объема легочных долей.

Исходами ЭТА могут быть пневмофиброз, СРДП, ОБОП.

### Терапевтический прогноз

На прогноз ЭТА влияют сроки установления диагноза и устранения этиологического фактора. Характер картины КТВР и ее динамика в процессе лечения помогает уточнить прогноз заболевания. Своевременная и адекватная терапия может привести к выздоровлению — полному или частичному (сохраняется снижение DL<sub>CO</sub>). Лечебные мероприятия на поздних стадиях заболевания малоэффективны и прогноз, как правило, неблагоприятный.

### Профилактика

Ведущими методами первичной профилактики ЭТА, возникающего в производственных условиях, являются инженерно-технические мероприятия, направленные на снижение уровня запыленности, нормализацию микроклиматических условий на рабочих местах, внедрение очистных сооружений в рамках общегосударственной программы. Обязательно использование эффективных индивидуальных средств защиты: респираторов, противогазов, а при ряде работ — масок с принудительной подачей воздуха.

Медицинские мероприятия включают, прежде всего, качественное проведение предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров, формирование групп риска развития профессионального ЭТА и проведение мероприятий по профилактике заболевания в зависимости от группы риска. Повторные курсы антиоксидантной терапии у лиц, имеющих длительный контакт с вредными факторами, позволяют снизить риск развития ЭТА.

### Поражение легких отравляющими веществами

Отравляющие вещества (ОВ) являются мощным боевым средством поражения. Они способны как заражать воздух в очаге поражения, так и, перемещаясь по направлению ветра, оказывать воздействие на больших пространствах. Они могут на длительное время (часы, сутки) заражать местность, боевую технику и атмосферу, сохраняя при этом свои токсические свойства. Проникая в организм различными путями, ОВ представляют опасность при вдыхании их с воздухом, при попадании на кожу и при употреблении в пищу зараженных продуктов питания и воды. Поэтому защита от действия ОВ довольно сложна. В боевой обстановке для этого требуются специальные средства защиты органов дыхания и кожных покровов. Следует также учесть, что отравляющие вещества способны оказывать на войска и морально-психологическое воздействие, что неизбежно приведет к значительному снижению их боеспособности. Выделяют отравляющие и высокотоксичные вещества нейротоксического (в т. ч. фосфорорганические отравляющие вещества, ОВ психотомиметического действия, диэтиламид лизергиновой кислоты), обшеядовитого (синильная кислота и ее соединения), кожно-нарывного, или цитотоксического (иприты, люизит), пульмонотоксического (фосген, дифосген) и раздражающего действия.

В боевых условиях наиболее распространенным является ингаляционный путь, при котором ОВ в виде газов, паров или аэрозолей поступают в организм через легкие. Огромная поверхность альвеол (80–90 м<sup>2</sup>), разветвленная капиллярная сеть с непрерывным током крови и высокая проницаемость альвеоларно-капиллярной мембраны обеспечивают быстрое всасывание ОВ в кровь. Скорость поступления будет определяться величиной легочной вентиляции,

концентрацией ОВ во вдыхаемом воздухе, коэффициентом распределения ОВ между альвеолярным воздухом и кровью, а также величиной минутного объема сердца.

Не менее важным является поступление яда в организм через кожу. Таким путем поступают в организм липофильные вещества (иприты, люизит, зарин, ви-газы). Скорость поступления их в кровь будет относительно замедляться кожным барьером. На участках кожи с истонченным эпидермисом, а также богатых потовыми и сальными железами отравляющие вещества всасываются быстрее. Гиперемия и увлажнение кожи также способствуют более легкому проникновению ОВ в кровь.

Значительно быстрее ОВ проникают через слизистые оболочки. В боевой обстановке имеет значение всасывание ОВ через конъюнктиву, а при поступлении яда внутрь — через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Большую опасность представляет попадание ОВ в рану: вследствие быстрого всасывания в кровь симптомы поражения наступают быстрее, чем при любых других путях проникновения в организм.

Местное действие обнаруживается на месте поступления ОВ и проявляется либо признаками воспаления (при действии ипритов, люизита, фосгена), либо рефлекторными реакциями. Так, при вдыхании раздражающих ОВ возможен ларингоспазм, при ингаляции хлора или люизита — рефлекторная остановка дыхания и сердечной деятельности, при попадании люизита в желудок наступают пилороспазм и рвота.

Общее (резорбтивное) действие ОВ характеризуется распределением между кровью и тканями всосавшегося яда и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (первичные биохимические реакции).

Особенностями оказания медицинской помощи при поражениях ОВ являются: одномоментность возникновения большого количества санитарных потерь терапевтического профиля; необходимость экстренной медицинской помощи большому числу пораженных в краткие сроки; преобладание тяжелых форм поражений; опасность пораженных для окружающих; оказание медицинской помощи в средствах защиты. Все это следует учитывать при организации и проведении лечебно-эвакуационных мероприятий.

### **Поражение легких фосфорорганическими отравляющими веществами**

В настоящее время рассматривают три основных фосфорорганических отравляющих вещества (ФОВ): зарин, зоман и вещества Vx (V-газы). Поражения этими токсикантами также могут возникнуть в результате проведения террористических актов и диверсий. Все ФОВ чрезвычайно токсичны и способны на длительное время заражать местность (от 4–6 ч у зарина до 120 ч у Vx). Вызывают поражения при поступлении в организм любым путем. Вещества Vx

особенно опасны при аппликации на кожу. Средние смертельные токсические дозы для зарина, зомана и Vx при ингаляции и кожной аппликации равны соответственно: 0,1 мг · мин/л и 24 мг/кг; 0,03 мг · мин/л и 2 мг/кг; 0,01 мг · мин/л и 0,04 мг/кг [52].

### **Патогенез**

Основным механизмом токсического действия ФОВ является угнетение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в холинергических синапсах. В результате ингибирования ХЭ в синапсах накапливается ацетилхолин. ФОВ имеют высокое химическое сродство к АХЭ, при этом взаимодействие фермента с ФОВ происходит в 2 этапа: обратимый и необратимый. На 1-м этапе пятивалентный фосфор ФОВ взаимодействует с кислородом гидроксильной группы аминокислоты серина активного центра ХЭ, т. е. происходит фосфорилирование фермента. Продолжительность обратимого периода, в зависимости от вида ФОВ, составляет от 10 мин до нескольких часов. Химическая связь в этот период непрочная, и с помощью медикаментозных средств (реактиваторов ХЭ) возможно восстановить активность фермента. На 2-м этапе химического взаимодействия между фосфором и кислородом гидроксильной группы серина устанавливается прочная ковалентная связь, и фермент ХЭ не может выполнять свою функцию — гидролиз АХЭ. Это явление носит название «старение холинэстеразы». В процессе «старения холинэстеразы» происходят конформационные изменения молекулы фермента, исключаяющие как спонтанную, так и индуцированную реактивацию фермента. Избыток ацетилхолина действует на М- и Н-холинорецепторы на центральном и периферическом уровнях, вызывая соответствующие эффекты.

