

Харківський національний медичний університет  
Науково-дослідний інститут гігієни праці  
та професійних захворювань ХНМУ  
Кафедра інфекційних і дитячих інфекційних хвороб,  
паразитології, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ  
Комунальне некомерційне підприємство  
«Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради

**Е. М. Ходош, М. Г. Щербань**

**МОРФОЛОГІЧНІ  
ТА КЛІНІКО-ПРОМЕНЕВІ ОСНОВИ  
ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ЛЕГЕНЬ  
(історія, клініка, патоморфологія, фіброзні  
ускладнення, променева діагностика)**

**Монографія**

За редакцією та з передмовою  
доктора медичних наук, професора,  
академіка АМН України *Ю. І. Феценка*

Харків  
2024

УДК 616.24:613.6  
Х69

Рецензенти:

*М. М. Островський* – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри фізіотерії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету;

*О. В. Лотоцька* – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної гігієни та екології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

*Обговорено та затверджено на засіданні Вченої ради  
Харківського національного медичного університету  
(протокол № 16 від 19.12.2024)*

**Ходош Е. М.**

Х69 Морфологічні та клініко-променеві основи професійних захворювань легень (історія, клініка, патоморфологія, фіброзні ускладнення, променева діагностика) : монографія / Е. М. Ходош, М. Г. Щербань ; Харків. нац. мед. ун-т, НДІ гігієни праці та профес. захворювань ХНМУ, Каф. інфекц. хвороб, дит. інфекц. хвороб, паразитології, фізіотерії та пульмонології ХНМУ ; Комун. некомерц. підприємство «Міська клін. лікарня № 13» Харків. міськради. – Харків : [Право], 2024. – 416 с.

ISBN 978-617-8518-51-6

Це видання є комплексними системно-аналітичними принципами з визначення та діагностики профпатології органів дихання. Необхідність якісних клінічних освітніх розробок, складених на підставі доказової медицини, є очевидною, оскільки в умовах лавиноподібного наростання обсягу медичної інформації, яка постійно оновлюється в патогенетичному, морфологічному, діагностичному й інших аспектах, існує актуальна практична їх заотребуваність. У зв'язку з цим лікар змушений витратити значний обсяг свого часу на пошук, аналіз і оцінку необхідної інформації, а також мати спеціальні навички для проведення такої роботи. Під час написання представленої монографії автори враховували ці методичні складнощі. Тому видана праця ґрунтується на апробованій науково-практичній методології, що гарантує достовірність, краще узагальнення світового досвіду й сучасних знань, апробованих на практиці. При створенні пропонованого видання використано золоті стандарти з пневмоконіозів як найдостовірніші та загальноприйняті на сьогодні.

УДК 616.24:613.6

## Авторський колектив

---

---



**Ходош Едуард Михайлович** – доцент кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ. Завідувач 1-м пульмонологічним відділенням КНП «МКЛ № 13» ХМР, член Європейського респіраторного співтовариства, кандидат медичних наук, доцент.

E-mail: [gen.khodosh@gmail.com](mailto:gen.khodosh@gmail.com).



**Щербань Микола Гаврилович** – в. о. директора Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ, доктор медичних наук, професор, заслужений професор ХНМУ, заслужений працівник ХНМУ.



## Зміст

<b>Авторський колектив</b> .....	3
<b>Список умовних скорочень</b> .....	11
<b>Словник термінів і понять</b> .....	14
<b>Передмова</b> .....	26
<b>Вступ</b> .....	28
<b>Розділ 1. Історія вивчення професійних захворювань</b> .....	32
1.1. Доіндустріальна, індустріальна епохи та двадцяте століття .....	34
1.2. Бронхолегеневі захворювання у працівників текстильної промисловості .....	38
1.3. Свинцеві коліки та отруєння ртуттю у рабів.....	39
1.4. Епоха промислових отруень: хвороба сортувальника вовни («сибірка»), отруєння свинцем у гончарів, малярів та людей, зайнятих на виробництві фарб.....	39
1.5. Рак – перше офіційне професійне захворювання .....	41
1.6. Нові технології – нові захворювання: рентгенологічна професія як причина професійного захворювання, гемангіосаркома, спричинена мономером вінілхлориду.....	42
1.7. Професійні захворювання епохи віддалення, захворювань опорно-рухового апарату та професійні алергії.....	44
1.8. Психічні розлади, пов’язані з роботою, і що таке насильство та домагання на роботі .....	46
Література .....	47
<b>Розділ 2. Історичні і науково-практичні аспекти створення Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету</b> .....	49
Література .....	72
<b>Розділ 3. Міжнародні організації в галузі промислової безпеки, охорони та гігієни праці</b> .....	75
3.1. Міжнародна комісія з гігієни праці (ICOH), Італія.....	76
3.2. Інститут безпеки та гігієни праці (IOSH), Англія.....	76
3.3. NEBOSH (англ. National Examination Board in Occupational Safety and Health) – Національна екзаменаційна рада з охорони праці, Велика Британія .....	77

3.4. Управління з охорони праці (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) Міністерства праці США .....	77
3.5. Американська асоціація промислової гігієни (АІНА) .....	78
3.6. Міжнародна асоціація гігієни праці (ІОНА), Англія .....	79
3.7. Міжнародна організація праці (МОТ, англ. International Labour Organization, ILO) .....	80
3.8. Федеральний інститут охорони праці ВАуА (Federal Institute for Occupational Safety and Health), Німеччина .....	81
3.9. International SOS Foundation.....	81
3.10. Хімічна та промислова гігієна (С&ІН), США .....	82
Література .....	83

<b>Розділ 4. Перспективні напрямки наукових клініко-променевих досліджень з проблем гігієни праці та професійних захворювань .....</b>	<b>85</b>
4.1. Мікробіом легенів. Сучасні погляди .....	91
4.2. Роль мікробіому у патогенезі та прогресії ХОЗЛ.....	97
4.3. Короткий огляд розвитку деяких сучасних науково-практичних напрямів у проблемі гігієни праці та професійних захворювань .....	109
4.4. Деякі проблемні напрямки за кордоном .....	115
Література .....	118

<b>Розділ 5. Токсичні агенти та робочі професії, що приводять до професійних захворювань .....</b>	<b>124</b>
5.1. Алюміній, його зварювання, вироблення, переробка бокситів, алюмінієвий порошок та абразивне виробництво .....	125
5.2. Рідкоземельний (перієвий) пневмоконіоз та кобальтова легеня.....	127
5.3. Полівінілхлоридний пневмоконіоз, легені працівників із виробництва попкорну, текстильної промисловості та професії, яка пов'язана з розпорошенням фарб.....	129
5.4. Мінеральні олії та нафта, токсичні дими та гази.....	131
5.5. Пневмоконіоз зварювальника та аноксична асфіксія .....	136
5.6. Професійна бронхіальна астма та бісиноз.....	138
5.7. Професійні лихоманки, лихоманки від зволожувачів, легеневий мітотоксикоз, ливарна (металева) лихоманка та лихоманка полімерна димова .....	139
Література .....	141

<b>Розділ 6. Понятійні основи професійних захворювань легень .....</b>	<b>146</b>
6.1. Визначення захворювання, пов'язаного з роботою .....	147

6.2. Етіологія і патогенез пневмоконіозу та характеристика пилової фіброгенності .....	149
6.3. Типи пневмоконіозу та класифікація згідно з МКХ 10.....	153
6.4. Відкладення пилу в легенях та найчастіша локалізація процесу .....	156
6.5. Рентгенологічна класифікація та променева оцінка пневмоконіозів.....	159
Література .....	164

<b>Розділ 7. Огляд клінічних методів діагностики професійних захворювань легень, що не візуалізуються .....</b>	<b>167</b>
7.1. Клінічні проблеми, функція легень та принципи лікування .....	168
7.2. Фізичний огляд, лабораторні дослідження і тестування функції легень .....	170
7.3. Професійні захворювання легень, які не потребують проведення візуалізації грудної клітини за класифікацією МОТ для спостереження або діагностики.....	173
7.3.1. Професійна бронхіальна астма .....	173
7.3.2. Хронічний професійний бронхіт .....	174
7.3.3. Хронічне обструктивне захворювання легень та емфізема легень .....	175
7.3.4. Професійний бронхіоліт.....	176
7.4. Фібробронхоскопія та біопсія легень .....	177
Література .....	178

<b>Розділ 8. Роль діагностичної візуалізації професійних захворювань легень .....</b>	<b>180</b>
8.1. Від аналогових до цифрових рентгенограм грудної клітини за еталонною рентгенологічною класифікацією .....	181
8.2. Система візуалізації грудної клітини .....	184
8.3. Виявлення раннього пневмоконіозу .....	187
8.4. Роль КТВР у діагностиці професійної емфіземи та фіброзу легень і уражень плеври.....	191
Література .....	198

<b>Розділ 9. Морфологічна та клініко-променева основа професійних захворювань легень .....</b>	<b>201</b>
9.1. Історичний екскурс .....	203

9.2. Затверджений список професійних захворювань та класифікація причин .....	207
9.3. Основні групи пневмоконіозів .....	210
9.4. Патогенез пневмоконіозу .....	212
9.5. Пневмоконіоз: клінічний перебіг, стадії, диференційний діагноз та ускладнення .....	216
Література .....	219

<b>Розділ 10. Екологічні аспекти пневмоконіозів .....</b>	<b>222</b>
10.1. Осідання промислового пилу в легенях .....	225
10.2. Накопичення і виведення пилу з легень .....	226
10.3. Особливості пневмоконіотичної локалізації .....	228
10.4. Легенева реакція на мінеральний пил та її верифікація .....	229
10.5. Силікати та інертний пил .....	232
10.6. Клініко-епідеміологічні аспекти антракофіброзу та змішано-пилевий пневмоконіоз .....	236
Література .....	239

<b>Розділ 11. Клініко-пилеві аспекти пневмоконіозів:</b>	
<b>кремнезем, силікатоз, змішаний пил та інші.....</b>	<b>244</b>
11.1. Потенційно небезпечні з точки зору розвитку пневмоконіозу виробництва.....	246
11.2. Осадження і видалення пилу з легень та локальне поширення пневмоконіозів .....	252
11.3. Верифікація пилу .....	255
11.4. Альвеолярний ліпопротеїноз у відповідь на сильний вплив пилу та аморфний кремнезем, кізельгур, ізельгур (кейзельгур, діатомова земля), силікати, інертний пил та пневмоконіоз змішаного пилу .....	257
11.5. Гематит, рак легень та захворювання нирок, спричинені кремнеземом.....	262
Література .....	264

<b>Розділ 12. Вугільний пневмоконіоз</b>	
<b>(CWP – coal workers pneumoconiosis).....</b>	<b>270</b>
12.1. Мінералогія вугілля та патанатомія вугільного пневмоконіозу.....	271
12.2. Простий CWP в морфологічному аспекті.....	274
12.3. Ускладнений вугільний пневмоконіоз, асоційований з прогресуючим фіброзним фенотипом .....	280

12.4. Патогенез та очагова емфізема вугільників.....	283
Література .....	285

<b>Розділ 13. Силікоз (вивчення, патоморфологія, клініко-променева характеристика, ускладнення) .....</b>	<b>288</b>
13.1. Мінералогія та професії, що піддаються силікотичному ризику .....	290
13.2. Патогенетичні та імунологічні особливості силікозу.....	292
13.3. Патологічна анатомія силікозу та шляхи утворення силікотичної гранульоми.....	296
13.4. Клініко-променева характеристика силікозу та його ускладнення у вигляді силікотуберкульозу .....	302
13.5. Особливі форми силікозу та пневмоконіоз із ревматоїдним артритом (силікоартрит, ревматоїдний пневмоконіоз, синдром Каплана) .....	313
Література .....	317

<b>Розділ 14. Професійні та клініко-морфологічні аспекти азбестозу.....</b>	<b>322</b>
14.1. Азбестоз, види азбесту та його виробництво .....	324
14.2. Вплив азбесту, його використання та азбестові тільця .....	327
14.3. Кількісний аналіз азбестової клітинки .....	329
14.4. Патогенез, гістологія та патоморфологія азбестозу.....	331
14.5. Клініко-рентгенологічні та диференційно-діагностичні особливості азбестозу .....	336
14.6. Рак легень та ураження плеври, викликані азбестом .....	339
14.7. Емфізема легень та азбестова плевролегенева хвороба.....	341
Література .....	341

<b>Розділ 15. Професійні та клініко-морфологічні аспекти бериліозу .....</b>	<b>348</b>
15.1. Пневмоконіози від аерозолів токсико-алергенної дії та професійно-променевої аспекти бериліозу.....	350
15.2. Професії, пов'язані з використанням берилію .....	354
15.3. Патогенез бериліозу .....	355
15.4. Патологічна анатомія бериліозу .....	356
15.5. Клінічні особливості та диференційна діагностика бериліозу.....	358
Література .....	360

<b>Розділ 16. Гранулематозні захворювання легень професійного генезу .....</b>	<b>362</b>
16.1. Гіперчутливий пневмоніт професійного генезу.....	363
16.2. Цитологічна характеристика та патогенез гранульоми легень.....	367

16.3. Гістологічна характеристика та методи дослідження гіперсенситивного пневмоніту .....	369
16.4. Променева діагностика гіперсенситивного пневмоніту.....	371
Література .....	375

**Додаток 1.**

Документи Американського торакального товариства. Ідіопатичний легеневий фіброз (оновлена інформація) і прогресуючий легеневий фіброз у дорослих.....	379
---	-----

**Додаток 2.**

Ідіопатичні захворювання легень, крім ідіопатичного легеневого фіброзу .....	412
---	-----

## Список умовних скорочень

---

---

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТФ (аденозинтрифосфат, аденозинтрифосфорна кислота) – нуклеозидтрифосфат, що має важливе значення для обміну енергії в клітинах живих організмів
- АФК – активна форма кисню
- БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж
- СВД (chronic beryllium disease) – хронічна берилієва хвороба
- СWP (coal workers' pneumoconiosis) – пневмоконіоз працівників вугільної промисловості
- DLCO – дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю
- ГПД – глобальний план дій
- GSTT1 – член суперсімейства білків, які каталізують кон'югацію відновленого глутатіону з різноманітними електрофільними та гідрофобними сполуками
- ГКГС (головний комплекс гістосумісності) – велика частина геному, виявлена в хребетних, має велике значення для імунної системи та розвитку імунітету
- ГКС – глюкокортикостероїди
- ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром
- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ДУ – державна установа
- ЕКГ – електрокардіографія
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ІЗЛ – інтерстиціальні захворювання легень
- ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз
- ІПА (ІРА) – індійська «бліда ялина» – різновид охмеленого пилу ялини
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КНП – комунальне некомерційне підприємство
- КТ – комп'ютерна томографія
- КТВР – комп'ютерна томографія високої роздільної здатності

- ЛШ – лівий шлуночок
- MDR (managed Detection and Response) – це служба кібербезпеки та проактивний підхід, який поєднує в собі передові технології та людський досвід для моніторингу
- MDR (Multiple drug resistance, множинна лікарська стійкість або мультирезистентність) – це антимікробна резистентність, яку виявляє вид мікроорганізму до одного протимікробного препарату в трьох або більше антимікробних категоріях.
- МВ (мілівольт (мВ) та мегавольт (МВ) – одиниці вимірювання електричного потенціалу та напруги, похідні від вольта
- МКЛ – міська клінічна лікарня
- НАМН – Національна академія медичних наук
- НАН – Національна академія наук
- MALT (Wheat Malt Pale – пшеничний солод, Weyer mann) – продукт штучного пророщування зерен злаків (ячмінь, жито, пшениця, овес, просо) для виробництва пива, квасу, спиртних напоїв
- МКЗ – місцевий клітинний захист
- МКМ (мікрометр), міжнародне –  $\mu\text{m}$ ; от греч. мікрós «маленький» + мётров «міра, вимірювання») – частинна одиниця вимірювання довжини в Міжнародній системі одиниць, яка дорівнює 10<sup>-6</sup> метра. 1 мкм = 0,001 мм = 0,0001 см = 0,00001 м = 1000 нм
- МОП – Міжнародна Організація Праці
- МП – метилпреднізолон
- МФЗ – мультифакторіальні захворювання
- НДІ ГП та ПЗ ХНМУ – Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету
- НДР – науково-дослідні результати
- NOS (синтази оксиду азоту, NO-синтази (англ. NO-synthase, NOS) – група ферментів, що каталізують утворення оксиду азоту та цитруліну з аргініну, кисню та NADPH
- ОГК – органи грудної клітини

- ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду (маневру)
- ПВХ – полівінілхлорид
- ПДК (гранично допустима концентрація) – затверджений у законодавчому порядку санітарно-гігієнічний чи рибгосподарський норматив
- ПЗ – професійні захворювання
- ПК – персональний комп'ютер
- ПК-Мерц – NMDA- рецептор, глутамат, амантадин
- PFT (pulmonary function testing) – легеневий функціональний тест
- ПЛР-ампліфікація – полімерно ланцюгова реакція
- ППМ – потенційно патогенні мікроорганізми
- ПШ – правий шлуночок
- рРНК (рибосомні рибонуклеїнові кислоти) – декілька молекул РНК, що становлять основу рибосоми. Основним призначенням рРНК є здійснення трансляції – зчитування інформації з мРНК за допомогою адапторних молекул тРНК і каталіз утворення пептидних зв'язків між приєднаними до тРНК амінокислотами
- ПЕТ – позитронно-емісійна томографія
- РФ – ревматоїдний фактор
- СОЗ – сприяння охорони здоров'я
- Тест на проліферацію лімфоцитів берилієм (BeLPT – beryllium lymphocyte proliferation test) – це аналіз крові, який вимірює сенсibilізацію до берилію
- TNF (ФНО) – туморнекротизуючий фактор; фактор некрозу пухлини
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
- ХМР – Харківська міська рада
- ХНМУ – Харківський національний медичний університет
- ХСН – хронічна серцева недостатність
- ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
- УДК – універсальна десяткова класифікація

## Словник термінів і понять

---

---

**Алюміноз (алюмінієва легеня, бокситна легеня, синдром Шейвера-Ріделя)** – професійне захворювання з групи пневмоконіозів, що зумовлене вдиханням пари або пилу алюмінію. Основним симптомом є прогресуюча задишка.

**Акрилати** – складні ефіри акрилової кислоти або її солі. Акрилати легші за воду, слабо розчиняються в ній. Легко полімеризуються поліакрилати безбарвні рідини. Акрилати широко застосовують у виробництві полімерів, їх використовують як добавки до друкарських фарб та паст, компоненти лаків та інших.

**Активні форми кисню (АФК, реактивні форми кисню, РФК, англ. Reactive oxygen species, ROS)** – містять іони кисню, вільні радикали та перекису як неорганічного, так і органічного походження. Це невеликі молекули з винятковою реактивністю завдяки наявності неспареного електрона на зовнішньому електронному рівні.

**Амезит** – мінерал, гідроксил – алюмосилікат магнію. Септохлорит із групи каолінит-серпентин. Виявлений 1876 року в Честері (шт. Массачусетс, США), в асоціації з корундом. Названий іменем власника шахти Джеймса Еймса (James Ames).

**Амозит («коричневий азбест»)** – волокнистий різновид грюнериту, має склад  $MgFe_6[Si_4O_{11}]_2(OH)_2$  або  $MgO \cdot 6FeO \cdot 8SiO_2 \cdot H_2O$ . Наявний у жилках поперечно-волокнистої будови. Попелясто-сірий до коричневого, після вилучення з породи стає білим. Амозит стійкий до дії кислот та лугів. Має порівняно невисокі температуру плавлення (1000-1200°C) та властивості міцності.

**Амфіболи (від др.-грец. ἀμφίβολος – двозначний, неясний – через складний змінний склад)** – група породоутворюючих мінералів підкласу стрічкових силікатів. Загальна формула:  $R_7[Si_4O_{11}]_2(OH)_2$  де R = Ca, Mg, Fe. Амфіболи мають витягнутий, аж до голчастого, рідше короткостовпчастий вигляд кристалів, досконалу призматичну спайність, псевдогексагональну форму поперечного перерізу кристалів. Для багатьох амфіболів характерні азбестоподібні агрегати. Можуть також утворювати щільні маси (наприклад, нефрит).

**Амфіболовий азбест** – складний гідросилікат, за фізико-механічними властивостями подібний до мінералу хризотил-азбест, але має суттєві відмінності в кристалічній структурі.

**«Аноксемія»** – стан кисневого голодування організму. Це слово походить від грецьких коренів [ан (позбавлення)+оксиген (кисень)+емія (haima) (кров)] і означає недолік кисню; точніше кажучи, воно повинно було б застосовуватися тільки в цьому сенсі. Однак є умови, коли організм страждає від кисневого голодування, не спричиненого недостатністю кисню в крові. Баркрофт уважав, що термін «аноксія» повинен означати «кисневе голодування», що охоплює всі умови кисневого голодування організму незалежно від причин, оскільки, крім наявних трьох типів аноксії: «аноксичного», «анемічного» і «застійного», є четвертий, який Пітері і ван Слайк назвали «гістотоксичною аноксією» (від грецького гістос – тканина, токсіон – отрута). Термін «гіпоксія» (або «гіпоксемія») вживають деякі автори на позначення субнормального постачання киснем. На думку Віггерса, термін «гіпоксія» необхідно вживати за наявності у вдихуваному повітрі до 12% кисню, а «аноксія» – при більш низькому його відсотковому вмісті.

**Антофіліт** (лат. *Anthophyllite* – дослівно «гвоздика») – типовий метаморфогенний мінерал, силікат магнію та заліза, стрічкової структури з надгрупи амфіболів лужної будови. Названий за схожістю на червоно-коричневий колір гвоздики.

**Антракоз** – це ураження легень, що спричинене вдиханням частинок вугільного пилу, і для якого характерний розвиток легеневого фіброзу.

**Азбест амфіболовий (амезит, тремоліт, актиноліт, антофіліт, крокідоліт)** – № ООН: 2212. Клас: 9 – Інші небезпечні речовини та вироби. Код: M1 – Речовина, дрібний пил якого при вдиханні може становити небезпеку для здоров'я. № безпеки: 90 – Небезпечна для довкілля речовина.

**Азбестовий пил** – це зважені в повітрі частки зруйнованих волокон мінералу. За впливом на організм людини, на думку діячів з міжнародного агентства з вивчення раку, азбестовий пил є канцерогенною речовиною першої категорії.

**Атомний номер або зарядове число атомного ядра** – кількість протонів в атомному ядрі. Зарядове число дорівнює заряду ядра в одиницях елементарного заряду й одночасно дорівнює порядковому номеру відповідного ядра хімічного елемента таблиці Д. І. Менделєєва.