В больших дозах ФОВ оказывают прямое действие непосредственно на холинорецепторы, фосфорилируя активные участки и вызывая блокаду нервного импульса — холинергическое неантихолинэстеразное действие. Примером является блокада Н-холинорецепторов поперечнополосатой дыхательной мускулатуры, в результате чего развивается периферический паралич дыхания. Кроме того, при интоксикации ФОВ наблюдаются нехолинергическое (нарушение межмедиаторного баланса, приводящее к нарушениям в нехолинергических медиаторных системах мозга, опосредованное мембранотоксическое действие, иммуносупрессивное действие) и холисенсibiliзирующее действие токсиканта.

Воздействие ФОВ приводит также к изменениям в нехолинергических нейромедиаторных системах, что сопровождается нарушениями содержания в мозге норадреналина, дофамина, серотонина, нейромедиаторных аминокислот, ГАМК, нейропептидов. Кроме того, ФОВ изменяют активность ряда ферментов: трипсина, тромбина, липазы, альдолазы, нейротоксической эстеразы, АТФ-азы и др.

Непрямое мембранотоксическое действие антихолинэстеразных ядов обусловлено активацией перекисного окисления липидов мембран.

Отравления ФОВ нередко сопровождаются инфекционными осложнениями (пневмониями, ангинами, острыми респираторными заболеваниями, бронхитами и др.), что свидетельствует о выраженном угнетении иммунитета.

#### Клиническая картина

Клиническая картина отравления характеризуется периферическими и центральными эффектами:

- периферическими мускариноподобными (бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, саливация, усиление моторной и секреторной функции ЖКТ, миоз, спазм аккомодации, усиление потоотделения);
- периферическими никотиноподобными (мышечные подергивания, параличи — в подостром периоде [развитие нервно-мышечного блока]);
- центральными никотиноподобными эффектами (судорожный синдром, гипокинезия и каталепсия, тремор [возбуждение Н-холинергических структур лимбической системы мозга], нарушения сознания [психоз — при средней степени тяжести, кома — при тяжелых отравлениях]).

Клиническая картина острого отравления ФОВ отличается большим разнообразием и зависит от количества яда, поступившего в организм, агрегатного состояния вещества, времени и пути поступления. Наряду с общим резорбтивным действием, могут отмечаться симптомы отравления, связанные с местным влиянием ФОВ.

В развитии отравления ФОВ выделяют 3 стадии:

- 1) острый холинергический синдром (до 24 ч после отравления);
- 2) промежуточный синдром (развивается через 24–96 ч после отравления);
- 3) отсроченные проявления, преимущественно отсроченные органофосфатиндуцированные нейрорпатии (развиваются через 14–30 суток).

В зависимости от тяжести выделяют поражения легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой степени.

#### Поражения легкой степени тяжести

Время появления симптомов поражения (скрытый период) — 30–60 мин. Основными симптомами отравления являются: беспокойство, страх, тревога, бессонница, головные боли, боль в глазницах, ухудшение зрения («сетка», «туман» перед глазами, пелена, круги), затруднения дыхания, стеснение и боли в груди, боли в животе тошнота.

Объективные признаки:

- резкое сужение зрачков (миоз), отсутствие их реакции на свет;
- влажность кожных покровов;
- слюноотечение;
- фибрилляция отдельных групп мышц;
- тахипноэ;

- тахикардия, артериальная гипертензия;
- эмоциональная лабильность.

В зависимости от преобладающего синдрома принято выделять различные клинические формы: миотическую (преобладание нарушений зрения), диспноэтическую (преобладают расстройства дыхания), невротическую (преобладают расстройства функций ЦНС), желудочно-кишечную и кардиальную (с преобладанием расстройств ЖКТ и сердца соответственно).

Активность бутирилхолинэстеразы (БтХЭ) в плазме крови и АХЭ в эритроцитах может не изменяться или снижаться до 50–70% от нормы [52].

Клинические проявления при острой интоксикации легкой степени сохраняются в течение 3–5 суток (реже — при сочетании с аффективными расстройствами до 7–10 суток). Однако восстановление зрачковых реакций, показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и активности АХЭ может длиться до 1–2 мес. [52].

#### Поражения средней степени тяжести

Время появления симптомов поражения: минуты — десятки минут.

Наряду с симптомами, характерными для отравлений легкой степени тяжести, появляется выраженный бронхоспазм, могут возникать приступы удушья, сопровождающиеся беспокойством, страхом, сердцебиением, повышением артериального давления (АД), потливостью, усилением перистальтики кишечника. Чаще они наблюдаются ночью и на фоне физической нагрузки.

В зависимости от ведущего синдрома, принято выделять клинические формы: бронхоспастическую (преобладание обструктивного синдрома и ОДН) и психоневротическую (преобладают расстройства функций центральной нервной системы).

Объективно:

- синюшный цвет лица, проявления гипергидроза;
- кашель с отделением вязкой слизистой мокроты, умеренная бронхорея;
- выраженная одышка;
- проявления бронхоспастического синдрома: рассеянные сухие и влажные хрипы над легочными полями; затруднение и удлинение выдоха, признаки эмфиземы легких;
- при психоневротических расстройствах сознания на первый план выступают психосенсорные расстройства — беспокойство, страх, возбуждение, дезориентация, галлюцинации, депрессия, нередко достигающие уровня острого психоза и протекающие по делириозному или делириозно-аментивному типу.

Активность БтХЭ в плазме и АХЭ в эритроцитах снижается до уровня 20–30% от нормы [52].

Выздоровление при отсутствии осложнений наступает через 2–3 нед. Возможные осложнения — пневмония, астеническое состояние, миокардиодистрофия, психотические расстройства и др.



### Поражения тяжелой и крайне тяжелой степени

Время появления симптомов отравления — минуты. Наблюдается стремительное течение интоксикации.

Кроме перечисленных выше симптомов характерным признаком являются судороги, которым присуще приступообразное течение с потерей сознания. Общая продолжительность пароксизмов гиперкинезов — до нескольких часов.

Объективно:

- расстройства сознания, вплоть до комы, в особенности, на фоне приступа судорог;
- синюшный оттенок кожных покровов (часто пораженные покрыты холодным липким потом);
- точечные зрачки (выраженный миоз), резкая боль в глазницах, нарушение зрения;
- обильное выделение слизи и слюны изо рта и носа;
- клонические и клонико-тонические судороги;
- тахипноэ, резкое нарушение дыхания, нерегулярное шумное дыхание («свистящее»), множественные хрипы в легких, при отравлениях крайне тяжелой степени — прекращение дыхания (центральный паралич дыхания);
- брадикардия (реже тахикардия с последующей брадикардией), нерегулярный пульс, глухие тоны сердца, лабильное АД, при отравлениях крайне тяжелой степени возможна остановка сердечной деятельности.

На фоне антидотной терапии наблюдается волнообразное течение интоксикации: ослабление бронхореи, бронхоспазма, судорог, просветление сознания могут сменяться их последующим (повторным) усилением. Затяжное течение интоксикации с многочисленными рецидивами холинопозитивной симптоматики особенно характерно для поражения зоманом. Симптомы поражения ЦНС и судороги могут стать основными проявлениями интоксикации, тогда как признаки усиления бронхиальной секреции и бронхоспазма, гипергидроз, кишечные расстройства и другие периферические симптомы более характерны для поражения заринном и Vx. Остаточная активность БтХЭ в плазме крови и АХЭ в эритроцитах снижается до  $\leq 20\%$ .