**Атопія** – схильність до надмірної імунної відповіді імуноглобуліну E (IgE) на нешкідливі речовини з навколишнього середовища. Клінічними проявами таких надмірних atopічних реакцій є алергічні захворювання. Причиною atopії може бути спадковість.

**Баритоз (baritosis)** – різновид пневмоконіозу, зумовлений систематичним вдихом пилу, що містить барій (сульфат барію) та його сполук. При рентгено-

логічному обстеженні в легенях видно характерні тіні, проте жодних порушень з боку функції дихальної системи здебільшого немає.

**Берилій (хімічний символ – Ве, від лат. Beryllium)** – хімічний елемент 2-ї групи (за застарілою класифікацією – головної підгрупи другої групи, ІА) другого періоду періодичної системи хімічних елементів Д. І. Менделєєва з атомним номером 4. Як проста речовина берилій – це тендітний відносно твердий метал світло-сірого кольору з характерним металевим блиском. Надзвичайно токсичний. Берилій та його сполуки є канцерогенами, група 1 за класифікацією МАІР.

**Бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ), також лікувальна бронхоскопія** – діагностична та лікувальна медична процедура, яка передбачає введення нейтрального розчину в бронхи та легені, подальше його видалення, вивчення стану дихальних шляхів та складу вилученого субстрату.

**Вермікуліт (від лат. vermiculus – черв'ячок) (син. бродрикіт, калсаджіт, джеферисит, зоноліт)** – мінерал із групи гідрослюд, що мають шарувату структуру. Продукт вторинної зміни (гідролізу та подальшого вивітрювання) темних слюд біотиту та флогопіту.

**Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), або вірус Епштейна – Барр, або вірус герпесу людини 4 типу, або герпесвірус людини тип 4 (ГВЧ-4, англ. Human gammaherpesvirus 4, раніше Human herpesvirus 4)** – вірус, що належить до гамма-герпесвірусів сімейства герпесвірусів.

**Вітватерсранд (африк. Witwatersrand [vət'vɑ:tərs'rɑnt] – «хребет білої води»)** – низький гірський ланцюг у провінції Гаутенг у Південно-Африканській Республіці.

**ГДК (гранично допустима концентрація)** – затверджений у законодавчому порядку санітарно-гігієнічний або рибогосподарський норматив.

**Гематит** – мінерал заліза Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Один із найголовніших залізних руд. Синоніми: червоний залізняк, залізний блиск (заст.). У перекладі з грецької слово «гематит» означає «криваво-червоний».

**Графітоз** – карбokonіоз, що виникає у робітників, котрі тривалий час вдихають пил графіту при його отриманні або застосуванні.

**Діоксид кремнію (оксид кремнію, IV; кремнезем, SiO<sub>2</sub>; лат. silica)** – безбарвні кристали з температурою плавлення +1713...+1728°C, що мають високу твердість і міцність. Діоксид кремнію – головний компонент багатьох земних гірських порід, зокрема, кізельгуру. Із кремнезему та силікатів складається 87% маси літосфери. У крові та плазмі людини концентрація кремнезему становить 0,001% за масою.

**Діатоміт** – пухкі або зцементовані крем'янисті відкладення, осадова гірська порода білого, світло-сірого або жовтуватого кольору, що складається понад 50% панцирів діатомей. Діатоміти бувають морського, рідше прісно-водного походження.

**Діатомова земля (діатоміт, інфузорна земля або кізельгур)** – це легка гірська порода сірого або жовтого кольору, утворена з панцирів діатомових водоростей. Цей продукт відомий у природі у вигляді крихких гірських порід або пухких та порошкоподібних мас, з дрібним та практично рівномірним зерном.

**Динасові вогнетриви (англ. the Dinas firebricks), від назви вапнякової скелі Дінас)** – вогнестійкі вироби, що витримують температуру в діапазоні від +1650°C до +1750°C. Основною сировиною для виготовлення є подрібнений кристалічний кварцит. Вогнетривкі матеріали, містять 93% діоксиду кремнію (кремнезему) і до 2–3% вапна за масою.

**Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)** – макромолекула, що забезпечує зберігання, передавання від покоління до покоління та реалізацію генетичної програми розвитку та функціонування організмів. Молекула ДНК зберігає біологічну інформацію як генетичного коду, що складається з послідовності нуклеотидів.

**Зольність (англ. ash content; нім. Aschegehalt m, Aschehaltigkeit f)** – масова частка золи, вміст у відсотках негорючого (на безводну масу) залишку, що створюється з мінеральних домішок палива при його повному згорянні. Позначається символом А. Для практичних потреб значення зольності, визначене за аналітичною пробю (Аа), здебільшого перетворюється на суху масу Ad або робочий стан палива. Для всіх типів твердих палив зольність – один із основних показників; використовується як обліковий, балансний та розрахунковий показник у практиці видобутку, переробки та споживання вугілля.

**ІЗЛ (ідіопатичні інтерстиціальні захворювання легень)** – різні ураження легень, патоморфологічною основою яких є хронічна дифузна запальна інфільтрація альвеол, дрібних бронхів, легеневих капілярів з результатом фіброзу. 3-поміж ІЗЛ 130 захворювань відомої і невідомої етіології.

**Інертний пил (англ. inert dust, inactive dust; нім. Gesteinsstaub m)** – тонко розмелений негорючий мінеральний матеріал (вапняк, гіпс, глина та ін.), що використовується в шахтах як засіб для захисту від вибуху вугільного пилу. Знижує температуру середовища при горінні та вибуху вугільного пилу та метану.

**Індій (хімічний символ – In, від лат. Indium)** – хімічний елемент 13-ї групи (за застарілою класифікацією – головної підгрупи третьої групи, IIIA), p'ятого періоду періодичної системи хімічних елементів Д. І. Менделєєва з

атомним номером 49. Належить до категорії постперехідних металів. Проста речовина індій – ковка, легкоплавка, дуже м'який метал сріблясто-білого кольору. За хімічними властивостями схожий на алюміній і галій, за виглядом – на цинк.

**Каолін** – глина білого кольору. Гірська порода з мінералами каолініту. Утворюється при руйнуванні гранітів, гнейсів та інших гірських порід, що містять польові шпати.

**Каоліноз** – пневмоконіоз, що зумовлений впливом глиняного пилу [ $(\text{Si}_2\text{O}_5)\text{OH}_4$ ]. Глина є групою мінералів, що містять каолініт – гідроалюмосилікат. Використовується як сировина в цегляно-керамічному виробництві.

**Кварц** – один із найпоширеніших мінералів у земній корі, породотворюючий мінерал багатьох магматичних та метаморфічних порід. Вільний вміст у земній корі – 12%. Мітиться в інших мінералах у вигляді сумішей та силікатів. Хімічна формула:  $\text{SiO}_2$ .

**Кізельгур, діатоміт, цілитель** – м'яка кремниста осадова порода, яку можна розкрити в дрібний порошок від крейдяного до майже білого кольору. Порода має розмір частинок в діапазоні від 3 мм до 1 мкм, але здебільшого від 10 до 200 мкм.

**Кислота Шиффа, періодична (відома як ПАСК)** – спеціальний плямотест, що проводять патологи для пошуку двох типів хімічних речовин на зразок тканини: тип цукру – глікоген, і тип білка – муцин.

**Коніоз (coniosis)** – загальна назва хвороб, що спричиняються впливом пилу на організм.

**Коніотуберкульоз (coniosis – грец. – пил, прах)** – запилення і туберкульоз. У цій групі всі форми туберкульозу легень за одночасної наявності пилових професійних захворювань: силікозу, асбестозу тощо.

**Коніофаг (coniophagus; коніо- + грец. phagos – той, що поїрає; сн. клітина пилова)** – макрофаг (гістіоцит) легневих міжальвеолярних перегородок, який фагоцитуює частинки пилу.

**Крокідоліт («блакитний азбест»)** – волокнистий різновид рибекіту. Його формула –  $\text{Na}_2\text{Fe}_5[\text{Si}_4\text{O}_{11}]_2(\text{OH})_2$  або  $\text{Na}_2\text{O} \cdot 3\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 8\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Наявний у поперечно-волокнистих жилках і має сіро-блакитний колір, що зберігається після розщеплення. Маючи дещо меншу температуру плавлення (1193°C), крокідоліт перевершує хризотил своєю стійкістю до кислот і лугів, а також властивостями міцності.

**Метод Illumina/Solexa** – метод секвенування нового покоління, розроблений компанією Solexa. В основі методу – принцип секвенування шляхом синтезу: одноланцюгові фрагменти ДНК закріплюються на твердій підкладці.

**Мікробіом** – сукупність мікроорганізмів, що населяють конкретне середовище існування, або сукупність генів мікроорганізмів такої спільноти. Термін часто використовують як синонім «мікробіоти» або «мікрофлори».

**Крокідоліт (від ін.-грец. крокіс – клаптик вовни, ворс і λίθος – камінь)** – азбестовий різновид мінералу рибекіту (група амфіболів).

**Легеневий альвеолярний протеїноз, ліпопротеїноз (ЛАП)** – рідкісне захворювання легень, яке характеризується накопиченням в альвеолах білків і ліпідів сурфактанту та дисфункцією альвеолярних макрофагів.

**Лігніт (ксиліт)** – різновид молодого бурого вугілля з великим вмістом води, низькими теплотворними характеристиками і типовим вмістом слабоуглефікованої деревини, а також від 60 до 75% вуглецю. На його частку у світі припадає майже 45% запасів бурого вугілля, яке використовують рідко, а якщо використовують, то брикетують, оскільки воно нестабільне під час зберігання і транспортування, низькокалорійне і потребує спеціальних печей. Використовується як паливо і як хімічна сировина в деяких регіонах Канади, США, Австралії, Румунії, Словенії, Польщі, Греції та Болгарії.

**Ліпопротеїни** – клас складних білків, простетична група яких представлена будь-яким ліпідом. Так, у складі ліпопротеїнів можуть бути вільні жирні кислоти, нейтральні жири, фосфоліпіди, холестериди.

**Мікробіота** – рід хвойних чагарників родини Кипарисові. Має єдиний вид Мікробіота перехреснопарна, поширений на південних і західних схилах Сіхоте-Аліня.

**Мукоциліарний кліренс (мукоциліарна система, МЦК)** – неспецифічний механізм, що захищає слизову оболонку органів дихання від зовнішніх впливів, а також з інфекціями. Апарат мукоциліарного кліренсу складається з війчастих клітин, що утворюють війчастий апарат бронхів, трахеї, порожнини носа, безпосередньо війок зі слизовим покриттям, що виробляється секреторними залозами келихоподібних клітин, клітин Клара та залоз підслизового шару. Стан усіх складових та ефективність їхньої взаємодії визначає мукоциліарний кліренс – важливий механізм захисту органів дихання. Мукоциліарна система є важливим складником системи місцевого захисту органів дихання, яка очищає (дренує) верхні та нижні дихальні шляхи від патогенних агентів різної екзогенної природи – фізичної, хімічної та біологічної.

**Муліт** – мінерал із класу силікатів, хімічний склад непостійний: від  $Al_6Si_2O_{13}$  до  $Al_4SiO_8$  (тобто від  $3Al_2O_3 \cdot 2SiO_2$  до  $2Al_2O_3 \cdot SiO_2$ ). Структура ромбічної сингонії, близька до структури сіліманіту, але муліт відрізняється значною впорядкованістю атомів Si і Al. Характерні тонкі призми, голчасті кристали, сноповидні агрегати. Муліт – найбільш високотемпературна сполука  $Al_2O_3$  із  $SiO_2$ , є важливим компонентом штучних технічних продуктів

(міститься в порцеляні, глиноземистій вогнетривкій – шамоті та ін.). Утворюється під час нагрівання каолініту до 950 °С, а також в інтервалі 1300–1550 °С силікатів глинозему: андалузиту, сіліманіту і кіаніту. Плавлена мулітова вогнетривкість досягається в електропечах із суміші бокситу, глинозему, каоліну, коксу тощо.

**Мінерал** (нім. *Mineral* або фр. *minéral*, від пізньолат. (aes) *minerales* – руда) – однорідна за складом і будовою частина гірських порід, руд, метеоритів, що є природним продуктом геологічних процесів і становить хімічну сполуку або хімічний елемент.

**Неорганічний виробничий пил** – мінеральний і металевий пил. Мінеральний буває абразивним, силікатовмісним. Металевий – свинцевий, алюмінієвий, залізний, марганцевий, мідний. У складі змішаного пилу одночасно можуть бути наявні органічні та неорганічні частинки.

**НОС група ферментів, що каталізують утворення оксиду азоту і цитруліну з аргініну, кисню і NADPH** – оксид азоту відіграє важливу роль в організмі ссавців, він виробляється фагоцитами в процесі боротьби з бактеріями, але також бере участь і в нейротрансмісії, регулюванні кровообігу, інших аспектах функціонування різних органів і тканин.

**Об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1)** – обсяг повітря, що видихається за першу секунду при максимально швидкому видиху; він вимірюється в мл та обчислюється у відсотках до ФЖЕЛ; здорові люди за першу секунду видихають щонайменше 70% ФЖЕЛ.

**Органічний пил** – суміш дрібних твердих частинок, які утворюються внаслідок обробки низки продуктів: зернових культур, бавовни, льону, дерева тощо. Біологічні частинки перебувають у повітрі в підвішеному стані та легко переносяться з повітряними потоками на великі відстані.

**Пневмоконіоз** – група професійних захворювань легень (невиліковних і необоротних), які спричиняються тривалим поглинанням виробничого пилу і характеризуються дифузним фіброзом у легневих тканинах.

**Пилове навантаження** – відношення рівня запиленості та стажу роботи.

**Поворотний гортанний нерв** (лат. *nervus laryngeus recurrens*) – гілка блукаючого нерва (десята пара черепних нервів), що забезпечує рухову функцію та чутливість структур гортані, зокрема голосових складок. Нерв є 6-ю зябровою дугою.

**Прик-тест** (від англ. *prick* – «укол») – один зі шкірних алергологічних тестів, які використовують у діагностиці алергічних захворювань. До шкірних алергологічних тестів належить прик-тест (раніше замість них робили скарифікаційний), внутрішньошкірний та аплікаційний. Прик-тест є швидким, зруч-

ним, недорогим і надійним методом алергодіагностики IgE-опосередкованих алергічних захворювань. Специфічні імуноглобуліни класу E (specific IgE, sIgE) продукуються імунною системою в гіперчутливих людей під впливом різних алергенів. Прик-тест використовують для діагностики алергічних реакцій негайного типу (по-іншому – IgE-обумовлених, або реакінових, або реакцій гіперчутливості 1-го типу, за класифікацією Gell & Coombs, 1977 р.).

**Проба або індекс Тіффно** – співвідношення ОФВ1 (мл)/ЖЄЛ (мл), помножене на 100%; у нормі становить не менше як 70–75%.

**«Промисловий пил»** – розсіяні в повітрі частинки твердої речовини (аерозоль), що утворилися під час різних виробничих процесів на промислових підприємствах і в сільському господарстві, яка має подразнювальну, токсичну, фіброзувальну дію на організм. Розрізняють неорганічний та органічний пил. До неорганічного пилу належить кварцовий (на 97–99% складається з вільного двоокису кремнію – SiO<sub>2</sub>), силікатний, металевий; до органічного – рослинний (борошняний, деревний, бавовняний, тютюновий тощо) та тваринний (вовняний, хутряний, волосяний та ін.). Змішаний пил, наприклад, такий, що містить у різному співвідношенні кам'яновугільний, кварцовий і силікатний пил, або пил залізної руди, який складається із залізного і кварцового пилу. Частинки промислового пилу підрозділяють на видимі (понад 10 мкм у поперечнику), мікроскопічні (від 0,25 до 10 мкм) та ультрамікроскопічні (менш як 0,25 мкм), які можна виявити за допомогою електронного мікроскопа.

**Позитронно-емісійна томографія** – це різновид медичної візуалізації, що називається радіоізотопним скануванням. Реєструючи радіацію після введення радіоактивного матеріалу, ПЕТ створює зображення, які можуть надати інформацію про функції тканини і здатні допомогти виявити аномальні тканини.

**Реакція Перлса** – виявлення в тканинному зрізі тільки двовалентного заліза (феритин і гемосидерин). Зріз при цьому забарвлюють жовтою кров'яною сіллю, з якою двовалентне залізо утворює берлінську блакить синього кольору.

**Сагітальний зріз** – розріз у площині двосторонньої симетрії тіла. Парасагітальний – розріз, у паралельній площині двосторонньої симетрії тіла. Фронтальний (лат. frontalis) – розріз уздовж передньо-задньої осі тіла перпендикулярно сагітальному.

**Саджевий пневмоконіоз** – обумовлений вдиханням сажі в процесі її отримання шляхом спалювання попутного нафтового газу та при застосуванні її в поліграфічній, гумовій та інших галузях промисловості.

**Седиментація (лат. sedimentum осідання)** – процес осідання дрібних частинок або макромолекул у рідині чи газі під дією сили тяжіння чи відцентрової сили.

**Серпентин** (від лат. *serpens* «змія»), або **змійовик** – група мінералів підкласу шаруватих силікатів, магнеіво-залізисті гідросилікати (не плутати з гірською породою серпентиніт).

**Силікати та алюмосилікати** – велика група мінералів. Для них характерний складний хімічний склад та ізоморфні заміщення одних елементів та комплексів елементів іншими. Головними хімічними елементами, що входять до складу силікатів, є Si, O, Al, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Mg, Mn, Ca, Na, K, а також Li, B, Be, Zr, Ti, F, H у вигляді (ОН) – або H<sub>2</sub>O та ін. Загальна кількість мінеральних видів силікатів близько 800. За поширеністю на їхню частку припадає понад 90% мінералів літосфери. Силікати та алюмосилікати є породоутворюючими мінералами, становлять основну масу гірських порід: польові шпати, кварц, слюди, рогові обманки, піроксени, олівін та ін. Найпоширенішими є мінерали групи польових шпатів і кварц, у частці яких близько 12% від усіх мінералів.

**Силікатоз** – захворювання з групи пневмоконіозів, що спричинене тривалим вдиханням пилу зі сполуками кремневої кислоти з оксидами металів; належить до професійних хвороб. Силікатним пилом є: азбест, тальк, каолін, олівін, нефелін, деякі ізоляційні матеріали, слюда та ін.

**Синдром зап'ясткового каналу** – неврологічне захворювання зі симптомами тривалого болю та онімінням пальців кисті. Належить до тунельної невропатії. Причиною захворювання є здавлення серединного нерва між кістками, поперечною кистьовою зв'язкою та сухожиллями м'язів зап'ястя.

**Синдром Каплана (силікоартрит, ревматоїдний пневмоконіоз)** – професійне захворювання. З характерними симптомами силікозу виявляються клінічні, рентгенологічні та імунологічні ознаки ревматоїдного артриту.

**Синдром Шегрена** – хронічне аутоімунне системне запальне захворювання невідомої етіології із симптомами: сухість ротової порожнини, очей та інших слизових оболонок (сухий кератит), унаслідок лімфоцитарної інфільтрації екзокринних залоз, що веде до порушення їх функцій.

**Секвенування біополімерів (білків та нуклеїнових кислот – ДНК та РНК)** – визначення їх амінокислотної або нуклеотидної послідовності (від лат. *sequentum* – послідовність). У результаті секвенування одержують формальний опис первинної структури лінійної макромолекули у вигляді послідовності мономерів у текстовому вигляді. Розміри ділянок ДНК, що секвенуються, зазвичай не перевищують 100 пар нуклеотидів (*next-generation sequencing*) і 1000 пар нуклеотидів при секвенуванні за Сенгером. За допомогою секвенування ділянок ДНК, що перекриваються, отримують послідовність ділянок генів, цілих генів, тотальної мРНК або повних геномів організмів.

**Сибірська виразка (карбункул злоякісний, антракс, anthrax; ін.-грец. *ἄνθραξ* – «вугілля, карбункул»)** – особливо небезпечна інфекційна хворо-

ба сільськогосподарських та диких тварин усіх видів, а також людини, що спричиняється бактерією *Bacillus anthracis*. Хвороба протікає блискавично, надгостро, гостро та підгостро (в овець та великої рогатої худоби), ангінозно (у свиней), переважно в карбункульозній формі – у людини. Відомі також орофарингеальна та гастроінтестинальна форми. Характеризується інтоксикацією, розвитком серозно-геморагічного запалення шкіри, лімфатичних вузлів та внутрішніх органів; протікає у шкірній чи септичній формі (також у тварин бувають кишкова та легенева форми).

**Синдром сухого ока (сухий кон'юнктивіт)** – патологія, причиною якої є зниження кількості та якості слізної рідини, що зволожує оболонку ока. У нормі слізна плівка оновлюється та зволожує очі при кожному морганні.

**Слюдяний пневмоконіоз** – пневмоконіоз від впливу пилу слюди, що трапляється рідко і переважно у вигляді інтерстиціальної форми.

**Солод** – намочене та пророщене насіння злаків: найчастіше ячменю, рідше – жита, пшениці, кукурудзи, тритикале. Пророщування насіння злакових культур сприяє процесу ферментації. Для припинення подальшої ферментації та видалення зайвої вологи пророщене насіння сушать гарячим повітрям.

**Станіоз** – металококіоз розвивається в робочих оловоплавильних заводів. Клінічні прояви хвороби незатяжні, рідко ускладнюється туберкульозним процесом і здебільшого не призводить до суттєвого порушення працездатності. Рентгенологічна картина станіозу складається з ознак недостатньо вираженого інтерстиціального фіброзу та поширених дрібних (діаметром до 2 мм) утворень округлої форми з чіткими контурами, що служать проявом відкладення в легенях рентгеноконтрастного пилу олова. При такому виді пневмококіозу можливий зворотний розвиток захворювання завдяки видаленню пилових частинок олова з мокротою.

**Стеарин (фр. *stéarine* < грец. *στέαρ* – «жир», «сало»)** – тригліцерид, органічний продукт, формула  $C_{57}H_{110}O_6$ . Це може бути інтерпретовано як потрійний естер, у якому три ОН-групи гліцерину пов'язані з трьома молекулами стеаринової кислоти. Залежно від контексту, стеарином також називають суміш пальмітинової ( $C_{15}H_{31}COOH$ ) і стеаринової ( $C_{17}H_{35}COOH$ ) кислот або естергліцериновий ефір цих кислот.

**Ступінь фіброгенності пилу** – ступінь вмісту в ньому вільного діоксиду кремнію ( $SiO_2$ ).

**Талькоз** – відносно доброякісний силікатоз виникає внаслідок вдихання пилу тальку. Рідше, ніж азбестоз, супроводжується синдромом бронхіту, менш виражена схильність до прогресування. Найважче протікає талькоз, спричинений косметичною пудрою.

**Тільця Меллорі (алкогольний гіалін)** – один із морфологічних маркерів зловживання етанолом, що виявляються і при деяких інших захворюваннях. Утворення, схожі на тільця Меллорі, отримані в низці експериментів.

**Тремоліт** – стрічковий силікат групи моноклінних амфіболів. Назва від долини Тремола, що у Швейцарії, біля Сен-Готардського гірського масиву, де було вперше виявлено.

**Фактор некрозу пухлини (ФНП, фактор некрозу пухлини-альфа, тумор-некротичний фактор (ТНФ), кахексин, кахектин, англ. TNF, TNF- $\alpha$ )** – позаклітинний білок, багатофункціональний прозапальний цитокін, що синтезується переважно моноцитами та макрофатами. Впливає на ліпідний метаболізм, коагуляцію, стійкість до інсуліну, функціонування ендотелію, стимулює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферону-гамма, активує лейкоцити, один із важливих факторів захисту від внутрішньоклітинних паразитів та вірусів. Уперше було виявлено в сироватці мишей, яким було введено БЦЖ та ендотоксин.

**Фіброгенність** – здатність спричиняти зміни у структурі легеневої тканини внаслідок вдихання пилу силікатів, двоокису кремнію, алюмінію тощо

**Фіброз легень** – захворювання, для якого є характерним заміщення легеневої альвеолярної тканини фіброзною (рубцевою), супроводжується погіршенням дихання хворого й може спричинити дихальну недостатність.

**Футерування** – облицювання вогнетривкими, хімічно стійкими, зносо – стійкими, а також теплоізоляційними матеріалами, яким покривається внутрішня поверхня металургійних печей, ковшів, топків котлів та іншого обладнання.

**Хризотил («білий азбест»)** – волокнистий різновид водного силікату магнію – серпентину, склад якого відповідає формулі  $Mg_6[Si_2O_5](OH)_8$  або  $3MgO \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$ . У природному хризотил-азбесті містяться домішки  $Fe_2O_3$ ,  $FeO$ ,  $Al_2O_3$ ,  $Cr_2O_3$ ,  $NiO$ ,  $MnO$ ,  $CaO$ ,  $Na_2O$  та  $H_2O$ . Він складає жилки у темно-зелених серпентинітах, виявляючи поперечно-волокнисту структуру. У щільному шматку хризотил-азбест має зелене або жовтувато-зелене забарвлення і перламутровий блиск, але після розщеплення (фібризації) на окремі волокна перетворюється на білу пухоподібну масу. Хризотил-азбест має дуже високу температуру плавлення ( $1521^\circ C$ ), приблизно при  $7000^\circ C$  втрачає кристалізаційну воду і стає крихким. Порівняно з амфібол-азбестами менш стійкий до дії кислот (розкладається в соляній кислоті); проте лугостійкий, відрізняється високими сорбційними, тепло-, звуко- та електроізоляційними властивостями.

**Цеоліти (англ. zeolite) (від грец. – кипляче каміння)** – велика група близьких за складом і властивостями мінералів, водні алюмосилікати кальцію та натрію з підкласу каркасних силікатів, зі скляним або перламутровим блис-

ком, відомих своєю здатністю віддавати та знов поглинати воду залежно від температури та вологості. Іншою важливою властивістю цеолітів є здатність до іонного обміну – вони здатні вибірково виділяти і знову вбирати різні речовини, а також обмінювати катіони. Цеоліти бувають природні та синтетичні.

Основні групи цеолітів – натроліт, шабазит, гейландит, стильбіт (десмін), морденіт, томсоніт, ломонтіт, клиноптилоліт.

**Цитотоксична дія** – пряме або опосередковане пошкодження клітинних структур, зумовлених структурно-функціональними ушкодженнями у відповідних органах і тканинах – органотоксичною дією: нефротоксичною, гепатотоксичною, мієлотоксичною та ін.

**HLA, Human Leukocyte Antigens (людські лейкоцитарні антигени, або система тканинної сумісності людини)** – група антигенів гістосумісності, головний комплекс гістосумісності (далі МНС) у людей. Представлені більш ніж 150 антигенами. Локус, розташований на 6-й хромосомі, містить велику кількість генів, пов'язаних з імунною системою людини. Цими генами кодуються, зокрема, й антигенпредставницькі білки, розташовані на поверхні клітини. Гени HLA є людською версією генів МНС багатьох хребетних (на них проводилося безліч досліджень МНС генів).

**Убіквітин** – невеликий консервативний білок еукаріотів, що бере участь у регуляції процесів внутрішньоклітинної деградації інших білків, а також у модифікації їхніх функцій. Найвний у всіх тканинах багатоклітинних та одноклітинних еукаріотичних організмів.

**Еріоніт** – загальна назва мінералів-цеолітів підгрупи еріоніту. Уперше виділений і описаний Eacle A. S. (1898).

## Передмова

---

---

Вивчення медицини – це вивчення людства. З самого початку появи людини на землі найважливішим питанням стало збереження життя. Завжди і всюди на людину чекали хвороби, за якими могла приховуватись смерть. Тому люди з давніх давен цікавилися хворобами, намагаючись встановити їх причину та можливість лікування.

Професійні хвороби не є винятком, оскільки з розвитком суспільства, виробництв та технологій з'явилися хвороби, пов'язані з певною професією, галуззю, а конкретніше – з відповідними умовами праці. Безумовно, пов'язані з професією захворювання виникають унаслідок безлічі біологічних, хімічних, фізичних та психологічних чинників, які присутні в робочому середовищі або іншим чином трапляються у процесі роботи. Більше того, медицина праці займається вивченням впливу всіх видів праці на здоров'я та впливу здоров'я на здібності та ефективність працівника.

Таким чином, професійним чи виробничим захворюванням є будь-яке хронічне захворювання, що виникає внаслідок професійної діяльності. Ці дефекти в гігієні праці зазвичай виявляються, коли доведено, що захворювання більш поширені серед певної групи працівників, ніж серед населення в цілому або серед інших груп працівників.

Представлена монографія розкриває багато причинних аспектів професійної діяльності, які, по суті, можна запобігти, усунувши негативні умови праці. Як відомо, контроль професійних ризиків для здоров'я знижує кількість професійних хвороб та нещасних випадків, а також покращує здоров'я та моральний дух виробничої сили, що призводить до підвищення ефективності праці. У наданому дослідженні наголошується, що у більшості випадків моральні та економічні цінності набагато переважають витрати на усунення професійних ризиків. Крім того, ця монографія відображає значущість конкретної трудової діяльності, яка є не тільки основою життєдіяльності та розвитку людини, а також за своєю природою пов'язана з суспільною працею, завдяки її творчій ролі у житті суспільства, причетності людини до суспільних результатів.

Можливо тому це видання не залишило поза увагою і імена основоположників Харківської школи профпатологів, які невіддільні від історії розвитку вітчизняної медицини. Науково-практичний метод і методологія діяльності описуваних діячів представляли не тільки професійну суть, а й життя, оскільки вони бачили те, що бачив багато хто, але думали про те, що нікому не спало на думку.

У зв'язку з цим не можна не відмітити, що в науці та практиці існують етапи, коли сумація нових даних, що з'являється по мірі вивчення того чи ін-

шого процесу (наприклад, поява неінвазивних маркерів запалення в легенях; КТ ОГК; можлива участь генів, що кодують синтез оксиду азоту у розвитку патології легень при муковісцидозі; відкриття геному людини з визначенням генетичних детермінант захворювань; створення лікарських засобів з новими фармакокінетичними можливостями тощо) дає можливість новому погляду на діагностику та ведення професійних захворювань. І такий зміст відображається у кожній главі представленої монографії.

З цих позицій розглядаються історичні аспекти та науково-практичні напрями професійних хвороб, причини їх розвитку та клініко-променевої патерни, що дозволяють знайти своєчасно правильний діагноз.

Чим глибше вникаєш у зміст представленого літературного дослідження, тим більше можна бути впевненим, що всі історичні та клінічні факти, а також положення зайняли своє гідне місце. Знаючи авторів, можна стверджувати, що досконале володіння предметом, який вони вивчають, вважається для них неодмінним. Адже відобразити вченого чи лікаря, осмислити його діяльність, описати те чи інше захворювання у всіх його проявах можна лише зрозумівши суть того, що він зробив у науці чи практичній діяльності.

Запропонована на розгляд читача монографія призначена не тільки для профпатологів, вона необхідна і для пульмонологів, фтизіатрів, терапевтів, сімейних лікарів та студентів медичних університетів, оскільки дозволяє дати оптимальні та чіткі рекомендації щодо сучасного розуміння професійних хвороб легень та алгоритму їх діагностики.

На закінчення можна побажати цій книзі широкого розповсюдження, подальшого вдосконалення в наступних виданнях і бути потрібною при вивченні професійних хвороб бронхо-легеневої системи.

Доктор медичних наук,  
професор, академік АМН України  
**Ю. І. Фещенко**

## Вступ

---

В монографії розглянуто широкий спектр професійних захворювань легень різного генезу з позицій науки про експозицію, яка сьогодні активно використовується як зарубіжними [1], так і вітчизняними вченими [2].

Відомо, що наука про експозицію є цілісною концепцією не зважаючи на наявність різних джерел експозицій, яка враховує вплив шкідливих факторів на здоров'я працюючих у єдиному комплексі професійного (виробничого) та навколишнього середовища. Адже традиційний контроль хімічного забруднення навколишнього середовища далеко не завжди враховує ступінь хімічного забруднення на робочому місці. Аналогічним чином професійна (або промислова) гігієна, зазвичай, не враховує внесок екології в незадовільний стан здоров'я людини на робочому місці.

В монографії, під керівництвом клініциста, класичної школи, доцента Е. М. Ходоша підібрані для наукового аналітичного розгляду актуальні вітчизняні та зарубіжні науково-практичні проблеми, на перший погляд, різного походження, але при детальному професійному аналізі вони всі підпадають у тій, чи іншій мірі, під оцінку єдності з позицій науки про експозицію, що дає можливість в кожному випадку для творчої розробки як діагностичних, так і ефективних профілактичних заходів з оздоровлення робочих місць та захисту здоров'я працюючих та населення.

В загальній частині монографії переконливо обгрунтовується раціональність вибраного наукового підходу до розгляду існуючих проблем з точки зору науки про експозицію. Зокрема, використовується положення Національного профілю (НП) з безпеки та гігієни праці (БГП) України, який однозначно визнав, що, діюча система в країні вже не відповідає існуючому соціально-економічному контексту й демонструє ознаки певних диспропорцій стосовно потреб громадян і підприємств. У зв'язку з цим, НП рекомендує існуючу правову дихотомію та незалежний підхід до питань охорони праці, з одного боку, та санітарно-гігієнічних питань, з іншого боку, слід замінити більш інтегрованими, цілісними та взаємопов'язаними гігієнічними, профпатологічними, юридичними і практичними підходами. Замість існуючого низькорівневого, коригуючого, реактивного, що базується на відшкодуванні та компенсації, підходу до БГП в Україні слід запровадити високорівневий

проактивний підхід, заснований на оцінюванні ризиків та запобіганні ризикам, зосереджений переважно на заохоченні поліпшення стану БГП на підприємствах, на точній та постійній оцінці ризиків, пов'язаних з екологією, і на реалізації за її результатами узгоджених програм і заходів із запобігання професійним ризикам відповідно до рекомендацій Директиви Ради 89/391/ЄЕС та ст. 3 Директиви ЄС 89/656/ЄЕС.

Адже сьогодні неможливо не враховувати екологічну ситуацію в Україні улюбих випадках оцінки впливу навіть тільки окремих професійних чи побутових факторів на здоров'я як працюючих, так і населення.

Так, на даному періоді за ступенем забруднення всю територію України можна умовно розподілити на ряд зон.. Питома вага різних зон становить: відносно чисті зони – 7% загальної земельної площі (заповідники і національні парки); умовно чисті – 8%; мало забруднені – 15%; забруднені – 40%; дуже забруднені – 29%; екологічної катастрофи – 1%. Нині приблизно 15% території України з населенням більше, ніж 10 млн чоловік має критичний екологічний стан, з них приблизно 1% – це зони екологічного лиха. До таких зон, зокрема належать забруднені території внаслідок Чорнобильської аварії, Донбас і Середнє Придніпров'я з екологічно небезпечними підприємствами.

Незважаючи на зниження промислового виробництва, стан довкілля в Україні погіршився. Щороку збільшуються викиди хімічних речовин в атмосферу на 3–7%. Кожного року в атмосферне повітря потрапляє 6,5 млн т шкідливих токсичних викидів. Із них 4,5 млн т – викиди промислових підприємств, 2,5 млн т – викиди транспорту, з них 90,5% – викиди автомобільного транспорту. На одного жителя України в середньому припадає по 133 кг шкідливих речовин. В Україні виробляється 5% світового обсягу мінеральних ресурсів, але застарілі виробничі процеси, відсталі технології призводять до значного забруднення довкілля: щорічна кількість забруднення на 1 м<sup>2</sup> площі у 6,5 рази більша, ніж у США, і в 3,2 рази, ніж у Європейському Союзі.

За даними Нагорної А. М., 2018 динаміка зайнятого населення свідчить, що воно зменшилось від 1995 року на 35,0%, коли його кількість складала 23,72 млн осіб, у 2017 році – 15,44 млн. Таке зменшення пов'язане зі «згортанням» деяких видів виробництва, закриттям підприємств, «переміщенням» робочого потенціалу до тіньової економіки, а також на роботу за кордоном, до когорти безробітних, до непродуктивної сфери та ін. Спостерігається тенденція до переходу від великих

підприємств до малих і середніх. З 1,97 млн підприємств за видами економічної діяльності питома вага великих, середніх і малих складає 0,6%, 5,7%, 93,7% відповідно, що ускладнює контроль за умовами праці. Смертність населення в Україні знаходиться на другому місці в світі і найбільша в Європі й країна займає перше місце в світі за рівнем природного скорочення населення (- 6,3‰). У структурі професійної захворюваності перше місце належить хворобам пилової етіології (серед якої неможливо виключити комбінований вплив атмосферного та виробничого хімічного забруднення), друге – кістково-м'язової системи та сполучної тканини, третє – вібраційній хворобі. З різних причин професійну захворюваність перевели у сферу загальної захворюваності. Навіть при такому недовиявленому рівні профзахворюваності суспільство на ліквідацію наслідків втрачає щорічно близько 1,14% ВВП.

За довгостроковими науковими дослідженнями Щербаня М. Г. з співавторами, виконаним за дорученням МОЗ України, зокрема в НДР «Наукове обґрунтування медико-соціальної клінічної концепції з охорони громадського здоров'я населення індустріального мегаполісу від екологічної патології хімічного генезу», доведено, що в межах України серед населення виникла та розповсюджується екологічна хвороба хімічної етіології, етіологічним фактором якої є поверхнево-активні речовини, які можуть бути чинниками як виробничого, так і в більшій мірі побутового середовища

В роботі Безродної А. І. доведено, що мультифакторні захворювання генетичного генезу можуть провокувати захворювання професійного генезу.

В численних науково-практичних працях Ходоша Е. М. чітко визначено, що захворювання легеневої системи відносяться до хвороб з мультиетіологічними чинниками.

У розділах під авторством доцента Ходоша Є. М. в монографії надано актуальну та новітню інформацію з проблем патолого-радіологічної кореляції: кремнезем та вугільного пилу. Особливий професійний інтерес та цінність представляє його трактовка методології щодо не візуалізуючих клінічних методів діагностики захворювань легень. Автор впевнений, що історія професійного та екологічного впливу – це сьогодні ключ до діагностики професійної патології. Зокрема, три основних компонента комплексного професійного анамнезу включають хронологію та докладне висвітлення задач діагностики захворювання

легень. Адже відомо, що існує велика кількість захворювань легень чинниками виникнення яких, або появи їх ускладнень, можуть бути речовини, що забруднюють робочі міста на виробництвах, чи присутні у жилих приміщеннях, а у патогенезі їх шкідливого впливу на організм працюючих чи населення присутній морфологічний променевий ефект.

У даних випадках діагноз професійного чи побутового захворювання легень повинен ґрунтуватися на комплексному врахуванні даних анамнезу, а також фізіологічного и радіологічного обстеження. При розгляді професійних інтерстиціальних захворювань легень важливість візуалізації для діагностики очевидна. Специфічне лікування багатьох професійних захворювань легень сьогодні повинно розглядатись тільки з урахуванням комплексного підходу на основі новітніх даних. Інтеграція результатів візуалізації з іншими даними клінічної оцінки важлива для досягнення точності діагнозу, прояву раннього етапу захворювання та оптимізації довгострокового контролю і профілактики. Між тим, завжди необхідно враховувати, що завжди зможе понадобится використання фібробронхоскопії з бронхоальвеолярним лаважем, а також трансbronхіальна біопсія. Це особливо важливо та показано при грануломатозних захворювань легень, коли вже є наявності лімфоцитарний альвеоліт. При фіброзуючих інтерстиціальних захворюваннях легень в деяких випадках прогнозованого професійного бронхіоліта біопсія легень може мати важливе значення для підтвердження діагнозу, а також прийняття рішення щодо раціональності використання терапії системними глюкокортикостероїдами, або імуносупресантами. З появою антифібротичних методів лікування ідіопатичного легеневого фіброзу та прогресуючого фіброзного фенотипу повинно бути гістологічне підтвердження, а також диференціація від аналогічних професійних ІЗЛ, що може мати кардинальне клініко-терапевтичне значення.

У розділі «Актуальні сучасні проблеми медицини праці» (Щербань М. Г., Мельник О. Г.) наведено аналіз ситуації в Україні з проблем гігієни праці та профзахворювань, а також обґрунтовується необхідність впровадження проблеми мікробіому легень з метою оптимізації лікування та профілактики ХОЗЛ.

Це далеко не повний перелік проблем, який включено до складу монографії. Немає сумніву, що монографія стане корисним виданням для широкого кола науковців, лікарів, аспірантів, інтернів та студентів.

*Нехай не докоряють мені за те, що я не сказав нічого нового: ново саме розташування матеріалу.*

Блез Паскаль

---

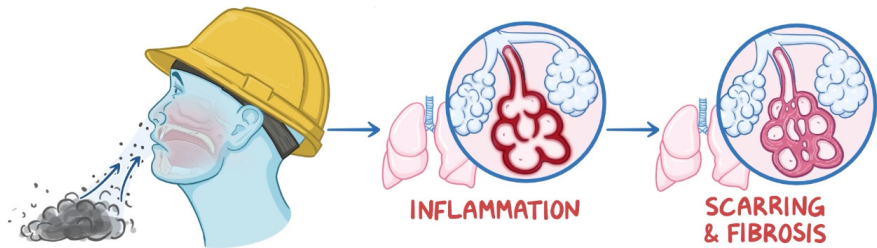
---

## Розділ 1

---

---

# ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ



Історія професійних захворювань починається разом з організованою працею. Нові види діяльності протягом історії провокували появу найрізноманітніших професійних захворювань.

Історично медицина праці обмежувалася лікуванням травм та захворювань, що виникають у робітників у процесі виробничої діяльності. З роками ситуація змінилася: співробітники заводів, фабрик та офісів отримали право на отримання медичних послуг праці. У результаті медицина праці сформувалася як галузь медицини, що займається підтримкою здоров'я, профілактикою і лікуванням захворювань та нещасних випадків у працюючого населення на робочому місці.

Хвороби, безпосередньо пов'язані з професією, визнавалися ще ранніми єгипетськими та римськими лікарями, а сучасна професійна медицина почалася з Бернардіно Рамацціні, італійського лікаря 17 століття, який настійно радив лікареві, який бажає дізнатися причину скарг пацієнта, дізнатися про його род занять. , кількість людей, що наражаються на потенційні небезпеки на роботі, швидко зростало. Почастішали травматичні ушкодження, стали розпізнаватись захворюю-

вання, спричинені вдиханням пилу, шкідливих газів і пар, найчастіше немедичними особами.

Спочатку програми професійної медицини були спрямовані на лікування травм чи захворювань, що виникли в результаті або під час роботи. Незабаром стало очевидним, що профілактика була більш економічною, ніж лікування. Були розроблені захисні пристрої та розміщені навколо рухомих частин машин. Програми контролю були розроблені інженерами для видалення шкідливого пилу та пари шляхом правильної вентиляції робочих приміщень або заміни на менш токсичні матеріали. Коли інженери не могли контролювати навколишнє середовище, процес стримувався, щоб запобігти чи хоча б мінімізувати вплив на робітників. У крайньому випадку, робітники носили захисні засоби, такі як маски та спеціальний одяг.

З розвитком профілактичного контролю кількість професійних захворювань зменшилася. Однак розробка нових процесів і нових матеріалів створювала нові небезпеки з дедалі більшою швидкістю, і була потрібна постійна пильність. Наприклад, визнання того, що в результаті дії берилію може виникнути захворювання легень, продемонструвало необхідність постійного інформування про потенційно токсичні матеріали. Це також продемонструвало, що матеріал, що колись вважався нетоксичним, насправді може виявитися токсичним. Таке розширення розуміння може бути викликано зміною фізичних чи хімічних характеристик матеріалу, зміною методу використання матеріалу, зміною ступеня впливу матеріалу на людей та можливим синергізмом з іншими матеріалами.

Турбота про професійні захворювання призвела до відповідальності перед загальним станом здоров'я робітників не лише через зацікавленість у їхньому добробуті, а й тому, що це був хороший бізнес. Хороша програма професійної медицини покращила відносини між працею та керівництвом та скоротила кількість прогулів. Також знизилася плинність робочої сили та зросла продуктивність праці. У багатьох випадках економія, отримана за рахунок скорочення премій, що виплачуються за компенсаційним страхуванням працівників, пішла на оплату програми професійної медицини. Залежно від країни та професії типи програм охорони здоров'я сильно різняться, наприклад, великі підприємства, як правило, пропонують широке охоплення, тоді як дрібні заводи можуть

мати обмежені медичні програми. Комплексні програми, крім лікування захворювань і травм, можуть включати огляди перед прийомом на роботу і періодичні огляди в процесі роботи.