Выздоровление при отсутствии осложнений наступает через 1,5–2 мес., необходима длительная реабилитация. Возможные осложнения — пневмония, полиневриты, парезы и параличи, затяжное астеническое состояние, неврозы, психозы и др.

### Промежуточный синдром

Промежуточный синдром (ПС), или синдром генерализованной токсической миопатии, развивается в среднем у 10–20% пораженных ФОВ, однако при тяжелых отравлениях частота его появления может превышать 60% [52]. Точная этиология в настоящее время до конца не установлена. В качестве ведущего фактора риска рассматривается несвоевременное и неадекватное применение реактиваторов ХЭ.

К другим факторам риска относятся тяжелое течение отравления, длительное угнетение ХЭ плазмы крови и эритроцитов, повышение концентрации креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в плазме крови, замедленный метаболизм ФОВ и нарушение функций внутренних органов (прежде всего печени и почек).

При ПС в первые 24 ч после острого отравления развивается слабость (вплоть до полного паралича) мышц глазного яблока, сгибателей шеи, мышц верхних конечностей, мимической мускулатуры. Наиболее опасным проявлением ПС является развитие слабости или паралича дыхательной мускулатуры (периферический паралич дыхания) и, как следствие, ДН. Также ДН может развиваться на фоне купированного острого холинергического синдрома, после восстановления самостоятельного дыхания. Возможно возникновение повторных эпизодов ДН через несколько суток после острого отравления на фоне удовлетворительного состояния пораженного.

Продолжительность ПС — до 5–18 суток. При легком течении (слабость мышц глазного яблока и мимической мускулатуры) ПС длится 2–7 суток, при тяжелом течении (паралич дыхательной мускулатуры и мышц верхних конечностей) — до 30 суток.

### Отсроченные органофосфатиндуцированные нейропатии

Сенсорно-моторные дистальные нейропатии обычно появляются после тяжелых отравлений ФОВ и развиваются в среднем через 14–30 суток после острой интоксикации. Отсроченные органофосфатиндуцированные нейропатии (ООНп) могут развиваться на фоне проведения своевременной терапии холинолитиками и реактиваторами ХЭ. Вероятность их развития нарастает при более тяжелых отравлениях.

В зависимости от пути проникновения ФОВ в организм отмечаются особенности клинической картины поражения. Клиника ингаляционного поражения развивается быстро, скрытый период практически отсутствует. При поступлении яда через кожные покровы в месте попадания ОВ наблюдаются фибриллярные мышечные подергивания. Симптомы отравления при этом пути поступления возникают после скрытого периода от нескольких минут до нескольких часов. Миоз даже при тяжелых поражениях может отсутствовать или развиваться поздно, судороги выражены слабее, чем при других путях поступления. Доминируют симптомы угнетения ЦНС. При попадании ФОВ в желудок возникают резкие боли в животе, тошнота, рвота, понос. При отравлениях средней и тяжелой степени появляются общие симптомы отравления. При попадании ФОВ на раневую поверхность возникают мышечные подергивания в области раны. Симптомы отравления развиваются быстро, поражение протекает тяжело.

**Лечение**

**Первая помощь.** В очаге заражения — надевание табельных средств индивидуальной защиты (противогаз, портативный дыхательный аппарат), эвакуация из зоны заражения, обработка с помощью индивидуального противохимического пакета-11 открытых участков кожи и прилегающего к ним обмундирования. Кроме жидкости противохимического пакета для удаления ФОВ с кожных покровов могут использоваться слабые растворы щелочи, например 5%-ный раствор соды, 10–15%-ный раствор аммиака, обильное количество воды с мылом. Необходимо ввести внутримышечно 1 мл пеликсима из шприц-тюбика с красным колпачком. При попадании ФОВ в глаза следует немедленно промывать их водой, при попадании в желудок зараженной воды или пищи необходимо тут же вызвать рвоту и принять все меры к срочному промыванию желудка.

**Доврачебная помощь.** В дополнение к мероприятиям первой помощи при резких нарушениях или остановке сердца и/или дыхания — установка воздуховода, дыхание с помощью табельной аппаратуры, непрямой массаж сердца. Эвакуация на следующий этап оказания медицинской помощи.

**Первая врачебная помощь.** Полная санитарная обработка со сменой обмундирования. При попадании ОВ с водой или пищей внутрь показано зондовое промывание большим количеством воды (до 15–20 л через каждые 3–4 ч в 1-е сутки) с последующим введением энтеросорбента — 30–50 г активированного угля. Выполняют внутримышечное (при легкой степени) или внутривенное (при средней и тяжелой степени) введение 3–5 мл 0,1%-ного раствора атропина с интервалами 20–30 мин до появления признаков перееатропинизации (тахикардия, сухость и гиперемия кожи, расширение зрачков, снижение перистальтики) и внутримышечное или внутривенное — 1–2 мл 15%-ного раствора карбоксима.

При острой ДН необходимо освободить полости рта и носа от слизи и рвотных масс, рекомендована ингаляция кислорода, при необходимости — искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

При возбуждении, судорогах — внутримышечно 2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепама, при необходимости — повторно. При артериальной гипотензии (АД < 90/60 мм рт. ст.) вводят 0,5–1,0 мл 1%-ного раствора мезатона или 120 мг преднизолона. При невозможности скорейшей эвакуации на этап специализированной медицинской помощи пораженные направляются в ближайшие формирования этапа квалифицированной медицинской помощи.

**Квалифицированная терапевтическая помощь** состоит из неотложных и отсроченных мероприятий.

*Неотложные мероприятия* включают:

- проведение полной санитарной обработки со сменой обмундирования (если не проводилось ранее);
- продолжение применения атропина сульфата — 0,1%-ный раствор по 1–3 мл внутримышечно или

внутривенно при поддержке явлений легкой перееатропинизации в течение 3–5 суток; на курс — от 8 до 50 мл атропина и более в зависимости от степени тяжести поражения и длительности нахождения на этапе помощи;

- продолжение введения реактиваторов ХЭ в ранее указанных дозировках в зависимости от степени тяжести поражения до истечения 2 суток;
  - при возникновении судорог или их рецидивах — введение внутримышечно или внутривенно противосудорожных средств (2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепама, 10–20 мл 20%-ного раствора оксибутирата натрия, 15–20 мл 1%-ного раствора тиопентала натрия; миорелаксанты деполаризующего действия противопоказаны!);
  - при выраженной дыхательной недостаточности — санация ротоглотки, проведение оксигенотерапии;
  - при угнетении дыхания — интубация трахеи, санация трахеобронхиального дерева, ИВЛ ручным или аппаратным методом;
  - при делириозных проявлениях — применение диазепама, хлорпромазина;
  - при бронхоспазме — введение бронходилататоров (10 мл 2,4%-ного раствора аминофиллина внутривенно), ингаляционно — комбинированные препараты фенотерол и ипратропия бромид, салбутамол, подкожное введение 1–2 мл 5%-ного раствора эфедрина гидрохлорида;
  - при сердечной недостаточности — введение сердечных гликозидов 1,0 мл 0,025%-ного дигоксина (вводятся осторожно, медленно, после устранения гипокалиемии!);
  - при артериальной гипотонии — 1,0 мл 1%-ного раствора фенилэфрина (мезатона) внутримышечно повторно;
  - при угрозе отека мозга — проведение дегидратационной терапии (введение салуретиков).
- Отсроченные мероприятия* включают:
- назначение десенсибилизирующих средств (ГКС, димедрола, пипольфена);
  - продолжение дезинтоксикационной и симптоматической терапии;
  - профилактическое введение антибиотиков (при тяжелой степени).

После оказания помощи основная часть легкопораженных остается на этапе квалифицированной медицинской помощи. Легкопораженные с невротической формой, со стойкими функциональными нарушениями после оказания помощи эвакуируются в военный полевой госпиталь для легкораненых. Пораженные средней степени тяжести эвакуируются в военный полевой терапевтический госпиталь (ВПТГ). Тяжелопораженные, как правило, в течение 1–2 суток нетранспортабельны, в последующем также эвакуируются в госпиталь. В дальнейшем все лица, перенесшие поражение ФОВ, подлежат обследованию в специализированном стационаре и освидетельствованию военно-врачебной комиссии.

**Специализированная медицинская помощь.** Полная санитарная обработка со сменой обмундирования (если не проводилось ранее). Антидотная терапия заключается в поддерживающей атропинизации и введении реактиваторов ХЭ. Атропин вводится в течение 3–7 суток и более в уменьшающихся дозах (при тяжелых отравлениях курсовые дозы 0,1%-ного раствора атропина могут достигать 100–150 мл и более). Карбоксим вводится внутримышечно по 2 мл 15%-ного раствора 3–4 раза в сутки (900–1 200 мг) в течение первых 2–3 суток.

При выраженном делирии и судорожном синдроме применяют внутривенно 40–60 мл 20%-ного раствора оксибутирата натрия, 2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепамы, 20–30 мл 2%-ного раствора тиопентала натрия и др. Миорелаксанты депполяризирующего действия противопоказаны! Удаление всосавшегося яда заключается во внутривенном введении растворов с последующим форсированием диуреза. При выраженных нарушениях дыхания показана ИВЛ. При этом следует подчеркнуть, что восстановление самостоятельного дыхания происходит постепенно в течение нескольких дней. Немаловажным обстоятельством является необходимость постоянной санации трахеобронхиального дерева.

При значительных нарушениях сердечного ритма дополнительно используют противоаритмические средства, также могут быть применены электрокардиостимуляция и дефибрилляция. Электростимуляция показана в случаях полной поперечной блокады при не поддающейся консервативному лечению выраженной брадикардии или асистолии. Для профилактики инфекционных осложнений вводятся антибиотики широкого спектра действия. При развитии экзотоксического шока внутривенно вводят полиионный раствор декстрозы с инсулином, плазмазаменители, одноклеточную плазму, гепарин (под контролем времени свертывания крови), ГКС, симпатомиметики (добутамин, дофамин, норадреналин) в расчетных дозировках.

В целях купирования оксидативного стресса показано раннее назначение антиоксидантов (витамины С, Е, А, унитиол, препараты селена), нейропротекторов (витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>). В состав лекарственной терапии обязательно должны быть включены препараты гастро- и гепатопротективного действия, ноотропы.

### **Поражение легких отравляющими и высокотоксичными веществами пульмонотоксического действия**

К пульмонотоксикантам относятся вещества, вызывающие преимущественное поражение органов дыхания: фосген, дифосген, хлорпикрин, которые использовались как боевые отравляющие вещества. Пульмонотоксическим эффектом обладают и некоторые аварийно опасные химические вещества (АОХВ), вероятность контакта с которыми велика при промышленных авариях и катастрофах, дезин-

фекции, дезинсекции, газоокуривании: аммиак, хлор, оксиды азота, фториды.

Большинство пульмонотоксикантов действует ингаляционно, обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз. Некоторые из них (паракват, фториды) помимо пульмонотоксического действия обладают общерезорбтивными свойствами. Кроме этого, необходимо отметить, что продукты горения современных отделочных материалов, обладают выраженным пульмонотоксическим действием.

### **Патогенез**

В основе механизма действия пульмонотоксикантов лежит повреждение клеток аэро-гематического барьера, в результате чего жидкая часть крови (плазма) поступает в альвеолы и нарушает обмен кислорода.

В патогенезе токсического отека легких, вызванного веществами пульмонотоксического действия, лежит повреждение эндотелиоцитов, что приводит к усилению проницаемости барьера и нарушению метаболизма биологически активных веществ в легких. Вначале усиливается проницаемость эндотелиального слоя, и сосудистая жидкость пропотевает в интерстиций, где и накапливается. Эту фазу развития отека легких называют интерстициальной. В случае, если компенсаторная реакция (активация лимфооттока) оказывается недостаточной, отекающая жидкость постепенно проникает через слой деструктивно измененных альвеолярных клеток в полости альвеол, заполняя их. Эта фаза развития отека легких называется альвеолярной и характеризуется появлением отчетливых клинических признаков. «Выключение» части альвеол из процесса газообмена компенсируется растяжением неповрежденных альвеол (эмфизема), что приводит к механическому сдавливанию капилляров легких и лимфатических сосудов.

Повреждение клеток сопровождается накоплением в ткани легких биологически активных веществ, таких как норадреналин, ацетилхолин, серотонин, гистамин, ангиотензин I, простагландины E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, кинины, что приводит к дополнительному усилению проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера, нарушению гемодинамики в легких. Скорость кровотока уменьшается, давление в малом круге кровообращения растет.

Отек продолжает прогрессировать, жидкость заполняет респираторные и терминальные бронхиолы. Вследствие турбулентного движения воздуха в дыхательных путях образуется пена, стабилизируемая смывым альвеолярным сурфактантом. Опыты на лабораторных животных показывают, что содержание сурфактанта в легочной ткани сразу после воздействия токсикантов резко снижается, что объясняет раннее развитие периферических ателектазов у пораженных.

Помимо указанных изменений, для развития токсического отека легких большое значение имеют

системные нарушения, включающиеся в патологический процесс и усиливающиеся по мере его развития. К числу важнейших относятся: нарушения газового состава крови (гипоксия, гипер-, а затем гипокарбия), изменение клеточного состава и реологических свойств крови (гиперкоагуляция), расстройства гемодинамики в большом круге кровообращения, нарушение функции почек и ЦНС.

#### **Клиническая картина**

Выделяют несколько стадий поражения: рефлекторную (начальную), скрытый период, развитие токсического отека легких, разрешение отека и стадию отдаленных последствий.

Для **начальной стадии** характерны резь в глазах, ощущение саднения в горле и за грудиной, стеснение в груди, кашель, иногда — тяжесть в эпигастральной области, тошнота, нередко — рвота.