У всьому світі недостатньо знань і звітності про професійні захворювання, а результати, що отримуються, викликають сумніви. Опубліковані дані про професійні захворювання менше, ніж звітів про травми, оскільки випадки професійних захворювань менш вражають, ніж, наприклад, вибух міни, що спричинив безліч смертей. Щоб виявити, що якийсь конкретний пил, хімічна речовина або тип фізичної енергії шкідливі, може знадобитися кілька років спостережень та досліджень. Крім того, у лікарів можуть виникнути труднощі з ухваленням рішення про те, що захворювання пов'язане із професійною діяльністю. Багато професійних захворювань імітують захворювання, викликані іншими причинами, і мало що відомо про згубні наслідки та ознаки незначного впливу токсичних хімікатів, що триває. Інша проблема пов'язана з тим, що, хоча можна запідозрити професійне захворювання, лікарям часто не вистачає тестів, що дозволяють визначити таке захворювання як специфічне. В результаті на кожен діагностований випадок професійного захворювання може припадати безліч початків або не виявлених випадків одних і тих же причин. Впровадження матеріалів невідомої токсичності, а також зміни у виробничих операціях можуть створити нерозпізнані проблеми у запобіганні шкідливим наслідкам доти, доки вони не зачеплять робітників.

## **1.1. Доіндустріальна, індустріальна епохи та двадцяте століття**

---

---

Першим зареєстрованим спостереженням професійного захворювання може стати випадок важкої свинцевої коліки у робітника, який видобуває метали. Воно описано в третій книзі «Епідемії», що приписується Гіппократу (IV століття до н. е.). Інші ранні автори також визнавали зв'язок між певними розладами та професіями. Римський учений Пліній (I століття зв. е.) описував отруєння ртуттю як хвороба

рабів, оскільки шахти, забруднені парами ртуті, вважалися надто шкідливими здоров'я римських громадян, і тому ними працювали лише раби. Проте загалом лікарі давнини не дбали про здоров'я робітників.

У середні віки зростання видобутку металів у Центральній Європі надихнуло німецького мінералогу Георгіусу Агріколи (Georgius Agricola) провести детальне дослідження операцій з видобутку золота та срібла. У його книзі «De Re Metallica», опублікованій посмертно в 1556 році, Агрікола описав застосовувані примітивні методи вентиляції та індивідуального захисту, поширені нещасні випадки та катастрофи на шахтах, а також такі професійні захворювання шахтарів, як «утруднення дихання та руйнування легень», спричинені шкідливими наслідками вдихання пилу.

Більш докладний звіт про професійні розлади було написано Бернардіно Рамацціні (Bernardino Ramazzini), професором медицини спочатку в університеті Модени, а потім в університеті Падуї (рис. 1).



Рис. 1. Італійський лікар, професор, послідовник ятрофізики  
Бернардіно Рамацціні.

Його «De Morbis Artificum Diatriba» (Хвороби робітників, 1700 р.) містить описи хвороб, пов'язаних з 54 різними професіями, від отруєння ртуттю венеціанських виробників дзеркал до хвороб, що вражають

вчених людей. Рамацціні вважав, що лікар має визначити професію пацієнта, щоб виявити причину його розладу. Його зазвичай вважають батьком медицини праці [1,2].

Промислова революція XVIII століття виявилася глибоким впливом на професійні захворювання. Швидкий технологічний прогрес і промисловий ріст призвів до перенаселеності, антисанітарним умовам праці та в повсякденному житті, що супроводжувалося відповідним ростом нещасних випадків і смертей, викликаних новим обладнанням і впливом токсичних матеріалів. У 1775 році сер Персивалл Потт, лондонський хірург, зв'язувався з частим виникненням плоскоклітинного раку мошонки, у хлопчиків-трубочистів, із сажем, що ввійшов в їх шкіру в результаті тривалого впливу димової пилу.

У той же час, професійні шкідливості травматичного характеру (наприклад, падіння кровельщиків) не стали вважатися професійними захворюваннями. Чарльз Тернер Такра (1795-1833), лікар з Лідса, був англійським хірургом і розвів подальше вивчення медицини праці у Великобританії. У своєму труді «Вплив основних мистецтв, професій та професій про здоров'я та довголіття» (1831), описані захворювання легень, викликаних пилом, від яких, зазвичай, страждають шахтери і шлифовщики металів. Автор помер в 1833 році від туберкульозу легень у віці 38 років. У 1895 році Великобританія ввела обов'язкову систему повідомлень, яка вимагала від медичного персоналу повідомити, про всі випадки визначених захворювань, головному інспектору заводів. Інші індустриальні країни наслідували приклад Великобританії, і протягом XIX і XX століть продовжували прийматися правові положення, що стосуються здоров'я робочих [3].

Хоча захворюваність на такі класичні професійні захворювання, як отруєння свинцем і сибірка, у промислово розвинених країнах, знизилася, жодна їх не було викорінено. Крім того, внаслідок розвитку технологій продовжують розвиватися нові захворювання. Рентгеновські промені були відкриті в 1895 році, а через 20 років близько 100 рентгенологів померли в результаті професійного опромінення. Захворювання, пов'язані з азбестом, вперше були зареєстровані в першій половині XX століття, а в 1974 році серед робітників, зайнятих полімеризацією мономеру вінілхлориду, була виявлена гемангіосаркома – рідкісна злаякісна пухлина печінки. У майбутньому можуть з'явитися й інші

професійні захворювання, пов'язані з використанням промислових процесів і матеріалів. Однак паралельно з розвитком нових технологій та професійними небезпеками йшов розвиток служб гігієни праці. Промислова медицина більше не піклується в першу чергу про запобігання нещасним випадкам на виробництві та захворюванням серед робітників фізичної праці, оскільки тепер спрямована на захист та покращення здоров'я всіх класів та видів робітників. У 1950 році об'єднаний комітет Міжнародна організація праці та Всесвітня організація охорони здоров'я (МОП/ВООЗ) визначила проблеми гігієни праці як: сприяння та підтримання найвищого рівня фізичного, психічного та соціального благополуччя працівників усіх професій; попередження серед працівників відхилень у стані здоров'я, спричинених умовами їхньої праці; захист працівників при їх працевлаштуванні від ризиків, що виникають внаслідок впливу факторів, шкідливих для здоров'я; розміщення та підтримання робітника у професійному середовищі, адаптованому до його фізіологічного оснащення, і, коротше кажучи, пристосування праці до людини та кожної людини до її роботи [4,5].

У більшості країн Заходу відповідальність за здоров'я та безпеку на роботі покладається на роботодавця, хоча уряд може встановлювати стандарти безпеки. Послуги з гігієни праці надаються роботодавцями як пільги і, як правило, відокремлені від інших послуг охорони здоров'я. У колишньому Радянському Союзі гігієні праці приділялася першочергова увага, і вони були повністю інтегровані у загальну систему медичного обслуговування. У країнах і країнах третього світу, багато з яких переживають швидку індустріалізацію, важливість гігієни праці дедалі більше усвідомлюється. Проте проблеми впливу професійних шкідливостей часто посилюються раніше недоїданням і високою захворюваністю на інфекційні захворювання. Тому служби гігієни праці в цих країнах найчастіше є найбільш практичними та економічно ефективними у поєднанні з наданням первинної медико-санітарної допомоги.

На сьогодні професійною вважають будь-яку хворобу, що виникає внаслідок впливу факторів ризику під час виконання роботи чи професійної діяльності. Такі захворювання найпоширеніші у професійних спільнотах, ніж серед популяції загалом. Їх поділяють на:

1. Захворювання легень. 2. Шкірні захворювання та 3. Інші. Травми до професійних захворювань не відносять, навіть якщо їх було отримано під час роботи. Найчастіше професійні захворювання запобіжні, тому що їх можна уникнути, якщо дотримуватись усіх заходів безпеки на робочому місці [6].

## **1.2. Бронхолегеневі захворювання у працівників текстильної промисловості**

---

---

Праця на текстильній фабриці може піддати людину впливу пилу та волокон, що сприяє розвитку низки хвороб органів дихання.

Професійні захворювання легень: хронічний (пиловий) бронхіт, бронхіальна астма яка представляє гетерогенне захворювання, при якому бронхіальне дерево має хронічне алергічне запалення з оборотною бронхіальною обструкцією. У свою чергу, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – гетерогенне захворювання, при якому розвивається аномалія дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), що викликають стійку, прогресуючу бронхіальну обструкцію. І бісиноз – реактивне захворювання дихальних шляхів, яка викликана вдиханням необробленої бавовни-сирцю, льону або коноплі. Бісиноз – це астмоподібний синдром [7].

Про симптоми цих хвороб та їх високий ризик у працівників текстильної промисловості лікарі повідомляли ще з початку XVIII століття, але лише у XX столітті їх почали діагностувати, що було пов'язано з останніми відкриттями в галузі імунології та спірометрії. Ризики для здоров'я, пов'язані з бронхолегеневими захворюваннями, можна значно знизити, якщо контролювати вплив парів, пилу та речовин, що переносяться по повітрю [8]. Для цього можна використовувати систему вентиляції, очищення повітря, засоби індивідуального захисту та змочування запоорошених процесів.

Бронхолегеневі захворювання можуть бути оборотні, тому що було помічено, що припинення роботи з текстилем веде до відновлення та поліпшення роботи та функції органів дихання.

### **1.3. Свинцеві коліки та отруєння ртуттю у рабів**

---

---

Ще в епоху Античності лікарі та вчені почали звертати увагу на зв'язок між хворобами та видом діяльності людини. Так, наприклад, у IV столітті до н. е. Гіппократ описував випадки кольок у робітника, який видобуває метали. Зараз можна припустити, що це одна з ознак отруєння свинцем – свинцева колька. Робітники отримували отруєння, коли вдихали частки свинцю, проковтували забруднений свинцем пил, воду та їжу. Запобігти такому отруєнню було б нескладно, оскільки на сьогоднішній день рекомендується мити руки і продукти, частіше протирати пил, обтрушувати одяг і взуття, на якому можуть бути частинки свинцю.

У I столітті нової ери. деякі захворювання ще стали професійними, але вже класифікувалися як хвороби рабів. Приклад – отруєння ртуттю, яке зустрічалося лише у людей, зайнятих на роботах у шахтах. Лише до 1700 року було написано перший звіт про хвороби, пов'язані з певними видами діяльності. Його автора, Бернардіно Рамацціні, як ми зазначали раніше, зараз вважають вченим, який заклав основу для вивчення професійних захворювань. Звіт «Про хвороби робітників» містив інформацію про захворювання робітників 54 спеціальностей. Крім того, Б. Рамацціні рекомендував лікарям-сучасникам уточнювати інформацію про рід занять пацієнта, щоб точніше визначити хворобу та ефективніше з нею боротися [9,10].

### **1.4. Епоха промислових отруєнь: хвороба сортувальника вовни («сибірка»), отруєння свинцем у гончарів, малярів та людей, зайнятих на виробництві фарб**

---

---

Промышленная революция привела к возникновению новых производственных процессов – и новых профессиональных заболеваний. Болезнь сортировщика шерсти. Сибирская язва – редкое, но серьёзное бактериальное заболевание. Обычные хозяева язвы – овцы,

крупный рогатый скот, лошади и козы. Её споры способны выживать десятилетиями и даже веками, именно поэтому при работе с шерстью заражённых животных с сибирской язвой стали сталкиваться её сортировщики. Язва проникает в организм сортировщика несколькими путями: через кожу, порезы и при вдыхании спор, которые сохранялись в шерсти. Снизить заболеваемость удалось с помощью химической дезинфекции шерсти, ношения перчаток и защиты органов дыхания. Считается, что с сибирской язвой всё ещё могут столкнуться ветеринары, специалисты, работающие с шерстью и шкурами, охотники и люди, занимающиеся разделкой туш животных. Чтобы предотвратить заражение после контакта со спорами, специалисты рекомендуют: приём антибиотиков; вакцину от сибирской язвы; в редких случаях – лечение моноклональными антителами [15,16].

Отравление свинцом у гончаров, маляров и людей, занятых на производстве красок. В эпоху промышленной революции использование металлов, в том числе свинца, выросло, но профилактических мер по предотвращению отравлений было недостаточно. На опасных производствах, связанных со свинцом и его парами, часто были заняты женщины и дети.

Свинец попадал в организм человека несколькими путями: при контакте с кожей и слизистыми, когда его случайно проглатывали и при вдыхании свинцовых паров. Отравление свинцом вызывало: анемию; подагру; энцефалопатию; неврологические осложнения; нефропатию; артериальную гипертонию; осложнения во время беременности.

Медицинское и научное сообщество не могло игнорировать проблему отравления свинцом. В 1878 году детям в Британии запретили работать на фабриках по производству белого свинца, а в 1883 году вышел первый в мире Закон о фабриках, направленный на борьбу с профессиональным заболеванием. В тот же период вышла работа Чарльза Такра, который разработал меры для снижения вредного воздействия свинца на здоровье рабочих. Он также первым сформулировал принцип удаления и замены вредных агентов в производстве. В середине XX века на заводах стали отказываться от использования свинца, начали устанавливать вытяжную вентиляцию и делать увлажнение во время пыльной работы, а также внедрять средства индивидуальной защиты [17].

## 1.5. Рак – перше офіційне професійне захворювання

---

---

Історію ракової хвороби можна простежити до стародавніх єгиптян, оскільки вони вже почали відрізняти доброякісні пухлини від злоякісних і, навіть, описали випадок раку грудей. У 1775 році злоякісне новоутворення стало першою офіційно задокументованою професійною хворобою. Лондонський хірург сер Персівалл Потт (Percivall Pott, 1714-1788рр.) (рис. 2).



Рис. 2. Англійській хірург: один із видатних основоположників охорони праці, хірургії, онкології, ортопедії-травматології («перелом Потта», «Поттов горб»).

Спочатку Потт вступив учнем до цирульника-хірурга в Лондоні і з рештою зумів здобути посаду помічника хірурга у поважній лікарні Святого Варфоломія у Лондоні (зазвичай званої Бартс) у 1745 році. У тому ж році хірурги відокремилися від цирульників, після трьох століть партнерства та заснували свою власну гільдію.

Доктор Потт звернув увагу на часті випадки плоскоклітинного раку мошонки у сажотрусів. Він став пов'язувати ці випадки з сажею, що

в'їлася в шкіру сажотрусів. Її впливу неможливо було уникнути, адже англійським сажотрусам доводилося спускатися у вузькі димарі.

Відсутність гігієнічних стандартів, належного захисного одягу та захисних кремів підвищували ризик розвитку раку. Деякі сажотруси працювали босими або навіть голими, а милися рідко. Крім того, сажотруси піддавалися повторному шкідливому впливу: для збору сажі вони могли використовувати ковдру, якою потім ховалися під час сну [11].

Завдяки знанням, отриманим П. Поттом, в Англії почало розвиватися законодавство у сфері охорони праці. У 1834 році запровадили закон, який забороняє дітям молодше 14 років займатися чищенням димоходів, а 1840 року цей вік підняли до 16 років. Інші промислові країни наслідували приклад Великобританії, і протягом XIX і XX століть почали вводити правові норми щодо здоров'я робітників [12,13].

Інші приклади зв'язку злоякісних пухлин та професійної діяльності – ароматичні аміни, які містяться у фарбі, пов'язані з раком сечового міхура (1), раком шкіри, який може бути пов'язаний з роботою зі смолою (2). Підвищений ризик раку і цирозу печінки ймовірний у людей тих професій, які зловживають алкоголем – офіціанти, кухарі, моряки та ін. [14].

## **1.6. Нові технології – нові захворювання: рентгенологічна професія як причина професійного захворювання, гемангіосаркома, спричинена мономером вінілхлориду**

---

---

У XX столітті люди стали рідше стикатися з класичними професійними захворюваннями. При цьому з'явилися нові хвороби і вони пов'язані з прогресом, технологіями та обладнанням.

X-промені (рентгенівські промені) були відкриті 8 листопада 1895 року і майже відразу їх почали застосовувати в медицині. У січні 1896 рентгенограму вперше зробили в клінічних умовах, а вже в лютому в одній тільки Північній Америці цю технологію застосовувало 46 експериментаторів. Хоча застосування рентгенівського методу процвітало, мало хто думав про можливі наслідки його для здоров'я, тобто про захист від рентгенівських променів. Рентгенівський метод

використовували навіть для збільшення продажів взуття: будь-який бажаючий міг зробити знімок прямо в магазині, щоб подивитися, як виглядає його нога в обв'язці. Деякі вчені попереджали про можливу шкоду, але цього було недостатньо – лікарі продовжували застосовувати рентгенівське випромінювання без захисту та навіть проводити експерименти на собі [18].

Через 20 років після відкриття рентгенівських променів близько 100 рентгенологів померли внаслідок професійного опромінення. Деякі з них одержували опіки, а в когось розвивалися онкологічні захворювання.

У 1905 році був проведений перший конгрес радіологів, після якого нарешті почало з'являтися захисне обладнання, а саме, рукавички та фартухи зі шкіри або свинцевої гуми, рентгенівська тестова рука доктора Шиллінга (до цього лікарі перевіряли налаштування апарату, помістивши в нього свою руку), внаслідок чого лікарі стали залишати кабінет та спостерігати за процедурою через скло. У наш час рентгенівський кабінет будують максимально безпечним за допомогою радіаційно стійких матеріалів: спеціальних цеглин, пластин та скла.

Полівінілхлорид (ПВХ) відкрив французький хімік Анрі Віктор Реньо в 1835 році, але широке застосування він отримав після 1926, коли вчені навчилися підвищувати його еластичність (рис. 3).

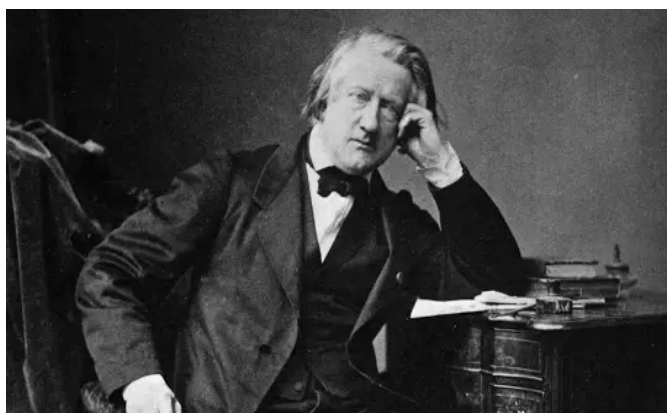


Рис. 3. Реньо, Анрі Віктор. Французький хімік та фізик.  
Відкривач полівінілхлориду.

На початку 1974 р. лікар, який працював на заводі з виробництва ПВХ у США, повідомив про декілька випадків рідкісної ангіосаркоми

(кемангіоендотеліома) печінки. Цей випадок дав початок епідеміологічним дослідженням на цьому та інших заводах, і в результаті з'ясувалося, що причиною захворюваності є вплив мономеру вінілхлориду. Цей мономер виявився канцерогенним для печінки і викликав як гемангіосаркому, а й інші пухлини.

Після низки досліджень було розроблено заходи безпеки на підприємствах. Апарати почали робити більш герметичними, покращили вентиляцію та збирання пилу від полівінілхлориду в приміщеннях. Співробітникам видавали засоби індивідуального захисту, а саме виробництво стало більш автоматизованим.

У 1919 році створено Міжнародну організацію праці (МОП). Вона була покликана відстоювати права людини в робочій сфері і в тому числі боротися з професійними захворюваннями та запобігати їм. До цього часу саме ця організація займається визначенням переліку професійних захворювань, на підставі яких робітникам виплачують компенсації та допомоги.

Навіть наприкінці ХХ століття продовжують виникати нові професійні захворювання. Яскравий приклад – сибірка, викликана бактеріями з групи *V.cereus*. Вперше її зареєстрували у 1997 році, і випадки зараження продовжуються до теперішнього часу. Зараження відбувається через те, що зварювальники піддаються впливу парів металів та мінерального пилу, які підвищують сприйнятливість до легеневих інфекцій. Також є припущення, що пара заліза діють як поживні речовини для *V.cereus*. Як заходи щодо запобігання захворюванню пропонують використання менш токсичного типу зварювання, облаштування загальної та місцевої витяжної вентиляції, регулярне прибирання, у тому числі вологе. Засоби індивідуального захисту для зварювальника повинні включати респіратор, комбінезон та робочі черевики [19].

## **1.7. Професійні захворювання епохи віддалення, захворювань опорно-рухового апарату та професійні алергії**

---

У наш час зусилля фахівців з охорони та гігієни праці спрямовані на захист та покращення здоров'я всіх класів та категорій працівників. Але незважаючи на те, що люди стали уважніше ставитися до умов

праці, нові професійні захворювання все одно з'являються та розвиваються [20].

Захворювання опорно-рухового апарату охоплюють широкий спектр проблем зі здоров'ям від простого болю в спині або шиї до інвалідності. На території країн Європейського союзу болі в спині – найпоширеніше професійне захворювання і з ним стикаються 43% робітників. Слідом ідуть біль у шиї та верхніх кінцівках – 41%.

Порушення опорно-рухового апарату ведуть до виникнення різних дисфункцій та пов'язаних захворювань. Ці проблеми виникають через виконання повторюваних дій, монотонних завдань, незручної пози під час роботи, можливих вібрацій та некомфортної температури.

В епоху офісної та віддаленої роботи з дому у людей частіше стали виникати синдром зап'ясткового каналу, артрит, біль у попереку та спині. Це пов'язано, зокрема, з неправильною організацією робочого місця [21].

Для профілактики професійних захворювань опорно-рухового апарату рекомендують реорганізувати процеси на виробництві: наприклад, використовувати механічні пристрої для підйому та перенесення важких вантажів, робити спеціальні ручки або прорізи, щоб робітникам було зручно піднімати вантажі, змінити планування робочого місця. Більше того. Розробляється тестування екзоскелетів для робітників, які дозволять позбавити спину та ноги від надмірних навантажень. Для тих, хто працює в офісі або вдома, є рекомендації щодо облаштування ергономічного робочого місця, які допомагають виключити травми та розлади, пов'язані з перенапругою м'язів, поганою поставою та завданнями, що повторюються. А ще можна робити розминку під час роботи.

Для профілактики професійних захворювань опорно-рухового апарату рекомендують реорганізувати процеси на виробництві: наприклад, використовувати механічні пристрої для підйому та перенесення важких вантажів, робити спеціальні ручки або прорізи, щоб робітникам було зручно піднімати вантажі, змінити планування робочого місця. Більше того. Розробляється тестування екзоскелетів для робітників, які дозволять позбавити спину та ноги від надмірних навантажень. Для тих, хто працює в офісі або вдома, є рекомендації щодо облаштування ергономічного робочого місця, які допомагають виключити травми та розлади, пов'язані з перенапругою м'язів, поганою поставою та завданнями, що повторюються. А ще можна робити розминку під час роботи.