**Скрытый период** может отсутствовать, но в среднем продолжается от 2 до 24 часов (в зависимости от тяжести поражения). Короткий скрытый период указывает на быстрое развитие отека легких, предопределяя тяжелую степень поражения. Состояние пораженных в этой стадии удовлетворительное, жалоб либо нет, либо отмечается небольшая общая слабость и одышка при физической нагрузке, иногда головная боль, тошнота. Существует ряд характерных признаков, позволяющих диагностировать поражение на этой стадии. Наиболее информативным является несоответствие между частотой дыхания и пульса: соотношение между ними вместо обычного 1 : 4 становится 1 : 1,2–2,5. Одновременно снижается пульсовое АД. Диагностируются признаки эмфиземы легких и нарушения ФВД, низкое стояние диафрагмы, уменьшение подвижности нижнего легочного края. Характерна одышка и тахикардия при незначительной физической нагрузке.

**Стадия развития токсического отека легких** характеризуется нарастанием одышки, цианозом, беспокойством пострадавшего. Перкуторный звук над легкими приобретает коробочный оттенок, экскурсия грудной клетки ограничена. При аускультации выявляется асимметрия дыхания — ослабление его на одной из сторон грудной клетки. Затем в нижних отделах (особенно в задних нижних) появляются мелкопузырчатые хрипы, число которых по мере развития отека увеличивается, а к концу первых суток они выслушиваются над всей поверхностью легких как сзади, так и спереди. В дальнейшем возникают средне- и крупнопузырчатые хрипы, дыхание становится kloкочущим, отделяется серозная пенястая мокрота, иногда от примеси крови окрашенная в розовый цвет. Прогрессирует цианоз, нарастают клинические признаки гипоксии. В связи с перераспределением жидкости в организме отмечается гемоконцентрация (содержание гемоглобина доходит до 160–200 г/л, число эритроцитов до  $6-7 \times 10^{12}/л$ ), что повышает ее вязкость, затрудняет деятельность системы кровообращения, способствуя циркулятор-

ной гипоксии, повышению свертываемости крови и развитию тромбоэмболических осложнений. Такое состояние отравленного в стадии развившегося отека легких называется «синей гипоксией».

Дальнейшее прогрессивное ухудшение состояния связано с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности и формированием смешанной гипоксии. Лицо больного становится пепельно-серым, видимые слизистые оболочки приобретают своеобразный грязно-землистый оттенок. Характерны тахикардия, артериальная гипотензия (АД снижается  $< 90/60$  мм рт. ст.), возможно угнетения сознания. Изменения газового состава крови усиливаются: нарастает гипоксемия, к ней присоединяется гипокапния. Падение содержания углекислоты в крови приводит к ослаблению стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров, вследствие чего снижается венозный тонус, уменьшается диссоциация оксигемоглобина, развивается коллапс. Такой симптомокомплекс носит название «серая гипоксия». Достигнув максимума к исходу 1-х суток, явления отека легких держатся на высоте процесса в течение 2 суток. На этот период приходится 70–80% летальных исходов.

**Стадия разрешения отека** наступает, как правило, с третьих суток и характеризуется регрессом клинических проявлений. При отсутствии осложнений длительность этой стадии равна 4–6 суток, однако осложнения возникают довольно часто и продолжительность разрешения отека может растягиваться до  $\geq 20$  суток.

**Осложнениями** поражений пульмонотоксикантами являются пневмонии (нередко на фоне гнойно-деструктивных процессов в легочной ткани), вторичные кардиомиопатии, тромбозы сосудов (нижних конечностей, тазового сплетения, брыжейки) и тромбоэмболии.

#### **Лечение**

Все пострадавшие рассматриваются как носилочные, категорически запрещается любая физическая нагрузка, обеспечивается согревание пострадавшего на всех этапах. Эвакуацию необходимо проводить в течение 1-х суток после поражения, иначе пострадавший в случае развития отека легких может оказаться нетранспортабельным.

**Первая помощь.** Надевают изолирующий противогаз. Пострадавшего удаляют из зараженной зоны в положении лежа. При раздражении глаз промывают их водой за пределами очага.

**Доврачебная помощь.** Дополнительно к мероприятиям первой помощи следует проводить ингаляцию увлажненным кислородом через пеногаситель (этиловый спирт). При раздражении дыхательных путей проводят ингаляцию спреями лидокаина 4% (с помощью комплекта «Алмаз»). Пострадавшего эвакуируют на следующий этап оказания медицинской помощи на носилках с приподнятым головным концом.

**Первая врачебная помощь.** Проводят полную санитарную обработку (в положении лежа), не допуская переохлаждения. Выполняют ингаляция увлажненным кислородом через пеногаситель (этиловый спирт). При брадикардии подкожно вводят 1 мл 0,1%-ного раствора атропина. При раздражении дыхательных путей показана ингаляция спрея лидокаина 4% (с помощью комплекта «Алмаз»). При поражении глаз промывают их 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия, применяют глазную мазь с антибиотиками (5%-ная левомецетиновая глазная мазь), при болевом синдроме — 0,1–0,2% раствор дикаина.

Для поддержания сердечной деятельности вводят 2 мл кордиамина внутримышечно, 20 мл 40%-ного раствора декстрозы внутривенно, 10 мл 10%-ного раствора хлорида кальция внутривенно. Для профилактики развития отека легких используют ГКС (в пересчете на преднизолон от 150 мг), антигистаминные препараты в максимальной суточной дозировке. Бронхоспазм купируют ингаляционным использованием адреномиметиков. Ограничивают количество вводимой жидкости. Проводят экстренную эвакуацию в положении лежа на носилках, в сопровождении врача. В пути продолжают терапию, ингаляцию кислорода.

**Квалифицированная медицинская помощь** состоит из неотложных и отсроченных мероприятий.

**Неотложные мероприятия** помимо ранее перечисленных включают:

- интубацию трахеи и санацию трахеобронхиального дерева;
- внутримышечное или внутривенное введение 2–4 мл 2%-ного раствора фуросемида;
- введение ганглиоблокаторов (1 мл 5%-ного раствора азаметония бромида внутривенно);
- бронходилататоры — аминофиллин (5–10 мл 2,4%-ного раствора внутривенно), ингаляционное введение сальбутамола или препаратов фенотерола с ипратропия бромидом;
- коррекцию кислотно-основного состояния, инотропную поддержку, применение высокомолекулярных кровезаменителей, антикоагулянтов;
- назначение ГКС (внутривенно, внутримышечно, ингаляционно).

**Отсроченные мероприятия** включают применение антибактериальных препаратов.

Пораженные с признаками токсической пневмонии или токсического альвеолита подлежат дальнейшей эвакуации в ВПТГ.

**Специализированная медицинская помощь.** В скрытом периоде (до 2 суток) пострадавшему показаны постельный режим, динамическое наблюдение, повторное рентгенологическое исследование. Профилактика отека легких путем повторного введения ГКС и антигистаминных средств.

При наступлении альвеолярного отека больному придают функционально удобное положение — с приподнятой верхней половиной туловища, проводят оксигенотерапию с ингаляцией противовспени-

вающих средств (этиловый спирт), ингаляции бронхолитиков (сальбутамол), назначают антибиотики. При выраженных нарушениях дыхания проводятся интубация и ИВЛ с созданием положительного давления в конце выдоха.

Активную дегидратационную терапию следует начинать с внутривенного введения лазикса (60–80 мг). Показано применение массивных доз ГКС в качестве мембранопротекторов для купирования мембранотоксического эффекта. С момента поступления больного в стационар ему назначают преднизолон (до 1 000 мг в сутки внутривенно). Для разгрузки малого круга кровообращения назначают нитраты, ганглиоблокаторы (противопоказаны при гипотонии). Проводится инотропная поддержка (дофамин, добутамин в расчетных дозах). После купирования проявлений отека легких проводят профилактику рецидива путем 2-кратного внутримышечного введения постепенно уменьшающихся доз дексаметазона (начиная с 24 мг в сутки) до получения положительной рентгенологической динамики (в течение 3–5 суток).

Для профилактики инфекционных осложнений рекомендовано ранее назначение антибиотиков широкого спектра действия. В случаях попадания растворов в ЖКТ (аммиак и др.) после введения обезболивающих и спазмолитических препаратов необходимо промывание желудка через зонд до чистых промывных вод. Показаны введение внутрь каждые 3 ч альмагеля по 1 столовой ложке, полоскание полости рта фурациллином 4–6 раз в сутки.

Проводят антиоксидантную и нейропротективную терапию: внутривенное введение декстрозы (40–60 мл 40%-ного раствора), комплекса витаминов (20 мл 5%-ного раствора аскорбиновой кислоты, 10 мл 5%-ного раствора тиамина, 10 мл 5%-ного раствора пиридоксина), цитофлавина (внутривенно капельно, по 10 мл 2 раза в сутки через 10–12 ч, предварительно разводится в 200 мл 5%-ного раствора декстрозы или 0,9%-ного раствора хлорида натрия), унитиола (20 мл 5%-ного раствора в сутки).

### **Поражение легких отравляющими и высокотоксичными веществами раздражающего действия**

К отравляющим веществам раздражающего действия относятся химические соединения с избирательным действием на чувствительные нервные окончания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаз и кожи. К ним относятся боевые отравляющие вещества (адамсит, хлорацетофенон, CS и др.); «полицейские газы» (хлорацетофенон, CS, CR) и средства самообороны (капсаицин).

### **Патогенез**

Возможны 2 механизма действия химических веществ на нервные окончания [52]:

- прямое действие, приводящее к нарушению метаболизма в нервных волокнах и их возбуждению

(ингибирование арсинами SH-групп структурных белков и ферментов; действие капсаицина на ионные каналы возбудимой мембраны и т.д.);

- опосредованное, через активацию процессов образования в покровных тканях брадикинина, простагландинов, серотонина и других биологически активных веществ, вторично возбуждающих окончания ноцицептивных волокон.

При воздействии в высоких концентрациях и у чувствительных лиц ингаляция раздражающих веществ может приводить к выраженному и стойкому бронхоспазму, рефлекторной остановке дыхания и сердечной деятельности. Тучные клетки и лейкоциты высвобождают гистамин, серотонин, аденозин, факторы агрегации тромбоцитов (ФАТ) и другие биологически активные вещества, вызывающие спазм гладкой мускулатуры бронхов. Характерным для данной группы токсикантов является большой диапазон между эффективной и летальной дозами, который может достигать десятков тысяч раз.

Иррадиация нервного возбуждения из таламуса в структуры экстрапирамидной и лимбической систем при тяжелом поражении раздражающими веществами лежит в основе двигательных и психических нарушений, наблюдаемых при поражении раздражающими ОВ.

#### **Клиническая картина**

При поражениях легкой степени развиваются слезотечение, чувство рези и жжения, а также боль в глазах, головная боль. После выхода из зоны заражения явления раздражения прекращаются через несколько минут.

Поражение средней степени характеризуется обильным слезотечением, мучительной болью и жжением в глазах, немедленным смыканием век, потерей способности к координированным действиям, конъюнктивитом, отеком век, болью во рту, носоглотке и груди, кашлем, ощущением нехватки воздуха, обильной саливацией и ринореей. В месте контакта с кожей появляются чувство жжения, эритема, могут образоваться пузыри.

При поражении тяжелой степени перечисленные выше симптомы приобретают еще более выраженный характер. Появляются признаки поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем: повышение АД, брадикардия, одышка. Развиваются тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления стихают через 10 мин после выхода из очага. В течение нескольких часов может сохраняться головная боль и астения.

Среди всех представителей ОВ раздражающего действия следует выделить поражения адамситом. При продолжительном воздействии адамсита могут возникать симптомы общего отравления, аналогичные признакам резорбции при люизитном отравлении. Действие на кожу возможно лишь при больших концентрациях. Явления эритематозного дерматита быстро разрешаются. Течение отрав-

ления благоприятное, выздоровление наступает через 1–2 нед. Возможны последствия: стойкая гиперемия слизистых оболочек носа, зева и гортани, в отдельных случаях — хронический бронхит. После тяжелых отравлений могут формироваться типичные для отравлений соединениями мышьяка миокардиодистрофия, токсическая гепатопатия, нефропатия и др.

#### **Лечение**

**Первая помощь** состоит в надевании противогаза, удалении пострадавшего из зараженной атмосферы. Вне очага поражения — обильное промывание глаз водой, полоскание полости рта, носоглотки.

**Доврачебная помощь.** Ингалируют 2%-ный раствор лидокаина. Обильно промывают глаза, полость рта и носоглотки, обмывают кожу лица и рук 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия. При подозрении на попадание раздражающих веществ в желудок — беззондовое промывание желудка. Затем пострадавшего эвакуируют на следующий этап оказания медицинской помощи.

**Первая врачебная помощь.** Проводят ингаляцию 2%-ным раствором лидокаина. Закапывают глазные капли с 0,5%-ным раствором дикаина, 2%-ным раствором прокаина (новокаина). Обильно промывают полость рта, глаз, кожи лица и рук повторно 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия. При эритематозных дерматитах кожу смазывают 0,5%-ной преднизолоновой мазью. При тяжелых состояниях показана инъекция 1 мл кордиамина и 5 мл 5%-ного раствора унитиола внутримышечно. Внутримышечно вводят 2 мл 1%-ного раствора дифенгидрамина, нестероидные противовоспалительные средства.

При стойком бронхоспазме применяют  $\beta_2$ -адреномиметики (сальбутамол и др.), метилксантины (внутривенное введение 10 мл 2,4%-ного раствора аминофиллина). При развитии токсического отека легких применяют внутривенно 80–120 мг фуросемида, до 1 000 мг преднизолона (с учетом ранее введенной дозы). Проводят ингаляцию кислорода с пеногасителем.

При признаках отека гортани внутривенно вводят 150–360 мг преднизолона (с учетом ранее введенной дозы), 10–20 мл глюконата кальция, 1–2 мл 1%-ного раствора димедрола, 10–20 мл 2,4% раствора эуфиллина, 1 мл 0,1% раствора адреналина. При отсутствии эффекта — коникотомия, ингаляция кислорода.