Під професійною алергією розуміють захворювання, спричинене фактором ризику чи характером роботи, які вказані у переліку професійних захворювань. Розвиток професійної алергії нерідко безпосередньо з несприятливими умовами праці. Як відомо, алергію у людини може спровокувати будь-яка речовина, яка випаровується чи вдихається. Загалом існує понад 300 виробничих речовин, здатних викликати професійні алергічні захворювання.

Однак найчастіше виробнича алергія з'являється у людей, які працюють на фармацевтичній промисловості, керамічних та бетонних заводах, у аптечних працівників, у хутрових виробництвах та приміщеннях, де високі температури.

Вплив алергенів або хімічних речовин під час роботи може спричинити професійну алергію, таку як астма, риніт, кон'юнктивіт, кропив'янка та контактний дерматит. Деякі речовини, такі як латекс, можуть викликати як респіраторну, і шкірну алергію [23].

## **1.8. Психічні розлади, пов'язані з роботою, і що таке насильство та домагання на роботі**

---

---

Психічні розлади існували за всіх часів – але за умов сучасності їм стали приділяти більше уваги. Найпоширеніші професійні психічні розлади – це стрес, депресія і тривога. З ними можуть зіткнутися будь-які фахівці – від лікарів до працівників газової компанії.

Чому важливо дбати про психічне здоров'я працівників? Шкода ментальному здоров'ю завдають різних чинників. Це можуть бути: неадекватна політика компанії в галузі охорони здоров'я та безпеки;

погані методи комунікації та управління; обмежена участь співробітника у прийнятті рішень або низький контроль за своєю областю роботи; негнучкий робочий графік; неясні завдання чи цілі роботи; постійно зростаюче навантаження; високий особистий ризик – наприклад, у співробітників швидкої допомоги чи поліції; знущання; домагання, зокрема психологічні.

У деяких співробітників може розвинути посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Ризик його виникнення тісно пов'язаний з умовами праці, тяжкістю травми, яку отримав або який був свідком

співробітника, особливостями особистості, відносинами між колегами, а також психічними розладами в історії хвороби [22].

Для захисту ментального здоров'я на робочому місці Всесвітня організація здоров'я рекомендує впроваджувати служби психологічної підтримки, а також залучати співробітників до прийняття рішень, дозволяти їм відчувати контроль та участь у житті компанії. Крім того, співробітникам радять грамотно вибудовувати здоровий баланс між роботою та особистим життям: обмежувати переробки, правильно відпочивати, організувати свою діяльність так, щоб залишався час та сили на себе та близьких.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Eun-A Kimcorresponding, Seong-Kyu Kang Historical review of the List of Occupational Diseases recommended by the International Labour organization (ILO) Ann Occup Environ Med. 2013; 25: 14 doi: 10.1186/2052-4374-25-14
2. Bernardino Ramazzini // Gran Enciclopèdia Catalana (кат.) – Grup Enciclopèdia, 1968.
3. Franco G, Franco F. Bernardino Ramazzini: The father of occupational medicine. Am J Public Health. 2001;91(9):1382. [PMC free article]
4. Mereweather ER, Price CW. Report on the effects of asbestos dust on the lungs and dust suppression in the asbestos industry. London: HMSO; 1930.
5. Д. Петтс, М. В. Д. Рен, BR Nation, Дж. Гатри, Б. Кайл, Л. Питерс, С. Мортлок, С. Кларк и К. Берг. Краткая история профессиональных заболеваний: асбест, химикаты, радий и не только Ulster Med J., январь 2021 г.; 90 (1): 32–34. PMID: PMC790790
6. World Health Organization. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. List of classifications: agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–127. [Internet] Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2020 [Cited Nov 2020]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>.
7. Abigail R. Lara. General information about lung diseases caused by environmental factors Directory MSD, 2020.
8. Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. Br Med J. 1932;2:1143–4.
9. Carrie A. Redlich, MD, MPH, Efia S. James, MD, MPH, Brian Linde, MD, MPH, Yale Occ and Env Medicine Program 2020

10. Ramazzini B. Diseases of Bakers, Millers. In: Wright WC. Disease of workers – De Morbi Artificum. New York: Hafner Publishing Company Inc; p. 1713.
11. Brown JR, Thornton JL. Percivall Pott (1714-1788) and chimney sweepers' cancer of the scrotum. *Br J Ind Med.* 1957;14(1):68–70. [PMC free article]
12. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72(12):5135–9. [PMC free article] [PubMed]
13. Health and Safety Executive. Occupational cancer statistics in Great Britain. London: HSE; 2019.
14. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer.* 2012;107(Suppl 1):S3–7. [PMC free article].
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Cutaneous anthrax associated with drum making using goat hides from West Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(23):628–31.
16. Bennett E, Hall IM, Pottage T, Silman MJ, Bennett AM. Drumming-associated anthrax incidents: exposures to low levels of indoor environmental contamination. *Epidemiol Infect.* 2018;146(12):1519–25. [PMC free article]
17. Health and Safety Executive. Work-related ill health and occupational health in Great Britain. London: HSE; 2019.
18. Radiology occupational disease World Health Organization 7 July 2023 | Q&A
19. Н. Г. Проданчук, Г. М. Балан, О. А. Харченко, Т. Ф. Харченко, Л. И. Пвякель, Е. А. Баглей Професійний та екологічний ризик вініл- і полівінілхлориду Український журнал сучасних проблем токсикології 2012, № 3–4 (58-59).
20. Muir GD. Hazards in the chemical laboratory 2nd ed. London: Chemical Society; 1977.
21. W F Peate Occupational musculoskeletal disorders *Prim Care.* 1994 Jun; 21(2):313–27 PMID: 8084920
22. Mental health at work World Health Organization 28 September 2022.
23. Muñoz-López F. Occupational Allergic Diseases *Allergologia et Immunopathologia* Vol. 34. Issue 5. 2006\$ p.177–179 DOI: 10.1157/13094023

*Знайди мету, ресурси знайдуться.*

Фазліддін Джамалов

---

---

## Розділ 2

---

---

# ІСТОРИЧНІ І НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ НАУКОВО- ДОСЛІДНОГО ІНСТИТУТУ ГІГІЄНИ ПРАЦІ ТА ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ



У 2023 р. виповнилося 100 років Українському інституту робітничої медицини, на сьогодні Науково-дослідному інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету (НДІ ГП та ПЗ ХНМУ), що був заснований 7 травня 1923 р. Слід зазначити, що цей інститут став першим в Україні і третім

у світі. З самого початку його діяльності перед ним були поставлені завдання щодо збереження здоров'я працівників, проведення науково-дослідних розробок і вирішення питань професійної патології і гігієни. Увесь цей час колектив Інституту гігієни праці і профзахворювань стояв на передовому рубежі у їх вирішенні. Ця діяльність розкриває 100-річний складний і плідний шлях розвитку Інституту.

Історія створення Інституту має глибоке коріння. Вона починається в березні 1923 р., коли в Харкові відбувся Перший з'їзд робітничої медицини, де з програмною доповіддю виступив Е. М. Каган – відомий лікар-гігієніст, який брав активну участь у розбудові системи робітничої медицини в Україні. У ході доповіді ним була висловлена думка про необхідність створення Інституту робітничої медицини, у якому б «поєднувалися науково-дослідна діяльність з практичним обслуговуванням робітничої маси... для задоволення специфічних запитів робочого класу в галузі охорони здоров'я». Такий інститут, з одного боку, міг би стати компетентним керівним органом у науково-практичній та дослідницькій діяльності, а з іншого – мав би достатньо сил і ресурсів для виконання важливої роботи з підготовки кваліфікованих спеціалістів у галузі робітничої медичної патології і гігієни праці.

З'їзд прийняв відповідне рішення, на виконання якого постановою Колегії відділу робітничої медицини Народного комісаріату охорони здоров'я (НКОЗ) УРСР від 7 травня 1923 р. було створено перший в Україні Інститут робітничої медицини. Базою для Інституту стала Перша робітнича поліклініка (рис. 1), яка на той час була найбільшою поліклінічною установою в країні, що вже тоді відігравала значну роль у відпрацюванні організаційних форм у розробці низки питань цієї галузі. Директором Інституту був призначений Е. М. Каган (1923-1931) [1, 2].



Рис. 1. Перша робітнича поліклініка (сучасний вигляд, Харків)



Е. М. Каган

Перед Інститутом було поставлено чотири нагальних завдання: а) науково-дослідна розробка з вирішенням питань професійної патології і гігієни – з одного боку, експертизи і робітничої медицини – з іншого; б) сприяння підготовці і підвищенню рівня кваліфікації робітників у різних галузях робітничої медицини, патології та гігієни праці; в) сприяння і керівництво працею установ робітничої медицини в галузі професійної патології, гігієни і визначення працездатності; г) популяризація ідей робітничої медицини і відомостей з професійної патології та гігієни у широких масах населення.

Розуміючи цінність і незамінність кожного з цих методів, Інститут від самого початку створив спеціальні відділення: клінічне, статистичне, експериментальне та гігієнічне. Крім того, за ініціативою Е. М. Кагана у 1925 р. при Інституті було відкрито філіали в індустріальних центрах країни. Кожний із них мав свої пріоритети: Дніпропетровський філіал – металургійна промисловість, Донецький (Сталіно) – вугільна, Київський – сільське господарство та цукрова промисловість, Одеський – легка індустрія і харчова промисловість. Згодом вони стали самостійними інститутами.

У цей же період в Інституті було відкрито спеціальну лабораторію, що займалася розробкою методик відбору пилових проб, вивченням пилових часточок, запиленості на виробництві та ін.; була побудована єдина на той час у СРСР експериментальна установка: велика аеродинамічна труба, призначена для проведення досліджень у галузі аерації. Крім того, були створені лабораторії, які займалися розробкою методик із фізіології праці. Однією з них довгий час керував Е. М. Каган.

Перші роботи в цій галузі відзначалися тим, що проводилися безпосередньо в промислових умовах з урахуванням питань організації

праці на промислових підприємствах. Ці дослідження стали визначним внеском у вивчення промислової втоми і фізіологічної раціоналізації праці та відпочинку. Робота Е. М. Кагана «Изучение физиологического режима труда в литейных цехах» написана, наприклад, на основі матеріалів гігієнічного вивчення діяльності на сімох ливарних підприємствах Харкова. Наукова робота була надрукована у 1925 р. і стала зразком комплексного наукового дослідження гігієни праці у конкретній галузі (рис. 2).

Значним науковим досягненням співробітників Інституту на той час стали розробки з проблем фізіології праці. Особливий інтерес у цьому плані становить стаття «Фізіологічне обґрунтування нормування праці і відпочинку». У 1928 р. групою аспірантів під керівництвом Е. М. Кагана були проведені дослідження щодо порівняльного вивчення ручної та конвеєрної збірки борон на заводі сільськогосподарських машин. Ця робота стала підставою для низки рекомендацій щодо раціоналізації праці на конвеєрах.



Рис. 2. Засідання Наукової ради Інституту робітничої медицини (1926)

Особливо важливе місце в діяльності вітчизняних гігієністів у цей період посідає соціальний напрям. Очоливши Інститут робітничої медицини, Е. М. Каган від самого початку усвідомив величезне соціальне значення поставлених перед Інститутом завдань і необхідність застосування у його діяльності методів соціальної гігієни. Прекрасним прикладом успішного та важливого соціально-гігієнічного дослідження є монографія Е. М. Кагана, присвячена вивченню ревматизму у гірників.

Дослідники вивчали метеорологічний чинник, сирість і вогкість у шахтах, вентиляцію, організацію трудових процесів, улаштування

надшахтних будівель, забезпечення робітників спецодягом і взуттям. Були залучені матеріали загальних досліджень здоров'я робітників, історії хвороб тих, хто лікувався на Слов'янському курорті, санітарних обстежень рудників, матеріали страхових органів, амбулаторій, бюро експертизи з непрацездатності тощо. Всебічний аналіз отриманих результатів дав змогу Е. М. Кагану зробити важливий висновок щодо хронічного ревматизму гірників як професійного захворювання, в етіології, патогенезі і подоланні якого величезна роль належить соціально-гігієнічним чинникам. У 1934 р. на IV Міжнародному конгресі, присвяченому боротьбі з ревматизмом, він виступив із програмною доповіддю.

Разом із науковою діяльністю Е. М. Каган вів велику педагогічну роботу, створивши і очоливши кафедру гігієни праці в Харківському медичному інституті (1923-1938). У 1928 р. за його ініціативою в медичних інститутах були створені санітарно-гігієнічні факультети. Водночас він керував кафедрою професійної гігієни Українського інституту удосконалення лікарів (Харків; 1928–1933). У діяльності Е. М. Кагана велике місце посідало редагування «Трудов Украинского института гигиены труда и профзаболеваний», які почали виходити з перших років його існування. Редагував він і численні наукові статті співробітників Інституту і кафедри та журналів: «Советский физиологический журнал», «Профессиональная патология и гигиена», «Врачебное дело», «Профилактическая медицина» [3].



З. Д. Горкін

В 1931 р. відбулися зміни в керівництві Інституту та змінилася його назва. Тепер він називався Українським центральним інститу-

том гігієни праці та профзахворювань. Директором Інституту було призначено Зиновія Давидовича Горкіна (1931-1937), заступником директора і директором із наукової частини залишився Е. М. Каган. Саме тоді закінчується будівництво нової будівлі Інституту (архітектор В. А. Естрович), яка відповідала потребам і запитам наукової установи, що постійно розвивалась (рис. 3).



Рис. 3. Будинок Українського центрального інституту профпатології та гігієни праці (1935)

Змінюється зміст і напрям діяльності Інституту, він значно тісніше пов'язується з промисловістю. Частіше організуються спеціальні експедиції для вивчення і оздоровлення умов праці робітників її провідних галузей. Так, на початку 30-х років ХХ ст. гігієністи Харкова почали роботу з вивчення гігієни праці та профпатології в гірничорудній промисловості [4, 5]. Зокрема, досліджувалися умови праці робітників, захворюваність на пневмоконіози та розроблялися заходи щодо їх профілактики. Перші дослідження з цього напрямку були проведені під керівництвом В. К. Навроцького на рудниках Криворізького басейну в 1928–1929 рр. У результаті цих робіт було визначено фізіологічні основи режиму праці та відпочинку робітників різних підземних професій, шляхи раціоналізації процесу вентиляції рудників, а також захворюваність на силікоз серед гірників.

Значного розвитку в Інституті в цей період здобула промислова токсикологія. В середині 20-х років ХХ ст. під керівництвом О. І. Черкеса було розпочато перші дослідження з вивчення отруєнь свинцем та окисом вуглецю. На основі результатів цих досліджень уперше в Радянському Союзі О. І. Черкесом був розроблений метод киснево-карбогенної терапії при отруєннях окисом вуглецю. Цей метод увійшов

до комплексу лікувальних заходів, які застосовують при отруєннях, що супроводжуються кисневим голодуванням. Саме в Харківському інституті гігієни праці була сконструйована перша в Радянському Союзі установка для масового застосування кисневої терапії.

Для вивчення промислової токсикології в Україні велику роль відіграв розвиток промислово-санітарної хімії. Початок діяльності санітарно-хімічних (раніше їх називали фізико-хімічними) лабораторій в УРСР теж було покладено у Харкові. У результаті було розроблено низку пристроїв, які давали змогу якісно уловлювати досліджувані гази, випарування чи аерозолі. В Українському інституті гігієни праці і профзахворювань були запропоновані нові на той час чутливі методи кількісного визначення багатьох речовин у повітрі промислових підприємств коксобензольної та аніліно-фарбової промисловості.

Необхідно зазначити, що завдяки своїм дослідженням харківські токсикологи в 1939 р. встановили і запропонували для державних стандартів гранично допустимі концентрації (ГДК) 39 отрут.

Поряд з цими роботами розпочалися дослідження з гігієни виробничого освітлення. Були виконані перспективні дослідження з вивчення та раціоналізації штучного освітлення. Зокрема, Харківський інститут розробив нормативи раціонального освітлення для ливарних цехів рудничного виробництва.

Вперше у вітчизняній профпатології в Інституті почалась розробка з питань вивчення професійної ртутної інтоксикації. У результаті роботи, проведеної в умовах експедиції на Микитівському руднику і в клініці Інституту, були обґрунтовані і запропоновані методи діагностики і лікування хронічної ртутної інтоксикації, які зберегли свою актуальність дотепер.

Особливе значення набули праці Д. Д. Шапіро (1933), які були присвячені змінам в організмі працюючих, що контактували з промисловими отрутами, які мають алергенні властивості. Ці дослідження дали змогу зробити цінні теоретичні наукові узагальнення і запропонувати низку практичних заходів щодо профвідбору, експертизи працездатності при профзахворюваннях.

У довоєнні роки в Інституті вперше в СРСР було розпочато дослідження впливу ультрафіолетової радіації на функції організму та на перебіг різних інтоксикацій. У результаті цих досліджень було встановлено, що ультрафіолетове опромінення скорочує та полегшує

перебіг деяких професійних інтоксикацій. Ці роботи виконувалися під керівництвом і за активною участю З. Д. Горкіна, який у 1937 р. залишив посаду директора Інституту гігієни праці і перейшов на викладацьку роботу до 1-го Харківського медичного інституту на посаду завідувача кафедри гігієни праці [6]. Матеріали досліджень щодо ультрафіолетового випромінювання, розробки методів і засобів профілактики «світлового голодування» у робітників гірничодобувних та вугільних підприємств лягли в основу його докторської дисертації на тему: «Влияние ультрафиолетового облучения на некоторые функции организма и течение профессиональных интоксикаций», яку він захистив у 1939 р.

Фундаментальні положення його праці були викладені на Вченій раді МОЗ України та МОЗ СРСР, рішенням якої було започатковано масове ультрафіолетове опромінення підземних робітників з метою профілактики та оздоровлення. Пізніше, втілюючи їх в життя, Рада міністрів СРСР у 1957 р. прийняла постанову про обов'язкове будівництво фотаріїв на побутових комбінатах усіх шахт країни, що будуються.

Не забували в Інституті і про навчання кадрів. Для багатьох медичних закладів вищої освіти (ЗВО) він став базою підготовки лікарів-гігієністів. Тут готували наукові кадри в галузі гігієни, фізіології праці і промислової токсикології. Промислово-санітарні лікарі і санітарні інспектори Наркомпраці УРСР проходили перепідготовку на курсах підвищення кваліфікації. У 1940 р. за редакцією професора З. Д. Горкіна вийшов перший в Україні навчальний посібник «Методика профессионально-гигиенических исследований». Таким чином, до початку Другої світової війни Український центральний інститут гігієни праці та профзахворювань перетворився на центр дослідницької, наукової і практичної роботи в галузі медицини праці.

Високу оцінку діяльності Інституту гігієни праці у той час давали почесні гості з багатьох країн, які відвідували його і залишали свої враження у книзі відгуків. Вона збереглася й донині, і там можна побачити схвальний відгук на адресу Інституту від наркому охорони здоров'я М. О. Семашко, який він зробив у 1924 р. Зокрема, у відгуку відомого вченого-гігієніста, генерального секретаря гігієнічної секції бюро праці Ліги націй, професора Л. Кароцці зазначено: «...Харьковский институт является центром исследовательской, учебной и практической работы в области медицины труда, подобного которому нет в мире...» (1935; рис. 4, 5).



Рис. 4. Вирізки з газети «Соціалістична Харківщина» від 08.08.1935, № 198

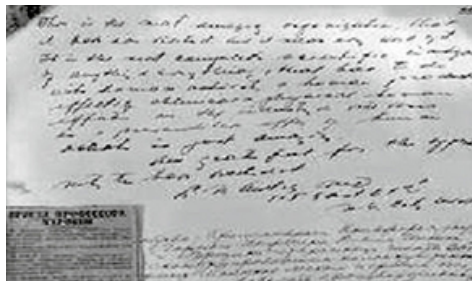


Рис. 5. Відгук керівника Секції бюро праці Ліги націй професора Л. Кароці

Розповідаючи про історію Інституту гігієни праці другої половини 30-х років ХХ ст., не можна не згадати про страшні події сталінських репресій. Досягнувши значних успіхів у науковій діяльності, отримавши визнання як кращий серед подібних закладів, Український центральний інститут гігієни праці та профзахворювань втратив велику кількість талановитих працівників. Одним з них став і Е. М. Каган, який у 1938 р. за жальгідними звинуваченнями був заарештований і Особливою нарадою НКВС СРСР засуджений до 5 років виправних робіт у таборі. Директором Українського центрального інституту гігієни праці і профзахворювань з 1938 по 1941 р. став Наум Давидович Кроль, відомості про якого в Інституті не збереглися.

У липні 1941 р. директором Інституту призначено доктора медичних наук (1939), професора (1940) Василя Корнійовича Навроцького, який з 1927 р. працював завідувачем різних відділів, зокрема, перед війною завідував відділом профілактичної гігієни і промислової санітарії. Він віддав Інституту 25 років свого життя.



В. К. Навроцький

У своїй автобіографії про цей період Василь Корнійович написав так: «У 1941 р. за завданням Наркомздорів'я УРСР евакуював Інститут до Новосибірську і розгорнув роботу виключно для обслуговування оборонної промисловості». Разом із колективом Інституту і Новосибірською санітарною організацією він проводив велику роботу щодо забезпечення необхідних умов праці на промислових оборонних підприємствах.

Друга світова війна поставила перед гігієною праці низку нових дуже відповідальних практичних завдань. У перші дні війни перед інститутами гігієни праці виникла зовсім нова проблема: в умовах світломаскування зберегти в цеху, за умов значної теплоти газовиділення, необхідний мінімальний обмін повітря. У короткий термін були розроблені основні принципи і конструктивне оформлення обладнання, що забезпечувало достатнє провітрювання цехів зі збереженням повною мірою умов світломаскування.

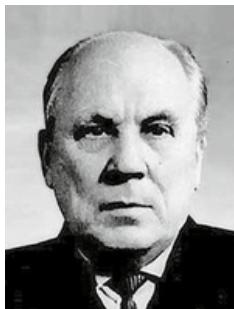
Одна з найважливіших практичних задач, що виникли перед інститутами гігієни праці у роки війни, полягала в наданні науково-методичної допомоги створеним медико-санітарним частинам на підприємствах оборонної промисловості в їх роботі щодо зниження захворюваності і травматизму. Український центральний інститут гігієни праці та профзахворювань плідно працював у всіх цих напрямках.

У кінці 1943 р. колектив Інституту під керівництвом В. К. Навроцького повертається до Харкова і за відновлення охорони здоров'я в Україні. У 1944 р. Василь Корнійович одночасно з роботою в Інституті гігієни праці продовжує свою педагогічну діяльність в Українському інституті удосконалення лікарів на посаді завідувача кафедри гігієни праці (м. Харків).