После купирования токсического отека легких пострадавшего экстренно эвакуируют в положении лежа на носилках. В пути следования продолжают интенсивную терапию, ингаляцию увлажненного кислорода через пеногаситель.

**Квалифицированная медицинская помощь.** Проводят полную санитарную обработку. При отравлении тяжелой степени пострадавшего максимально быстро госпитализируют в отделение анестезиологии и реанимации (реанимации и интенсивной терапии). Основные принципы лечения — стабилизация

состояния больного (стабилизация гемодинамики и дыхания; купирование болевого синдрома; проведение противоотечной терапии, купирование бронхоспазма), промывание ЖКТ, применение обволакивающих средств, инфузионная терапия, ранняя антибактериальная терапия.

*Неотложные мероприятия* включают:

- проведение ИВЛ с помощью дыхательной аппаратуры, мониторинг и коррекцию показателей гемодинамики;
- форсирование диуреза с одновременным введением 4%-ного раствора гидрокарбоната натрия;
- при болевом синдроме – применение анальгетиков (2 мл 50%-ного раствора анальгина внутримышечно, 1 мл 2%-ного раствора промедола), внутримышечное введение 2 мл 1%-ного раствора дифенгидрамина, обработка пораженных участков кожи аэрозолем для местного применения (бензокаин + борная кислота + облепихи масло + хлорамфеникол);
- при поражении глаз – применение глазных капель с 0,5%-ным раствором дикаина;
- при симптомах резорбции мышьяка – введение по 5 мл 5%-ного раствора унитиола внутримышечно 4–6 раз в 1-е сутки, 2–3 раза во 2-е сутки и далее в течение 1-й нед. 1–2 раза в день;
- при выраженных вегетативных реакциях вследствие перевозбуждения блуждающего и глазодвигательного нерва (слезотечение, рвота, бронхорея, стойкая брадикардия) – 1%-ный раствор атропина по 1–2 капли в оба глаза, внутривенно по 0,5–1,0 мл 0,1%-ного раствора атропина.

*К мероприятиям, выполнение которых может быть отсрочено*, относят назначение антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений (комбинация цефалоспоринов III поколения с фторхинолонами и метронидазолом).

На этапе квалифицированной помощи в команде выздоравливающих остаются тяжелопораженные ОВ раздражающего действия (при неосложненном течении). Пораженные легкой и средней степени подлежат возвращению в часть после оказания помощи в полном объеме. На этап специализированной помощи в терапевтические госпитали направляются пострадавшие с пневмонией или купированным отеком легких при ингаляционном поражении, а также пораженные с признаками резорбтивного действия яда для лечения токсической миокардиодистрофии, гепатопатии, нефропатии и др.

**Специализированная медицинская помощь.** На этом этапе задачами являются стабилизация гемодинамики и дыхания, купирование болевого синдрома, проведение противоотечной терапии, купирование бронхоспазма, инфузионная терапия, ранняя антибактериальная терапия.

Неотложные мероприятия – проведение ИВЛ, мониторинг и коррекция показателей гемодинамики. Форсируют диурез с одновременным введением 4%-ного раствора гидрокарбоната натрия.

При болевом синдроме применяют анальгетики (внутримышечно 2 мл 1%-ного раствора дифенгидрамина), обработка пораженных участков кожи десенсибилизирующими и противовоспалительными растворами. При сохраняющемся поражении глаз используют глазные капли противовоспалительного и антисептического действия. При симптомах резорбции мышьяка вводят по 5 мл 5%-ного раствора унитиола внутримышечно 4–6 раз в 1-е сутки, 2–3 раза – во 2-е сутки и далее в течение 1-й нед. 1–2 раза в день.

При выраженных вегетативных реакциях вследствие перевозбуждения блуждающего и глазодвигательного нерва (слезотечение, рвота, бронхорея, стойкая брадикардия) применяют 1%-ный раствор атропина по 1–2 капли в оба глаза, внутривенно по 0,5–1,0 мл 0,1%-ного раствора атропина.

Для профилактики инфекционных осложнений показано раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия.

## Литература

1. Jobs H., Ballhausen C. Metallkeramik als Staubquelle vom ärztlichen und technischen Standpunkt. *Vertrauensarzt und Krankenkasse*. 1940; 8: 142–148.
2. Hardy H.L., Tabershaw I.R. Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 1946; 28: 197–203.
3. Путов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты. Л.: Медицина, 1986. 135–144.
4. Romero S., Hernandez L., Gil J. et al. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 265–271. doi: 10.1183/09031936.98.11020265.
5. Flors L., Domingo M.L., Leiva-Salinas C. et al. Uncommon occupational lung diseases: high-resolution CT findings. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 20–26. doi: 10.2214/AJR.09.2593.
6. Cummings K.J., Virji M.A., Park J.Y. et al. Respirable indium exposures, plasma indium, and respiratory health among indium-tin oxide (ITO) workers. *Am. J. Ind. Med.* 2016; 59(7): 522–531. doi:10.1002/ajim.22585.
7. Sole A., Marco V., Gonzalez A. A new pulmonary syndrome in workers of textile aerography (Ardystil syndrome). *Immunological studies. Eur. Respir. J.* 1993; 6: 607.
8. Moya C., Anto J.M., Taylor A.J.N. et al. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *Lancet.* 1994; 343: 498–502. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91896-1.
9. Loughheed M.D., Roos J.O., Waddell W.R., Munt P.W. Desquamative interstitial pneumonitis and diffuse alveolar damage in textile workers. *Chest.* 1995; 108: 1196–1200. doi: 10.1378/chest.108.5.1196.
10. Kern D.G., Durand K.T.H., Crausman R.S. et al. Chronic interstitial lung disease in nylon flocking industry workers – Rhode Island, 1992–1996. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.* 1997; 46: 897–901.