В. К. Навроцький протягом 20 років очолював Республіканську комісію АН УРСР з боротьби із силікозом. Під час своєї роботи в комітеті він, зокрема, обґрунтував поліетіологічність виникнення пилового фіброзу легень, систематизував різні види пилу, визначив два основні напрями дослідження патогенезу силікозу – фізико-хімічну і біологічну концепції, які дають змогу оцінити механізми дії пилу та процесу фіброзоутворення. Дослідження, які проводив В. К. Навроцький, дали йому можливість обґрунтувати механізм виникнення фіброзу легень у працівників пилових професій. Його науково-дослідна робота одержала високу оцінку. У 1948 р. його було обрано членом-кореспондентом Академії медичних наук СРСР, у подальшому – академіком (1960).

У 1946 р. директором Українського центрального інституту гігієни праці та профзахворювань було призначено Івана Івановича Семерніна, кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника, вихованця ХМІ за спеціальністю «Фізіологія праці» (1926).

У повоєнний період після евакуації Інститут розширює спектр розробок за науковими напрямками: пилова патологія; промислові отрути і професійна інтоксикація; шум і боротьба з ним на виробництві; гігієна праці в окремих нових виробництвах хімії та машинобудування; раціональне штучне освітлення і вентиляція у виробничих приміщеннях; електромагнітні поля, вивчення біологічної дії на організм і розробка засобів захисту. На виконання цих робіт були скеровані зусилля всього колективу.



І. І. Семернін

Роботи з проблем пилу виконувалися комплексно і були направлені на виявлення характеру дії на організм різного виду пилу, який

містить або не містить у своєму складі двоокис кремнію. Особливе місце в діяльності Інституту посідали експериментальні роботи з вивчення фіброгенної дії і загальнотоксичних властивостей пилу склопластиків.

Завдяки своїм дослідженням Інститут зробив значний внесок у вирішення проблеми пневмоконіозу в робітників ливарного виробництва. Цьому питанню була присвячена монографія Я. М. Станіславського, Б. Я. Шейніна, А. А. Бараненко, З. Ф. Нестругіної. Одним із напрямів у роботі Інституту стало вивчення умов праці і гігієнічна оцінка нових технологічних процесів у ливарних цехах, а також розробка санітарних правил.

З 1950 р. гігієнічним відділом Інституту були широко розгорнуті роботи в коксохімічній промисловості; вивчалися умови праці в різних виробництвах галузі. Розроблені гігієнічні вимоги увійшли до «Методичних вказівок щодо здійснення санітарного нагляду при проектуванні, будівництві і експлуатації коксохімічних заводів», затверджені Міністерством охорони здоров'я СРСР.

У центрі уваги Інституту опинилися сучасні технології паливно-енергетичного комплексу і ціла низка галузей машинобудування, легкої та хімічної промисловості. Зокрема, актуальними були розробка профілактичних заходів щодо оздоровлення умов праці робітників ливарних і ковальсько-пресових цехів, аніліно-фарбової промисловості і виробництва пластмас; розробка обладнання захисту зварювальників від електромагнітного опромінення; розробка рекомендацій із запобігання шкідливій дії вібрації на організм; впровадження більш ніж двох сотень нових чутливих методів визначення хімічних речовин у повітрі робочої зони. І це далеко не повний перелік робіт, що виконували в Інституті під керівництвом І. І. Семерніна.

Досвідчений і ерудований спеціаліст із фізіології праці, доцент І. І. Семернін зробив значний внесок у роботу інститутської клініки і одержав низку патентів на винаходи. Він є розробником приладу для дистанційної реєстрації дихання, а також хронорефлексометра для вимірювання латентного періоду зорово-моторної реакції. Він запропонував препарат для профілактики інсулінових судом і шоку, а також кровозамінник для боротьби з шоком при гострих крововтратах для відновлення життєдіяльності хворого.



Г. І. Євтушенко

У 1962 р. Інститут очолив Григорій Іванович Євтушенко (1962-1986), доцент Харківського медичного інституту, кандидат медичних наук, вихованець Дніпропетровського медичного інституту за спеціальністю «Лікар» [7].

У 1965 р. Інститут було перейменовано на Харківський науково-дослідний інститут гігієни праці та профзахворювань. Особливе місце в роботах Інституту в цей період посідають клініко-гігієнічні та експериментальні дослідження з вивчення умов праці і біологічної дії на організм електромагнітних полів (ЕМП), обґрунтування гігієнічних норм і розробка активних засобів захисту.

Результатом комплексного вивчення проблем біологічної дії ЕМП різних діапазонів на організм стало широке узагальнення матеріалів із розробкою санітарних норм ЕМП радіодіапазону метрових хвиль, засобів захисту від впливу ЕМП на всіх радіотелецентрах України, гранично допустимих рівнів імпульсних ЕМП низької частоти, а також розробка конструкції приладу для вимірювання імпульсних ЕМП.

В Інституті була створена лабораторія ЕМП. Комплекс гігієнічних, клініко-фізіологічних та експериментальних досліджень із вивчення впливу ЕМП на організм людини з метою виявлення особливостей їх біологічної дії і розробки гігієнічних нормативів та засобів захисту робітників лягли в основу докторської дисертації Г. І. Євтушенко «Гігієнічні аспекти застосування імпульсних електромагнітних полів низької частоти» (1976). Про значущість цих праць свідчить та вагома обставина, що у 1970–1980-х роках на їх основі та за участю професора Г. І. Євтушенка виконувалась міждержавна програма СРСР і США з охорони навколишнього середовища (питання впливу ЕМП на людину).

Основним напрямом досліджень Інституту в галузі токсикології стала токсикологічна оцінка нових речовин, що тільки-но почали використовуватися в промисловості, та, зокрема, їх гігієнічне нормування у повітрі робочої зони. За 50 років існування Інституту гігієни праці його колективом складено токсикологічні характеристики більш ніж 150 хімічних речовин, для 23 – обґрунтовано ГДК.

Паралельно в лабораторії промтоксикології проводились наукові дослідження різних груп органічних сполук щодо виявлення взаємозв'язку між їхньою токсичною дією і хімічною структурою. За результатами дослідження була запропонована спеціальна схема для оцінки початкових ознак токсичної дії на кров і печінку робітників ароматичних нітро- і аміносполук бензольного ряду.

У 1986 р. директором Інституту гігієни праці і профзахворювань було призначено Леоніда Матвійовича Кашина (1986-1994), вихованця Київського медичного інституту ім. академіка О. О. Богомольця за спеціальністю «Санітарно-гігієнічна справа».



Л. М. Кашин

Під його керівництвом Інститут продовжував розпочату роботу за всіма вищенаведеними напрямками. Значних успіхів у цей період досяг відділ клінічної профпатології, який у своєму складі мав стаціонар і поліклінічне відділення. Широкого розвитку набули проблеми оцінки стану органів дихання, серцево-судинної системи, органів травлення, нирок, нервової та ендокринної систем у робочих, що зазнавали дії пилу, різних токсичних речовин, шкідливих фізичних чинників. Вперше були апробовані й одержали високу оцінку препарати для лікування хронічних інтоксикацій свинцем, алергійних захворювань. Зокрема,

було розроблено метод попереднього відбору на роботу з хімічними алергенами. Крім того, визначені генетичні маркери схильності до окремих професійних захворювань [8–11].

Значним розділом досліджень, що виконувалися у той час під керівництвом професора С. Р. Френкеля, стало вивчення біохімічних механізмів порушення функцій нервової системи під впливом низки хімічних речовин, шуму, безперервних та імпульсних ЕМП.

Великого значення у 70–80-ті роки ХХ ст. набула проблема боротьби з шумом та вібрацією на підприємствах. У зв'язку з цим в Інституті була розширена і укріплена спеціальна лабораторія. Основним напрямом її діяльності стало вивчення механізмів виникнення змін в організмі людини під впливом шуму та вібрації.

Заступником директора Інституту з наукової частини тоді був Євген Григорович Іванюк (1991), якого в подальшому було призначено директором Харківського інституту гігієни праці і профзахворювань (1994-2003). Він випускник Харківського фармацевтичного інституту за спеціальністю «Провізор». У 1965 р. після захисту кандидатської дисертації працював керівником фізико-хімічної лабораторії Інституту, захистив докторську дисертацію, отримав звання професора зі спеціальності «Гігієна».



Є. Г. Іванюк

У ювілейні для Інституту дні 1998-го відмічалися заслуги колективу за 75 років його діяльності. На той час у складі Інституту функціонував відділ клінічної профпатології і 7 лабораторій: гігієни праці в машинобудуванні та хімічній промисловості; промислової токсикології; соціально-гігієнічних досліджень і впровадження НДР; хімічних досліджень виробничого і навколишнього середовища; гі-

гієни комп'ютерних і прецизійних технологій; ЕМП; імунологічних досліджень [12–14].

За цей період було опубліковано 52 збірники наукових праць та понад 3 тис. статей, 27 монографій і довідників; розроблено 23 санітарних правила, 6 державних стандартів; видано близько 200 методичних рекомендацій, вказівок, інструкцій; вивчена токсикодинаміка близько 600 речовин, для 130 з них встановлені та затверджені ГДК у повітрі робочої зони; розроблено 85 гігієнічних нормативів для ЕМП; отримано 32 авторських свідоцтва та 12 патентів на винаходи. В Інституті пройшли спеціалізацію понад 10 тис. лікарів та спеціалістів санітарно-епідеміологічних станцій, медсанчастин і поліклінік; підготовлено 32 доктори і 148 кандидатів наук.

Інститут брав участь у розробці нової «Гігієнічної класифікації праці» (1998), а також «Переліку важких робіт та робіт із шкідливими та небезпечними умовами праці, де забороняється застосування праці неповнолітніх» та ін.

Колектив лабораторії промислової токсикології, яку свого часу очолювали академік АМН СРСР О. І. Черкес, В. Ф. Мельніков, академік АМН СРСР В. К. Навроцький, М. П. Слюсар, під керівництвом д.м.н., професора Н. М. Василенка досяг особливих успіхів у розробці методичної схеми досліджень з оцінки токсичного впливу на кров речовин-метгемоглобінутворювачів, що було вельми важливим досягненням у проблемі гігієнічного вивчення численних сполук класу аміно- та нітросполук бензолу – основних напівпродуктів у синтезі барвників. У той час у лабораторії швидкими темпами почав розвиватися напрям, присвячений вивченню впливу хімічних речовин на репродуктивну систему та визначення критеріальної значущості виявлених порушень. За результатами цих досліджень була науково обґрунтована та розроблена схема прискореного нормування барвників з урахуванням їх впливу на ембріогенез із використанням як тест-об'єкту вагітних самок.

Підсумком наукової діяльності лабораторії було вивчення токсичних властивостей близько 600 хімічних речовин. Обґрунтовані та затверджені нормативи в повітрі робочої зони для 130 хімічних речовин, переважно у вигляді ГДК.

Лабораторія хімічних досліджень виробничого і навколишнього середовища, яку на той час очолював к.б.н., с.н.с. В. В. Василенко, спільно з лікарями з гігієни праці розробила принципи оптимізації

повітря робочої зони на підприємствах машинобудування та хімічної промисловості на основі розробки специфічних методів визначення токсичних речовин. Основним напрямом наукової діяльності лабораторії було вивчення продуктів термічної деструкції високомолекулярних сполук, полімерних матеріалів, індустріальних масел, фенол-формальдегідних та інших смол, які використовують у ливарному виробництві.

У 90-ті роки цікаві дані були отримані в лабораторії гігієни промислового освітлення. Як виявилось у процесі досліджень, тривала робота при штучному освітленні негативно впливає на здоров'я. На основі проведених досліджень було визначено механізми розвитку синдрому хронічного світлового голодування, який проявляється у зниженні імунорезистентності організму, виникненні зорових порушень і функціональних розладів центральної нервової системи.

У 1994 р. на базі групи гігієни комп'ютерних технологій при лабораторії гігієни промислового освітлення в Інституті гігієни праці і профзахворювань була створена лабораторія гігієни комп'ютерних і прецизійних технологій, яку очолила к.м.н., с.н.с. Е. М. Будянська. Вона почала розробляти один із перспективних напрямів гігієни праці – вивчення реакцій організму працівників і біосистем різного рівня на вплив несприятливих чинників виробничого середовища: виявлення механізмів і загальних закономірностей цього реагування при роботі з відеодисплейними терміналами (ВДТ; рис. 6).



Рис. 6. У лабораторії гігієни комп'ютерних і прецизійних технологій.  
Науковий керівник лабораторії к.м.н., с.н.с. Е. М. Будянська

У результаті комплексних досліджень умов праці і стану здоров'я користувачів ВДТ була встановлена дискоординація гормонального та імунологічного статусів. Відмічене пригнічення антиоксидантної

системи, порушення процесів перекисного окислення ліпідів, наявність аутоантитіл до фрагментів клітин щитоподібної залози. Все це залежить від сумарного трудового навантаження та стажу роботи користувачів ВДТ. Отримані результати дали змогу визначити несприятливу дію комплексу чинників фізичної природи малої інтенсивності на організм користувачів ВДТ, що зумовлює прискорене старіння організму, причиною якого є шкідливий вплив перекисних ліпідів на синтез, структуру та функцію ДНК. На підставі виконаних досліджень була розроблена система профілактичних заходів, у тому числі санітарні правила і норми «Гигиенические требования к видеодисплейным терминалам, персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы» (1996).

Лабораторія імунологічних досліджень, яку в той час очолював к.м.н., с.н.с. А.І. Лисенко, була створена в Інституті як самостійний структурний підрозділ у 1995 р. Напрями досліджень були пов'язані з вивченням імунного статусу та процесів метаболізму в осіб, що працюють у несприятливих умовах виробничого середовища або мешкають у екологічно забруднених районах.

Найбільш суттєві результати отримані при вивченні біологічних ефектів електромагнітних випромінювань. У сфері наукових інтересів лабораторії знаходились також проблеми клінічної імунології та алергології, зокрема динаміка виникнення захворювань населення, що перебуває в екологічно несприятливих умовах.



Є. Я. Ніколенко

У 2003 р. директором Інституту призначено Євгена Яковича Ніколенка (2003-2009), доктора медичних наук, професора, вихованця Харківського медичного інституту (1976), фахівця в галузі клініко-

епідеміологічних досліджень, первинної та вторинної медичної профілактики. Він також обіймав посаду завідувача кафедри гігієни праці і профпатології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

У жовтні 2006 р. наказом МОЗ України Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань реорганізовано в Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету. На той час Інститут відповідав за розробку наукових проблем у галузі гігієни праці та професійної захворюваності в машинобудуванні, металообробній, хімічній, нафтохімічній, нафтогазодобувній, нафтогазопереробній промисловості України на основі виконання фундаментальних і прикладних досліджень з вивчення дії небезпечних факторів виробництва і трудового процесу на працюючих. Інститут обслуговував 6 областей України: Харківську, Полтавську, Сумську, Миколаївську, Херсонську, АР Крим і місто Севастополь.

До складу Інституту входили санітарна лабораторія гігієнічних досліджень у промисловості (завідувач – д.м.н., професор П. Я. Нагорний), лабораторія гігієни комп'ютерних та прецизійних технологій (завідувачка – к.м.н., с.н.с. Е. М. Будянська), лабораторія електромагнітних полів (завідувач – к.м.н., с.н.с. В. Б. Карамішев), лабораторія хімічних досліджень виробничого і навколишнього середовища та відділ клінічної профпатології, до складу якого входила лабораторія клінічної профпатології та психофізіологічної експертизи, науково-координаційно-інформаційна група та центр експертної оцінки медичних оглядів працівників певних категорій. Лабораторію соціально-гігієнічних досліджень очолював д.м.н. А. М. Тимченко. Інститут мав свою клініку на 140 ліжок із поліклінікою, що обслуговувала робітників з підпорядкованих областей.

Під керівництвом Є. Я. Ніколенка в Харківському регіоні було впроваджено систему моніторингу чинників ризику на рівні первинної медико-санітарної ланки, розроблена концепція первинної профілактики найбільш соціально значущих захворювань. Він був відповідальним виконавцем досліджень механізмів реалізації екзогенних, професійних та ендогенних чинників ризику, що проводилися в ході багаточетрових перспективних програм у рамках співробітництва з ВООЗ, зокрема «Багатофакторна профілактика ІХС» і «Інтегрована профілактика хронічних неінфекційних захворювань» [15–17].



В. О. Коробчанський

З 2010 р. директор НДІ ГП та ПЗ ХНМУ – д.м.н., професор, завідувач кафедри гігієни та екології №1 ХНМУ Володимир Олексійович Коробчанський (2010-2021).

У 2016 р. під науковим керівництвом професора В. О. Коробчанського виконано дві теми пріоритетного фінансування МОЗ України: «Фізіологічно-гігієнічна оптимізація виробничого середовища в машинобудуванні при використанні сучасних засобів комп'ютерної техніки» (2015-2016) й «Розробка та впровадження принципів медицини граничних станів у молоді» (2015-2016). Результати цих досліджень наводимо нижче:

- доведено, що між здоров'ям і хворобою існують певні проміжні стани;
- знайдено теоретичне обґрунтування та практичне підтвердження принципово нового наукового напрямку – медицини граничних станів, розвиток якої призвів до перегляду донині існуючої парадигми охорони здоров'я;
- досліджено загальні закономірності та особливості формування донозологічних станів, які виникають внаслідок несприятливої дії чинників ризику, пов'язаних з умовами та характером праці;
- за редакцією професора В. М. Лісового та професора В. О. Коробчанського у 2016 р. видано книгу «Медицина граничних станів: 30-річний досвід психогігієнічних досліджень», у якій подано наукове обґрунтування реформування існуючої методології медицини на підставі запропонованої методології медицини граничних станів;
- започатковано важливий напрям роботи з міжнародної співпраці з профільними закладами Польщі, Німеччини, Вірменії;

- під керівництвом професора В. О. Коробчанського підготовлено 15 кандидатів наук (з 1999 по 2019 р.), також він був консультантом при підготовці та захисті двох докторських дисертацій (2009, 2016);
- наразі на кафедрі гігієни та екології №1 виконуються дві докторські і одна кандидатська дисертації [18–21].

У період з березня по червень 2021 р. на посаду в.о. директора Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ було призначено доктора медичних наук, професора, Заслуженого лікаря України Максима Миколайовича Хаустова.



М. М. Хаустов

З притаманною йому енергією організатора і керівника Максим Миколайович з перших днів перебування на посаді розвинув активну діяльність із розвитку та зміцнення матеріально-технічної бази наукової установи. За ініціативою М. М. Хаустова були також внесені суттєві наукові та клінічні рекомендації з удосконалення діяльності НДІ ГП та ПЗ ХНМУ щодо проведення попередніх і періодичних медичних оглядів [22].



М. Г. Щербань

З вересня 2021 р. обов'язки директора Науково-дослідного інституту виконує доктор медичних наук, професор, Заслужений професор ХНМУ Микола Гаврилович Щербань.

Ініціативи в.о. директора:

- запропоновано програму науково-дослідної роботи за темою «Клініко-експериментальні аспекти мікробіоти дихальної системи при хронічному обструктивному захворюванні легень та супутній серцево-судинній патології» для виконання в Інституті з терміном виконання 2023–2025 рр.;

- видано навчальний посібник «Військова гігієна», на основі якого спільно з начальником військового госпіталю Північного регіону, Героєм України, полковником м/с Е. М. Хорошуним розроблено проєкт: «Створення гігієнічної школи підвищення кваліфікації особового складу з числа державної військової санепідслужби; військової медичної служби та керівників військових служб (продовольчої, водопостачання, хімічної та ін.) ЗСУ, що є відповідальними за збереження здоров'я та боєздатності військовослужбовців» із розділом «Реалізація оперативних заходів з військової гігієни в підрозділах ЗСУ»;

- спільно з ветеранськими організаціями Харківської області розроблено проєкт-пропозицію для Харківського міського голови «Створення ефективного підрозділу Харківської санітарно-епідемічної служби на період відновлення та відбудови Харкова», а також науково-організаційні пропозиції для оптимізації діяльності Харківського госпіталю ветеранів війни, для реалізації яких при Харківській обласній організації ветеранів створено спеціальну комісію;

- за спільною ініціативою директора клініки профзахворювань О. Г. Мельника та М. Г. Щербаня у квітні 2023 р. в НДІ ГП і ПЗ ХНМУ створено санітарну лабораторію з проведення атестації робочих місць на промислових підприємствах.

У перші роки існування клініки проблемними напрямами було вивчення закономірностей токсичної дії на організм людини промислових отрут, на основі яких було розроблено методи невідкладної допомоги при гострих інтоксикаціях та лікування хронічних отруень. Починаючи з 30-х років минулого сторіччя, клінічний відділ займався встановленням наявності (відсутності) гострого професійного захворювання (зв'язку захворювання з професією) на основі впровадження об'єктивних критеріїв оцінки клінічної, епідеміологічної і гігієнічної

ситуації та використання методичних принципів експертних оцінок; діяльність наукової лабораторії психофізіологічних досліджень (завідувачка – к.м.н., доцент Олена Валеріківна Григорян), яка на основі комплексного аналітичного вивчення гігієнічних аспектів професії конкретного робітника чи претендента на роботу в шкідливих та небезпечних умовах праці, а також клініко-психофізіологічної оцінки стану його здоров'я надає науково обґрунтований клінічний висновок щодо придатності до праці в цих умовах (на жаль, у зв'язку з тимчасовою відсутністю персоналу діяльність лабораторії припинена, але планується обов'язкове відновлення її роботи силами науковців клініки профзахворювань).



О. Г. Мельник

У структурі Інституту успішно функціонує клініка профзахворювань, яку з 2010 р. очолює кандидат медичних наук, доцент Олег Григорович Мельник, талановитий організатор, лікар-клініцист високого фаху, науковець.

Історія клініки Інституту робітничої медицини профзахворювань починається зі створення у 1923 р. відділу клінічної профпатології. З 2000 р. науковим керівником відділу була к.м.н., с.н.с. Н. І. Прилипська, а головним лікарем – к.м.н., с.н.с. В. П. Брикалін.

На сьогодні клініка профзахворювань здійснює свою діяльність та обслуговує 5 областей країни: Харківську, Полтавську, Сумську, Миколаївську, Херсонську та з 2015 р. за дорученням МОЗ України частково підконтрольні державні зони Донецької і Луганської областей.