11. Froudarakis M.E., Voloudaki A., Borous D. et al. Pneumoconiosis among Cretan dental technicians. *Respiration*. 1999; 66 (4): 338–342. doi: 10.1159/000029404.
12. Chonan T., Taguchi O., Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Cytochem*. 2006; 54 (12): 1315–1325. doi: 10.1183/09031936.00020306.
13. Balmes J.R., Abraham J.L., Dweik R.A., et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease [Guideline]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190 (10): e34–59. doi: 10.1164/rccm.201409-1722ST
14. Schuler C.R., Kitt M.M., Henneberger P.K., et al. Cumulative sensitization and disease in a beryllium oxide ceramics worker cohort. *J. Occup. Environ. Med*. 2008; 50: 1343–1350. doi: 10.1097/JOM.0b013e31818def24.
15. Burge S. Acute inhalation injury. In: Feary J., Suojalehto H., Cullinan P., eds. *Occupational and environmental lung disease (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2020: 70–85.
16. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000; 74: 1–8. doi: 10.1007/s004200000185.
17. De Raeve H., Nemery B. Lung diseases induced by metals and organic solvents. *Occupational lung disorders (ERS Monograph)*. UK: ERS Journals Ltd; 1999; Mon. 11: 178–213.
18. Van Dyke M.V., Martyny J.W., Mroz M.M. et al. Risk of Chronic Beryllium Disease by HLA-DPB1 E69 Genotype and Beryllium Exposure in Nuclear Workers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (12): 1680–1688. doi: 10.1164/rccm.201002-0254OC.
19. Dotti C., D'Apice M.R., Rogliani P. et al. Analysis of TNF-alpha promoter polymorphism in the susceptibility to beryllium hypersensitivity. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2004; 21(1): 29–34. doi: 10.1007/s11083-004-9308-3.
20. Potolicchio I., Festucci A., Hausler P., Sorrentino R. HLA-DP molecules bind cobalt: a possible explanation for the genetic association with hard metal disease. *Eur. J. Immunol*. 1999; 29(7): 2140–2147.
21. Black C.M., Welsh K.I., Walker A.E. et al. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome induced by vinyl chloride. *Lancet*. 1983; 8314-5(1): 53–55. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91578-7.
22. Szram J. Granulomatous and allied disorders. In: Feary J., Suojalehto H., Cullinan P., eds. *Occupational and environmental lung disease (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2020: 227–237.
23. Tátrai E., Kováčiková Z., Hudák A. et al. Comparative in vitro toxicity of cadmium and lead on redox cycling in type II pneumocytes. *J. Appl. Toxicol*. 2001; 21(6): 479–483. doi: 10.1002/jat.784.
24. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2006; 3: 293–298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK.
25. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011; 283 Is. 2–3(10): 65–87. doi: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
26. Pratt I.S., Keeling P.L., Smith L.L. The effect of high concentrations of oxygen on paraquat and diquat toxicity in rats. In: Chambers P.L., Klinger W., eds. *Further studies in the assessment of toxic actions. Archives of Toxicology*. 1980; 4: 415–418. doi: 10.1007/978-3-642-67729-8\_95.
27. Lascano R., Muñoz N., Robert G. et al. Paraquat: an oxidative stress inducer. In: Nagib H.M., ed. *Herbicides – properties, synthesis and control of weeds. eBook (PDF)*. 2012; Chap 8: 135–148. doi:10.5772/32590.
28. Morim A., Guldner G.T. Chlorine gas toxicity. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537213>.
29. Tomoika H., King T.E.Jr. Gold induced pulmonary disease: clinical features, outcomes and differentiation from rheumatoid lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 155: 1011–1020. doi: 10.1164/ajrccm.155.3.9116980.
30. Adams T.N., Butt Y.M., Batra K., Glazer C.S. Cobalt related interstitial lung disease. *Respir. Med*. 2017; 129: 91–97. doi: 10.1016/j.rmed.2017.06.008.
31. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Хроническая интоксикация бериллием. В кн.: Артамонова В.Г. (ред.) *Профессиональные болезни*. М.: Эксмо, 2009. 176–179.
32. Орлова Г.П., Яковлева Н.С. Экзогенный токсический альвеолит. В кн.: Илькович М.М. (ред.) *Диффузные паренхиматозные заболевания легких*. М.: Гэотар-Медиа; 2021: 146–173.
33. Forni A. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease. *Sci. Tot. Environ*. 1994; 150: 69–76. doi: 10.1016/0048-9697(94)90131-7.
34. Glazer C.S., Maier L. Occupational interstitial lung disease. In: du Bois R.M., Richeldi L. (eds). *Interstitial lung diseases (ERS Monograph)*. ERS Journals Ltd. 2009; 46: 265–286.
35. Greenberg M.I., Vearrier D. Metal fume fever and polymer fume fever. *Clinical Toxicology*. 2015; 53 (4): 195–203. doi: 10.3109/15563650.2015.1013548.
36. Fishwick D. Cotton, other bioaerosols, inhalation fevers and occupational organising pneumonia. In: Feary J., Suojalehto H., Cullinan P. (eds). *Occupational and environmental lung disease (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society, 2020. 211–226.
37. Shimizu T., Hamada O., Sasaki A., Ikeda M. Polymer fume fever. *BMJ Case Reports*. doi:10.1136/bcr-2012-007790. URL: <https://casereports.bmj.com/content/2012/bcr-2012-007790>.
38. Орлова Г.П. Профессиональные экзогенные альвеолиты. Особенности патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. В кн.: Вебер В.Р., Фишман Б.Б. (ред.) *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Региональные аспекты инновационных технологий, профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких»*. Боровичи Новго-



родской обл., 7–8 февраля 2013 г. Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2013. 81–89.

39. Clinical guideline for the diagnosis of Berillium sensitization and chronic berillium disease. Washington state dept. of labor and industries office of the medical director. 2015.

40. Орлова Г.П., Илькович М.М., Яковлева Н.С. Экзогенные токсические альвеолиты, как фиброзирующая болезнь легких. В кн.: Бухтияров И.В., Маринкин И.О., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. (ред.). Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний». Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019. 209–214.

41. Dweik R.A. Berylliosis. Updated: Apr 30, 2020. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/296759-overview>.

42. Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. Пульмонология. 2016; 2: 180–185. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185.

43. Maher T.M., Nambiar A.M., Wells A.U. The role of precision medicine in interstitial lung disease. Eur. Respir. J. 2022; 60: 2102146. doi: 10.1183/13993003.02146-2021.

44. Kern D.G., Kuhn C.III, Ely E.W. et al. Flock worker's lung. Broadening the spectrum of clinicopathology, narrowing the spectrum of suspected etiologies. Chest. 2000; 117(1): 251–259. doi: 10.1378/chest.117.1.251.

45. Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. СПб.: Элби-СПб, 2015.

46. Amanullah S. Chemical worker's lung. Chief Editor: Oppenheimer J.J. Updated: Dec 24, 2019. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/297248-overview>.

47. Chong S., Lee K.S., Chung M.J. et al. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic find-

ings. Radiographics. 2006; 26(1): 59–77. doi: 10.1148/rg.261055070.

48. Sirajuddin A., Kanne J.P. Occupational lung disease. J. Thorac. Imaging. 2009; 24(4): 310–320. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181c1a9b3.

49. Mizutani R.F., Terra-Filho M., Lima E. et al. Hard metal lung disease: a case series. J Bras Pneumol. 2016; 42(6): 447–452. doi: 10.1590/S1806-37562016000000260.

50. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 205(9): e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.

51. Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. Eur. Respir. J. 2023; 61: 2103187. doi: 10.1183/13993003.03187-2021.

52. Военно-полевая терапия: учебник / под ред. Ю.Ш. Халимова, Ю.В. Овчинникова. СПб.: Элби-СПб, 2015.

### Информация об авторах

**Казанцев Виктор Александрович** — д. м. н., профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; тел.: (921) 946-38-03; e-mail: victor.kazantsev@mail.ru

**Фомичев Алексей Вячеславович** — к. м. н., руководитель центра фармакодинамических и фармакокинетических исследований ООО «Научно-исследовательский центр “Эко-безопасность”»; e-mail: fomichoff74@mail.ru

**Орлова Галина Павловна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра «ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-02; e-mail: galorlova@mail.ru