У 2020 р. за ініціативою Харківської обласної державної адміністрації та ректора Харківського національного медичного університету про-

фесора В. А. Капустника щодо підтримки медичних працівників міста Харкова та Харківської області, які перехворіли на гостре професійне захворювання COVID-19, на базі клініки Інституту створено «Центр реабілітації медичних працівників, перехворілих на COVID-19».

Слід зазначити, що під керівництвом директора клініки профзахворювань О. Г. Мельника розроблено «Стратегію розвитку клініки НДІ ГП та ПЗ ХНМУ на 2023–2025 рр.», якою передбачено створення цільових клінічних центрів: «Корекції вегетативних розладів», «Реабілітації постінсультних хворих», «Реабілітації учасників АТО» та «Лікування психосоматичної патології» [26]. Нині колектив НДІ ГП та ПЗ ХНМУ свою наукову та клінічну діяльність підпорядковує викликам сьогодення та можливостям в тяжких умовах війни [27].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Міллер В. С. Роль Е. М. Кагана у розвитку радянської гігієни праці // Гігієна праці та профес. захворювання. 1967. № 4;
2. Ідельчик Х. І. Професор Е. М. Каган – соціал-гігієніст // Відомості Верховної. 1989. № 11.
3. Каган Езро Мойсейович / Ж. М. Перцева // Енциклопедія Сучасної України [Електронний ресурс] / Редкол.: І. М. Дзюба, А. І. Жуковський, М. Г. Железняк [та ін.]; НАН України, НТШ. – К.: Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2011. – Режим доступу: <https://esu.com.ua/article-12037> Горкін З. Д. «Далі подальші дослідження щодо застосування ультрафіолетової радіації в гігієні праці та в клініці професійних захворювань» // Зап. загальної та приватної гігієни. К., 1963.
4. Горкін З. Д. Вплив малих концентрацій окису вуглецю на організм тварин в експерименті / З. Д. Горкін, А. А. Кривова // Збірник наукових праць. -Харків: ХМІ, 1967. – Вип. 69. – С. 26–28.
5. Євтушенко Г. І., Носатенко П. О. Горкін Зіновій Давидович / Г. І. Євтушенко, П. О. Носатенко//Вчені Харківського державного медичного університету / за редакцією академіка А. Я. Циганенка. – Харків, 2003. –С.125–126. Вчені Харківського державного медичного університету (1805-2005). Б. м.р.; Історія ХДМУ (Г. І. Євтушенко)
6. Петрова З. П. Василь Корнійович Навроцький – видний учений-гігієніст / З. П. Петрова, В. А. Огнєв // Медична професура СРСР: матеріали міжнародної конференції, Москва, 22 травня 2015 р. / ФДБНУ «Національний НДІ громадського здоров'я ім. Н. А. Семашко», 2015. – С. 216–217.

7. Кашин Л. М. Гігієна праці та профілактика профзахворювань у метало-обробній промисловості. До., 1979.
8. Кашин Л. М. Диспансеризація робітничих пилових професій машинобудування: Метод. рекомендації. Х., 1992.
9. Кашин Л. М. Гігієна праці при нанесенні лакофарбових покриттів: Навч. посіб. Х., 2000.
10. Кашин Л. М. Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища: ультразвук, інфразвук: Навч. посіб. Х., 2005.
11. Іванюк Є. Г. Застосування методу тонкошарової хроматографії для вимірювання концентрацій сумішей барвників червоного 2Ж і чорного 2К у повітрі робочої зони // Гігієна праці та профес. захворювання. 1992. № 2.
12. Іванюк Є. Г. Умови праці та стан здоров'я працюючих у виробництві дисперсних ізокрасителів // Медицина праці та пром. екологія. 1995. № 2.
13. Іванюк Є. Г. Хімічні фактори як виробничі шкідливості у сучасному виробництві натуральної шкіри // Довкілля та здоров'я. 2001. № 1 (співавтор).
14. Ніколенко Е. Я. Клінічна епідеміологія у медицині праці. Х., 2008 (співавт.);
15. Ніколенко Е. Я. Механизмы реализации производственно-обусловленных факторов профессиональной заболеваемости. Х., 2009;
16. Ніколенко Е. Я. Організаційно-методичні основи наскрізної підготовки лікарів за фахом загальна практика – сімейна медицина: Навч.-метод. посіб. Х., 2016 (співавт.)
17. Коробчанський В. О. Гігієнічні принципи моделювання системи «підліток-навчально-виробниче середовище» як фактора, що визначає процес системогенезу при освоєнні професії // Вест. проблем біології та медицини. 1997. Вип. 17
18. Коробчанський В. О. Фізіолого-гігієнічні аспекти оцінки та прогнозування стану здоров'я населення // Довкілля та здоров'я. 1999. № 3(10) (співавт.).
19. Коробчанський В. О. Системогенез життєдіяльності: гігієнічні та екологічні аспекти. Навч. метод. посіб. Х., 2005.
20. Коробчанський В. О. Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці. Х., 2005; Hygiene and Ecology. Vinnitsa, 2009 (співавт.).
21. Хаустов М. М. Методологія та ефективність системи психотерапевтичної корекції розладів адаптації у студентів / М. М. Хаустов // ScienceRise. Medical science. – 2018. – № 6. – С. 54–58. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm\\_2018\\_6\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm_2018_6_11)

22. Щербань М. Г. Вплив лапроксиду марки Л-303 на структурно- метаболічний стан мембран в умовах підгострої інтоксикації / М. Г. Щербань, В. І. Жуков, О. В. Ніколаєва, М. О. Кучерявченко, О. Ю. Литвиненко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 2. – С. 232–236. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm\\_2016\\_2\\_51](http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2016_2_51)
23. Військова гігієна: навчальний посібник / авт. кол.: М. Г. Щербань, Е. М. Хорошун, В. А. Капустник, В. В. М'ясоєдов, В. О. Коробчанський, М. П. Воронцов, Ю. К. Резуненко, О. Г. Мельник, Ю. О. Олійник. – Харків: ХНМУ, 2022. – 218 с.
24. Щербань М. Г. Обґрунтування розробки нових санітарних правил з проблеми використання рекреаційних водойм / М. Г. Щербань, В. В. М'ясоєдов, М. І. Литвиненко, К. А. Кривонос // Довкілля та здоров'я. – 2015. – № 4. – С. 77–80. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtz\\_2015\\_4\\_20](http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtz_2015_4_20)
25. Мельник О. Г. Діагностика факторів впливу на експортну діяльність підприємства / О. Г. Мельник, М. Я. Нагірна // Інноваційна економіка. – 2013. – № 5. – С. 63–66. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/inek\\_2013\\_5\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/inek_2013_5_18)
26. Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ: минуле, сьогодення та майбутнє: до 100-річчя з дня заснування / за ред. М. Г. Щербаня, Харків: ХНМУ, 2023. 40 с. Фото.

*Рішення має прийматися на основі  
знання, а не більшістю голосів.*

Платон

---

---

## Розділ 3

---

---

# МІЖНАРОДНІ ОРГАНІЗАЦІЇ В ГАЛУЗІ ПРОМИСЛОВОЇ БЕЗПЕКИ, ОХОРОНИ ТА ГІГІЄНИ ПРАЦІ



Перші державні акти з охорони праці з'явилися торік у Європі на початку XIX століття. Але як світовий рух, який об'єднав сотні некомерційних організацій, охорона праці почала набирати чинності на початку XX століття. У результаті були створені найбільші міжнародні та національні організації, які формують світову ідеологію та організацію в галузі охорони та гігієни праці, а також промислової безпеки.

### 3.1. Міжнародна комісія з гігієни праці (ІСОН), Італія



International Commission on Occupational Health (ICOH) – провідне світове наукове товариство у галузі гігієни праці. Її постійну комісію було створено в Мілані в 1906 році для того, щоб вчені могли обмінюватися ідеями та досвідом. Нині до її складу входять близько двох тисяч членів із 105 країн світу. Раз на три роки ICOH проводить

Світовий конгрес, який збирає близько трьох тисяч учасників.

До складу ICOH входить 37 наукових комітетів, які опікуються різними питаннями. Серед них: запобігання нещасним випадкам; робота та старіння; алергологія та імунотоксикологія; кардіологія в охороні праці; готовність до надзвичайних ситуацій; якість повітря у приміщенні; промислова гігієна та інші питання [1,2].

### 3.2. Інститут безпеки та гігієни праці (IOSH), Англія



Institution of Occupational Safety and Health (IOSH) був заснований у Великій Британії в 1945 році і поширив свій вплив у сфері гігієни

праці та промислової безпеки на весь світ. 2002 року Інститут отримав знак вищої кваліфікації британського регулятора Ofqual. Місія IOSH: боротьба за зміни у підході до безпеки праці; консультації для політиків, урядів та неурядових організацій; навчання з питань безпеки та охорони здоров'я, яке налагоджено у 130 країнах; впровадження високих національних та міжнародних стандартів [3].

### **3.3. NEBOSH (англ. National Examination Board in Occupational Safety and Health) – Національна екзаменаційна рада з охорони праці, Велика Британія**



Рада створена у 1979 році на благодійній основі як контролюючий та сертифікуючий орган. Штаб-квартира: Лестер, Великобританія. Присуджуються сертифікати та дипломи у галузі техніки безпеки та охорони праці. NEBOSH, власне, не займається проведенням курсів, проте контролює проведення іспитів та акредитує інші освітні центри на проведення своїх дипломних та сертифікаційних курсів. Курси NEBOSH мають міжнародне визнання, і окрім Великобританії також навчання та іспити проходять більш ніж у 65 країнах світу [4].

### **3.4. Управління з охорони праці (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) Міністерства праці США**



Ця організація заснована Конгресом відповідно до Закону про охорону праці, підписаного президентом Ніксоном 29 грудня 1970 року. Перед Управлінням поставлене завдання – забезпечити безпечні та здорові умови праці для чоловіків та жінок за рахунок розробки стандартів у галузі охорони праці та техніки безпеки, та забезпечити їх виконання (у тому числі проводити перевірки, накладати штрафи тощо), а також проводити навчання та тренування та надавати допомогу. Управління також відповідає за розробку різноманітних законодавчих актів. З 2017 р. Управління очолює Лорен Світ (попередник – Давид Міхаел).

Тоді ж за Міністерства праці виникло Управління з охорони праці, яке було покликане реалізовувати цей закон. Під нього підпадає більшість роботодавців та працівників приватних компаній та окремі категорії з державного сектору. Серед завдань OSHA: розробка та оновлення стандартів для роботодавців та працівників; навчання техніки безпеки; консультації для роботодавців; контроль за веденням документації на підприємствах; питання насильства на робочому місці; робота в умовах зростаючої температури повітря та мінливої погоди [5].

### 3.5. Американська асоціація промислової гігієни (АІНА)



American Industrial Hygiene Association (AIHA) виникла у 1939 році як спільнота вчених та практиків у справі гігієни праці та навколишнього середовища на робочому місці. “то некомерційна організація, місією якої є “Створення знань для захисту здоров’я робітників”. Американська асоціація промислової гігієни працює над наданням інформації та ресурсів фахівцям з промислової гігієни та гігієни праці. У 2020 році організація провела ребрендинг, скоротивши назву до аббревіатури AIHA та розширивши коло інтересів. Штаб-квартира знаходиться у штаті Вірджинія.

Члени Асоціації працюють у державному та приватному секторах. Їх близько восьми з половиною тисяч, і більше половини з них сертифіковано як фахівці у галузі промислової гігієни (гігієни праці). АІНА підтримує професію «промисловий гігієніст», оскільки представляє та захищає інтереси у всіх ситуаціях та на всіх рівнях влади; поширює інформацію про професію різних ресурсах; розробляє професійні тести та систему кваліфікації для працівників гігієни праці; створює алгоритми дій у надзвичайних ситуаціях через природні та техногенні катастрофи.

Також АІНА підтримує кваліфікованих спеціалістів: навчає спеціалістів; сприяє кар'єрному зростанню; пропонує сучасні інструменти та практики; вивчає зміни довкілля, щоб виявити нові ризики; проводить сертифікацію та створює реєстри, наприклад, фахівців з азбесту, тих, хто складає паспорти безпеки об'єктів та інших профільних об'єднань [6,7].

### 3.6. Міжнародна асоціація гігієни праці (ІОНА), Англія



The International Oral History Association (ІОНА) була створена у 1987 році у Великій Британії як національна організація із захисту інтересів гігієни праці. Нині до її складу входять 38 організацій із 35 країн, асоціація об'єднує понад двадцять тисяч фахівців. Організація влаштовує міжнародні конференції та круглі столи. Мета асоціації – забезпечити форум для усних істориків по всьому світу та засоби для співпраці між тими, хто займається документуванням людського досвіду.

Стратегічні завдання ІОНА полягають у: сприянні розвитку гігієни праці; поліпшення можливостей та практики гігієни праці; налагодження ефективної взаємодії та обміну досвідом; забезпечення надійного управління у сфері гігієни праці [8]. Не слід плутати з професійною

асоціацією, створеною з метою надання форуму усім історикам усього світу (International Oral History Association – IOHA). Ця IOHA була офіційно заснована в червні 1996 року на IX Міжнародній конференції з усної історії в Гетеборзі, Швеція [8].

### **3.7. Міжнародна організація праці** **(МОП, англ. International Labour Organization, ILO) –** спеціалізована установа ООН, міжнародна організація, яка опікується питаннями регулювання трудових відносин

МОП була створена в 1919 році на підставі Версальського мирного договору як структурний підрозділ Ліги Націй. Вона була заснована з ініціативи та за активної участі західної соціал-демократії. Статут МОП був розроблений Комісією з праці мирної конференції та став частиною XIII Версальського договору. На сьогоднішній день учасниками МОП є 187 держав. З 1920 року штаб-квартира Організації – Міжнародного бюро праці, знаходиться у Женеві. Соціальна причина створення МОП полягала у важких та неприйнятних умовах праці та життя трудящих на початку XX століття. Вони піддавалися жорсткій експлуатації, їхній соціальний захист практично був відсутній. Соціальний розвиток значно відставав від економічного, що гальмувало розвиток суспільства. Економічна причина утворення МОП – прагнення окремих країн до покращення становища трудящих, що викликало збільшення витрат та зростання собівартості продукції. Це вимагало вирішення протиріч у трудових відносинах між державою, роботодавцями та працівниками більшості країн[5][6]. У Преамбулі зазначається, що «не надання якоюсь країною трудящим людських умов праці є перешкодою для інших народів, які бажають покращити становище трудящих у своїх країнах». Результат дослідження МОП свідчить, що головна причина бідності у світі – витрачання продуктивного потенціалу (рис. 1).



Рис. 1. 11 квітня 1919 року при Лізі Націй було створено Міжнародну організацію праці

### **3.8. Федеральний інститут охорони праці BAuA (Federal Institute for Occupational Safety and Health), Німеччина**

Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) – відомий науково-дослідний заклад, який консультує Німецьке міністерство праці та соціальних справ BMAS з питань здоров'я та безпеки праці. Штаб-квартира знаходиться у Дрездені.

Постійна програма робіт та досліджень BAuA зосереджена на таких питаннях: пошук безпечних продуктів та хімікатів для роботи; профілактика професійних захворювань; усвідомлення мінливого ринку праці та просування нових інструментів та практик; безпека та здоров'я у цифровому світі праці, включаючи роботу зі штучним інтелектом та дистанційну роботу; вивчення та контроль інфекцій, які можуть стати професійними ризиками – подібно до COVID-19; підготовка та забезпечення Всесвітньої виставки охорони праці DASA у Дортмунді (рис. 2).



Рис. 2. BAuA headquarters in Dortmund.

### **3.9. International SOS Foundation**

Організація була заснована в 2011 році коштом від гранту великого провайдера медичних послуг для віддалених об'єктів International SOS. Наразі International SOS Foundation є незалежною некомерційною організацією. Її завдання: вивчати потенційні ризики у сфері здоров'я та

безпеки для робітників усього світу (1) (рис. 3); надавати інформацію урядам, роботодавцям та працівникам (2); стимулювати роботодавців, щоб вони розвивали та зміцнювали корпоративну соціальну відповідальність (3); брати участь у розробці міжнародних документів (4); вести просвітницьку та пропагандистську роботу в галузі охорони праці та промислової безпеки (5) [9].



Рис. 3. Міжнародна медична бригада SOS евакуювала пораненого пацієнта з віддаленого району М'янми до столиці Янгон літаком Cessna Caravan.

### 3.10. Хімічна та промислова гігієна (C&IH), США



Компанія C&IH (Chemistry and Industrial Hygiene) була заснована у 1987 р. Її місія – забезпечити високий стандарт консультування. В основі методології лежать оцінка впливу негативних факторів, принципи хімії та токсикології, підбір управлінських рішень та судово-медичні дослідження (рис. 4).

C&IH пропонує послуги в галузі промислової гігієни нафтогазовим та гірничим виробництвам, альтернативній енергетиці. Серед цих послуг: моніторинг впливу хімічних, біологічних та фізичних факторів; спеціальна оцінка умов праці; оцінка якості повітря; оцінка токсикологічних чинників; допомога у взаємодії із державними органами; розробка, впровадження, нагляд та аудит програми з охорони здоров'я; консультації щодо систем управління в охороні праці [10].



Рис. 4. Ієрархія засобів контролю є важливим інструментом для визначення того, як найбільш ефективно та ефективно контролювати небезпеки на робочому місці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. [http://www.icohweb.org/site/multimedia/core\\_documents/pdf/bye\\_laws\\_eng-2022.pdf](http://www.icohweb.org/site/multimedia/core_documents/pdf/bye_laws_eng-2022.pdf) [bare URL PDF]
2. [http://www.icohweb.org/site/multimedia/code\\_of\\_ethics/code-of-ethics-en.pdf](http://www.icohweb.org/site/multimedia/code_of_ethics/code-of-ethics-en.pdf) [bare URL PDF]
3. MRK Solutions Group – Офіційний провайдер міжнародного курсу IOSH Managing Safely у Казахстані. – [www.iosh.kz](http://www.iosh.kz) [www.mrk-group.kz](http://www.mrk-group.kz)
4. <http://www.nebosh.org.uk/> Архивная копия от 22 ноября 2018 на Wayback Machine Официальный сайт NEBOSH
5. About OSHA. Дата звернення: 7 мая 2013. Архівовано 19 травня 2013 року.
6. Martin B. Stern; Zack Mansdorf (29 June 1998). Applications and Computational Elements of Industrial Hygiene. CRC Press. pp. 15 – . ISBN 978-1-56670-197-6.
7. Clayton, George and Florence, ed. (1994). The American Industrial Hygiene Association : its history and personalities 1939–1990. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association. pp. 95–100. ISBN 978-0-932627-58-2.

8. Thomson, Alistair (Winter – Spring 2007). «Four Paradigm Transformations in Oral History». *The Oral History Review*. 34 (1): 66. doi:10.1525/ohr.2007.34.1.49. JSTOR 4495417. S2CID 140998914.
9. Альфред, Зибия; Бучук, Софія (весна 2009 г.). «Отчет конференции». *Устная история*. 37 (1): 25–26. JSTOR 40650212.
10. Shockey, Taylor M.; Babik, Kelsey R.; Wurzelbacher, Steven J.; Moore, Libby L.; Bisesi, Michael S. (2018-06-03). «Occupational exposure monitoring data collection, storage, and use among state-based and private workers' compensation insurers». *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 15 (6): 502–509. doi:10.1080/15459624.2018.1453140. ISSN 1545–9624. PMC 8672207. PMID 29580189.



*Особливістю живого розуму є те, що йому потрібно лише трохи побачити та почути для того, щоб він міг потім довго розмірковувати та багато чого зрозуміти.*

Джордано Бруно

---

## Розділ 4

---

# ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ НАУКОВИХ КЛІНІКО-ПРОМЕНЕВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ПРОБЛЕМ ГІГІЄНИ ПРАЦІ ТА ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ



Безумовно, що в кожний період розвитку України перспективність напрямків науково-практичних досліджень з проблем гігієни праці та профзахворювань визначається, перш за все, нагальними потребами господарства країни взагалі та конкретними проблемними запитаними різних галузей, що завжди відображається у державних науково-практичних програмах, які відповідають кожному періоду. Яскравим прикладом саме такого розвитку напрямків науково-практичних досліджень з проблем гігієни праці та профзахворювань являється діяльність Науково-дослідного інституту гігієни праці та профзахворювань Харківського національного медичного університету (НДІ ГП та ПЗ ХНМУ) з періоду створення 7 травня 1923 року Інституту народної медицини в місті Харкові.

В той період перед Інститутом були поставлені чотири нагальних завдання: а) науково-дослідна розробка і вирішення питань професійної патології і гігієни з одного боку, експертизи і робітничої медицини – з другого; б) сприяння підготовці і підвищенню рівня кваліфікації робітників у різних галузях робітничої медицини, патології та гігієни праці; в) сприяння і керівництво працею установ робітничої медицини у галузі професійної патології, гігієни і визначення працездатності; г) популяризація ідей робітничої медицини і відомостей з професійної патології та гігієни у широких масах населення.

У цей період формуються стратегічні напрямки діяльності Інституту:

– вивчення гігієнічних умов праці зварювальників під час зварювання вольтовою дугою і розробкою оздоровчих заходів. Розроблено проект правил оздоровлення та безпеки при зварюванні цим методом та практичних заходів щодо охорони праці зварювальників; – оздоровлення умов праці в ковальсько-пресових і гальванічних цехах; – відкрита спеціальна лабораторія з розробки методик заборів пилових проб, вивченням пилових часточок, запиленості на виробництві; побудована єдина на той час у СРСР експериментальна установка: велика аеродинамічна труба, призначена для проведення досліджень в області аерації; значним науковим досягненням співробітників Інституту в цей період мали розробки з проблем фізіології праці; вивчаються гігієнічні та клінічні аспекти виникнення ревматизму у гірників; були розпочаті дослідження впливу ультрафіолетової радіації на функції організму

та на протікання різних інтоксикацій; організуються спеціальні експедиції для вивчення і оздоровлення з вивчення гігієни праці та профпатології в гірничорудній промисловості; уперше в Радянському Союзі О. І. Черкесом був розроблений метод киснево-карбогенної терапії при отруєннях окисом вуглецю; уперше в вітчизняній профпатології в Інституті почалась розробка проблеми вивчення питань професійної ртутної інтоксикації; було розроблено 39 державних стандартів гранично допустимих концентрацій для токсичних отрут; було обґрунтовано механізм виникнення фіброзу легень у працівників пилових професій (проф. В. К. Навроцький); було виконано спектр розробок за науковими напрямками: пилова патологія; промислові отрути і професійна інтоксикація; шум і боротьба з ним на виробництві; гігієна праці в окремих нових виробництвах хімії та машинобудування; раціональне штучне освітлення і вентиляція у виробничих приміщеннях; електромагнітні поля, вивчення біологічної дії на організм і розробка засобів захисту; були широко розгорнуті роботи у коксохімічній промисловості; були проведені разом з науковцями США багаторічні клініко-гігієнічні та експериментальні дослідження щодо вивчення умов праці і біологічної дії на організм електромагнітних полів, обґрунтування гігієнічних норм і розробка активних засобів захисту; була створена лабораторія електромагнітних полів (проф. Г. І. Євтушенко); вперше були апробовані й одержали високу оцінку препарати при лікуванні хронічних свинцевих інтоксикацій, алергічних захворювань, зокрема, було розроблено метод попереднього відбору на роботу з хімічними алергенами та були визначені генетичні маркери схильності до окремих професійних захворювань; великого значення у 70–80-і роки ХХ ст. набула проблема боротьби з шумом та вібрацією на підприємствах, у зв'язку з цим, важливим напрямком діяльності стало вивчення механізмів виникнення змін в організмі людини під впливом шуму та вібрації; було визначено механізми розвитку синдрому хронічного світлового голодування, який проявляється у зниженні імунорезистентності організму, виникненні зорових порушень і функціональних розладів центральної нервової системи; широкого розвитку набув науково-практичний напрямок з вивчення реакцій організму працюючих та біосистем різного рівня на вплив несприятливих чинників виробничого середовища: виявлення механізмів і загальних закономірностей цього реагування при роботі з відео-дисплейними терміналами та інш. [1].

Новітнім етапом розвитку науково-практичних досліджень являються комплексні клініко-експериментальні дослідження з проблеми оптимізації діагностики, терапії, корекції, прогнозу та профілактики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з комбінацією супутніх патологій артеріальної гіпертензії (АГ) та (ХОЗЛ + стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС)) на основі врахування стану мікробіому дихальної системи, що проводяться під керівництвом професора В. А. Капустника на базі кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) та клініки професійних хвороб інституту гігієни праці та профзахворювань ХНМУ спільно із завідувачем відділення № 1 КНП «МКЛ № 13» ХМР, доцентом Е. М. Ходош [2].

Цими комплексними науково-практичними клінічними дослідженнями було доведено та визначено наступне:

1. Висока коморбідність ХОЗЛ і ГХ, а їх наслідок – розвиток серцевої недостатності, визначають необхідність поглибленого вивчення діагностичних підходів при поєднаній кардіопульмональній патології. Крім порушення структури та функції правих відділів у хворих з ГХ та ХОЗЛ, порівняно з ізольованою ГХ, встановлено більш виражене порушення діастолічної функції ЛШ з переважанням патологічних типів його геометрії. Можливо, гіпоксія та хронічний системний запальний процес потенціюють активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що обумовлює ремоделювання ЛШ.

2. В даний час ХОЗЛ – одна з найчастіших причин формування діастолічної дисфункції ПШ та ЛШ. Незалежно від етіології ХСН відбуваються зміни ПШ, при цьому рівень зниження систолічної та діастолічної функцій ПШ є важливим показником виснаження компенсаторних можливостей міокарда. При цьому внаслідок ішемії розвивається систолічна та діастолічна дисфункції міокарда ЛШ та ПШ.

3. Сьогодні вже рутинної ЕхоКГ недостатньо для виявлення предикторів розвитку ХСН. Констатація факту її наявності завжди поліпшує клінічний прогноз пацієнта. Нові методи візуалізації дозволять більш детально виявити, оцінити та розкрити патогенетичні механізми патології серця. Відкритими поки що залишаються такі питання: пошук ранніх доклінічних маркерів розвитку серцевої недостатності при ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанні; визначення того, чи є діастолічна серцева недостатність самостійною формою серцевої недостатності, чи це лише стадія роз-

виту систолічної серцевої недостатності; яке із захворювань – ГБ або ХОЗЛ – робить основний внесок у розвиток патології серця.

4. Інформативними та прогностичними показниками відносної тяжкості захворювань у пацієнтів із значною коморбідністю можна вважати високі рівні iNOS та S-нітрозотіолів, що свідчить про напругу функціональної активності ендогенних антиоксидантних захисних механізмів у цій когорті осіб. Отримані дані свідчать про прогресування ендотеліальної дисфункції при супутніх захворюваннях, що може призвести до поточного загострення захворювань та судинних порушень у цих пацієнтів.

5. Інформативність рутинної ЕхоКГ у хворих з ГБ та ХОЗЛ залежить від багатьох факторів, методика вимагає певних навичок, має свої обмеження та похибки. Незважаючи на проведені численні дослідження, низка питань про структурно-функціональний стан серця у даних хворих залишаються відкритими. Перспективним є пошук інформативних показників стану міокарда, які дозволяли б прогнозувати перебіг кардіопульмональної патології.

6. На сьогоднішній день не розроблені маркери ранньої діагностики ураження правих відділів серця при ХОЗЛ. Таким чином, у клініці внутрішніх хвороб немає достатньо інформативних неінвазивних методів діагностики легеневої гіпертензії. «Золотим стандартом» визначення легеневої гіпертензії є лише прямий вимір систолічного тиску легеневої артерії шляхом катетеризації правих відділів серця.

Крім того, цей метод дозволяє відрізнити посткапілярну легеневу гіпертензію (внаслідок мітральної пороку або ХСН за ЛШ-типом) від прекапілярної, обумовленої ХОЗЛ.

7. Дослідження показало, що пацієнти з поєднанням ХОЗЛ і стабільної ІХС мають вищу частоту серцевих скорочень і більш виражену задишку, на відміну від осіб зі стабільною ІХС. Крім того, ХОЗЛ спричиняє зниження об'ємних спірографічних показників, достовірно посилює надшлуночкову екстрасистолію та блокаду правої гілки пучка Гіса за даними ЕКГ. Наше дослідження дозволило довести дуже тісний зв'язок між ХОЗЛ та ІХС, які мають взаємно обтяжливі механізми розвитку. Надалі це дослідження допоможе розробити напрямки корекції, прогнозу та профілактики даної супутньої патології.

8. Пацієнти з комбінацією стабільної ішемічної хвороби серця та ХОЗЛ мали вищу частоту серцевих скорочень і задишку, ніж ті, у кого

лише стабільна ішемічна хвороба серця. Крім того, ХОЗЛ виявила клінічну картину зі зниженням об'ємних спірографічних показників, достовірним збільшенням надшлуночкової екстрасистоїї та нормально закритою оклюзією гілки за даними ЕКГ. Це дослідження показало дуже тісний зв'язок між ХОЗЛ та ІХС, що посилювало взаємні механізми розвитку. Надалі це дослідження допоможе розробити рекомендації щодо корекції, прогнозу та профілактики цієї супутньої патології.

9. Розроблені заходи з оптимізації терапії ХОЗЛ. Зокрема, вивчена кореляція між правильним та раціональним використанням дозованих інгаляторів щодо досягнення максимального терапевтичного ефекту у пацієнтів з ХОЗЛ. Проблема наявності високого рівня виявлених користувачів інгаляторів, що їх використовують при ХОЗЛ та бронхіальній астмі з порушенням інструкцій бентежить, бо вона заслуговує уваги. Адже цей контингент хворих за їх скаргами може бути лікарями помилково зарахований до хворих, для яких використання інгаляторів клінічно не ефективно або будуть якісь інші помилкові клінічні висновки щодо використання тих чи інших препаратів. Адже лікувальні препарати, які ліквідують бронхоспазм, використовуються саме у інгаляторах.

10. Хвороби серця у людей з хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ), крім патологічних проблем і смерті, можуть завдати серйозної шкоди соціальному та економічному статусу регіону чи держави, оскільки взаємозв'язок захворювань органів дихання та ішемічної хвороби серця (ІХС) залишається недостатньо вивченою проблемою.

Ці дослідження не тільки успішно продовжуються, але й здійснюється пошук нових напрямів для підвищення ефективності боротьби з ХОЗЛ.

Так, групою вчених ХНМУ під керівництвом в.о. директора Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ професора М. Г. Щербаня та директора клініки цього НДІ доцента О. Г. Мельника обґрунтована та підготовлена для затвердження і виконання науково-дослідна робота за темою «Клініко-експериментальні аспекти мікробіому дихальної системи при хронічному обструктивному захворюванні легень та супутній серцево-судинній патології».

Метою НДР є обґрунтування використання мікробіому дихальної системи як методу оптимізації субклінічної діагностики, терапії та профілактики ХОЗЛ при супутній кардіальній патології.

Використання мікробіому дихальної системи як методу оптимізації терапії та профілактики коморбідної патології при ХОЗЛ з супутньою кардіальною патологією сьогодні є початковим та новітнім науково-практичним напрямком як для університетських клінік розвинених країн, так і України. Вельми актуальною на сьогодні залишається проблема вивчення та послідуячого використання формування оптимального стану мікробіому дихальної системи в управлінні динамікою розвитку патологічного процесу, а також у проблемі пошуку діагностичних маркерів і лікувальних засобів при коморбідній патології ХОЗЛ.

Оскільки проблема мікробіому дихальної системи є перспективною для ХОЗЛ є необхідність більш детально її розглянути.

## **4.1. Мікробіом легенів. Сучасні погляди**

---

---

Історично легені людини вважалися стерильним і асептичним органом, згідно з дослідженнями, в основному заснованими на звичайних мікробіологічних методах (пряме дослідження та мікробіологічні посіви респіраторних проб). Але поява високопродуктивних методів молекулярного секвенування продемонструвала існування полімікробної, бактеріальної, вірусної та грибової флори, що формують мікробіом легенів здорової людини і, що зробило класичну концепцію стерильності нормальних дихальних шляхів застарілою [3–7].

На сьогодні встановлено, що мікробіом легенів складається з великої кількості бактерій, а різноманітність бактеріального співтовариства зменшується у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно зі здоровими. Це та інші дослідження привели до появи нової концепції нашої дихальної системи, колонізованої мікроорганізмами, яка має мікробіом так само, як мікробіом кишечника, шкіри або піхви людини. Але кількість мікроорганізмів, що виявляються в легенях, не така велика, як у мікробіомі кишечника або ротової порожнини. Звідси, мікробіом легенів зараз вважається специфічною екосистемою, де велика кількість і велика різноманітність різних мікроорганізмів, які її складають, є суто унікальними індивідуально для кожної людини [4, 5].

В даний час проблема мікробіому легенів є сферою досліджень, що швидко розвивається, а напрямки досліджень зосереджуються на

порівнянні між легневими бактеріальними спільнотами здорових людей і пацієнтів із хронічними легневими захворюваннями, такими як астма, ХОЗЛ, муковісцидоз, фіброз. ідіопатичні інтерстиційні захворювання легень, рак легенів, або перенесена трансплантація легенів [6–29]. сучасні знання, зокрема, про грибковий та вірусний склад мікробіому легень та його функції, все ще дуже обмежені.

Встановлено, що легневий мікробіом, як і мікробіом кишечника, відіграє роль у регуляції імунної відповіді [5].

Вважається, що епітеліальні поверхні легенів, включаючи проксимальні та дистальні дихальні шляхи, відіграють ключову роль у підтримці імунного гомеостазу. Епітелій діє як перша лінія захисту від вдихуваних вірусних, бактеріальних і грибкових патогенів. Дослідження показали, що епітеліальні поверхні дихальних шляхів людини колонізовані складною і динамічною мікробіотою, яка відіграє важливу роль як у здоров'ї, так і в хворобах. Все більше усвідомлюється, що клітинні та фізіологічні характеристики легенів впливають на створення та збереження цих бактеріальних спільнот. Порушення регуляції епітеліальної імунної відповіді та бар'єрної функції разом із мікробним дисбактеріозом можуть сприяти хронічним запальним захворюванням легенів, таким як астма, ХОЗЛ, МВ та ІЛФ. Однак точний характер взаємозв'язку між респіраторним мікробіомом і епітелієм в легенях залишається активною областю дослідження [36].

На сьогодні визначено, що знання легневої мікробіоти та ролі, яку він відіграє в патогенезі хронічних легневих захворювань, повинні дозволити нам у середньостроковій перспективі покращити догляд за пацієнтами, а в довгостроковій перспективі – відкрити нові терапевтичні можливості.

Представляє інтерес динаміка розвитку інтересу вчених та клініцистів до проблеми мікробіому легень. Відомо, що Оксфордський словник англійської мови свідчить, що термін «мікробіом» вперше з'явився у публікації 1952 року, у якій обговорювалося забруднення води стічними водами, а роль мікробів та інфекцій у обструктивних захворюваннях легень була вперше запропонована в 1950-х роках британською гіпотезою.

У 2007 році був ініційований проект мікробіому людини (HMP) Національним інститутом здоров'я США [28], що призвело до інтенсивного розвитку наукових досліджень мікробіому людини. Основною

метою проекту НМР була ідентифікація та характеристика мікробіому у ключових місцях по всьому тілу людини. Проект ініціював розвиток технологій секвенування. Першою технологією стала технологія секвенування генів 16S рРНК.

Досягнення діагностичних технологій сьогодні дозволяють точніше виявляти специфічні патогени ХОЗЛ, тоді як молекулярні дослідження проливають світло на імунну відповідь, викликану ХОЗЛ [3].

Метагеномні дослідження дозволили виявити мікробні консорціуми як у здорових, так і у хворих людей, що пов'язано з різними хворобливими станами. Це стало проривом у проблемі терапії ХОЗЛ, особливо в умовах антибіотик-опосередкованого дисбактеріозу легенів. Було доведено, що компоненти загальної архітектури мікробіому легенів, модулюються під час терапевтичного втручання.

Характеристика цієї динамічної взаємодії між мікробами, терапією та хворобливими станами зараз є центральним напрямком досліджень ХОЗЛ. Крім того, поява стійкості до антибіотиків у патогенів, асоційованих з ХОЗЛ, також викликає зростаючу міжнародну занепокоєність, і все більший акцент на антимікробних препаратах і раціональній терапії нові прогностичні маркери захворювання, які, у свою чергу набуває все більшого значення. Зрештою, роль мікробів та інфекцій у ХОЗЛ може виявити, створюють простір для більш цілеспрямованих заходів та нових терапевтичних підходів.

Однак динаміка бактеріальної екології під час загострень та її роль у патогенезі захворювання залишаються недостатньо вивченими. Дослідження, в яких використовувалися незалежні від культури методи, такі як ПЛР-ампліфікація та секвенування гена рибосомної (r) РНК 16S, характеризують чітку бактеріальну спільноту в дихальних шляхах пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні зі здоровими суб'єктами, що допускає можливість припущення, що зміни мікробіоти в легенях може бути пов'язано з посиленням запалення дихальних шляхів і прогресуванням захворювання [30, 31,32]. Однак, наразі більшість досліджень мікробіома легенів охоплюють відносно невеликі когорти суб'єктів з обмеженою поздовжньою вибіркою та одночасною клінічною інформацією.

Все більше доказів вказують на тісний зв'язок між шлунково-кишковим трактом і дихальними шляхами. Мікробіота кишечника взаємодіє з імунною системою господаря таким чином, що впливає на розвиток захворювання. Шлунково-кишковий тракт людини коло-

нізований складними та різноманітними спільнотами коменсальних мікроорганізмів. Через низхідні сигнальні шляхи ці мікроорганізми сприяють регуляції проліферації клітин, диференціації та експресії генів в епітеліальних клітинах хазяїна.

Крім того, у людей з ХОЗЛ є функціональні і структурні зміни в слизовій оболонці кишечника, і пацієнти з ХОЗЛ, як правило, мають підвищену проникність кишківника [33]. Однак основні механізми появи цих порушень на сьогодні недостатньо зрозумілі.

Вивчення механізмів порушення мікроекології бактерій у легенях і кишечнику, можливо, може бути ключем до пошуку методів ефективного лікування ХОЗЛ.

Важливим розділом досліджень у загальній проблемі мікробіому легень є знання методів, що використовуються при аналізі мікробіому легень.

Сучасні молекулярні методи ідентифікації бактерій використовують варіації в гені 16S рРНК, що дозволяє ідентифікувати на рівні роду та виду. Високопродуктивне секвенування ампліконів гена 16S рРНК, отриманих із біозразків, що містять бактерії, дає велику кількість коротких послідовностей, які згодом можна вирівняти та відсортувати відповідно до попередньо визначеного рівня гомології. Потім вони класифікуються відповідно до загальнодоступних таксономічних баз даних [32].

Використовуючи такі платформи, як піросеквенування 454 і секвенування Illumina, ідентифікують та кількісно визначають цілі мікробні спільноти в кількох зразках тканин одночасно [30].

Слід зазначити, що ці чутливі та експресні методи значно покращили ефективність ідентифікації мікробів та зменшили вартість досліджень.

Крім того, технологія цільової ПЛР вже широко використовується в клінічній діагностиці респіраторних вірусів і грибків.

Більшість аналізів мікробіому легень на сьогоднішній день проводиться на рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) або, у разі муковісцидозу, на спонтанно відхаркуваному мокротинні.

Проведено кілька досліджень з аналізом легеневої тканини, отриманої за допомогою стерильного хірургічного експлантату, і всі вони продемонстрували, що нижні дихальні шляхи містять мікробіом, від-

мінний від мікробіома верхніх дихальних шляхів, але пов'язаний з ним [30, 34, 35]. Запропоновано метод для врахування мікробіоти верхніх дихальних шляхів (отриманої через забруднення бронхоскопом або пери-процедурну мікроаспірацію) шляхом віднімання сигналу від зразків верхніх дихальних шляхів [36, 37], але такий протокол не був ні підтвержений, ні загальноприйнятий.

Деякі дослідники запропонували прийняти нейтральну теорію біорізноманіття («нейтральна модель»), [38, 39] як засіб оцінки того, чи є мікроби, виявлені в нижніх дихальних шляхах, прямим продовженням мікробіоти верхніх дихальних шляхів (у цьому випадку їх відносні концентрації повинні відображати концентрації у верхніх дихальних шляхах) або чи сприяє селективний тиск у нижньому дихальному факторі відносній чисельності конкретних видів [40]. В рамках цієї концептуальної основи «нульова гіпотеза» полягає в тому, що ніякі унікальні селективні тиски не діють на бактерії, що розмножуються в нижніх дихальних шляхах, і в цьому випадку відносні концентрації видів бактерій у зразках BAL повинні бути порівняні з концентраціями зразків верхніх дихальних шляхів. Наявність видів, які непропорційно присутні в BAL, спростує нульову гіпотезу (і буде несумісною з «нейтральною моделлю»), маючи на увазі окрему екологічну нішу для бактеріальних видів у нижніх дихальних шляхах.

Важливий аспект: вищезазначені молекулярні методи ідентифікації бактерій, як правило, не розрізняють мертві та життєздатні бактерії, натомість, визначають лише присутність ДНК в аналізованому зразку, на відміну від традиційних методів, залежних від культури, які вимагають наявності життєздатних організмів. Враховуючи це, нові методи слід розглядати як доповнення, а не заміну традиційних методів ідентифікації мікробів.

Встановлено, що під час загострення хвороби мікробіом змінюється. В цьому аспекті важливою проблемою є знання мікробіому здорових легень.

Відомо, що легені плода, як і кишечник плода, вважаються стерильними. Легені дитини, ймовірно, отримують свої мікробні спільноти після народження. У період безпосередньо після пологів поверхні слизової оболонки дитини швидко заселяються мікробами, отриманими від матері (мікробіота піхви та кишечника у випадках вагінальних

пологів, мікробіота шкіри у випадках кесаревого розтину. Мікробіота немовлят спочатку є однорідною для різних ділянок тіла, а в наступні дні та тижні диференціюється на специфічні для цього місця спільноти) [30, 45]. Численні опубліковані дослідження характеризували мікробіом легенів здорових дорослих людей за допомогою проб БАЛ [46–50]. При аналізі відносної чисельності на рівні типу найпоширенішими філами, які постійно спостерігалися, були *Bacteroides*, *Firmicutes* і *Proteobacteria*. Описані типи у зразках BAL подібні до тих, які спостерігаються у зразках з верхніх дихальних шляхів (ротоглотка, нос), але відрізняються відотною чисельністю (наприклад, відотною відсутністю актинобактерій).

Проблема вивчення мікробіому хворих легень на сьогодні є складною. Так, астма та алергічна хвороба дихальних шляхів – зв'язок між зниженням частоти дитячих інфекцій і зростаючим розвитком астми та алергії була визнана роками, що породило «гігієнічну гіпотезу»: зменшення інфекційного впливу на ранніх стадіях життя призводить до порушення слизової оболонки, толерантність та підвищена аутоімунна патологія [51]. Численні дослідження виявили зв'язок між прийомом антибіотиків у ранньому дитинстві та подальшим розвитком астми та алергії, що спонукало прийняти припущення, що порушення нормального мікробіому може бути спільним у патогенезі цих станів.

Два важливих дослідження вивчали склад легеневої мікробіоти у пацієнтів з астмою в порівнянні зі здоровими контролями. Хілті та ін. порівнювали мікробіом оральних, назальних та БАЛ зразків пацієнтів з астмою з мікробіомом пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень та здорових осіб контролю [48]. Серед астматиків автори виявили підвищену частоту *Proteobacteriae* та знижену частоту *Bacteroidetes* порівняно з контролем. Це відносне збільшення *Proteobacteriae* було викликано видами *Haemophilus*, *Moraxella* та *Neisseria*.

Згодом Huang et al. порівняли мікробіоту легенів (отриману бронхоскопічно за допомогою захищених щіток для зразків) погано контрольованих астматиків з такою у 10 контрольних суб'єктів і виявили як підвищене бактеріальне навантаження, так і різноманітність бактерій серед пацієнтів з астмою. Вони підтвердили збільшення відносної кількості *Proteobacteriae* серед астматиків і виявили позитивну кореляцію між наявністю численних видів і тяжкістю гіперчутливості бронхів.

Більше різноманіття спостерігалось серед пацієнтів, які отримали переваги у гіперчутливості бронхів при введенні кларитроміцину, що є одним із рідкісних спостережень, про які повідомлялося між конституцією мікробіому легенів та функціональною відповіддю на клінічне втручання.

На основі вищезазначених досліджень була сформована додаткова гіпотеза, яка полягає в тому, що порушення складу мікробіоти шлунково-кишкового тракту через використання антибіотиків і погану дієту (низький вміст клітковини, високий вміст цукру) порушили мікробіом легенів.

## 4.2. Роль мікробіому у патогенезі та прогресії ХОЗЛ

---

---

У дихальних шляхах міститься генетичний матеріал еукаріотичних вірусів, таких як анеловіруси, герпесвіруси та віруси папіломи, а також ретровіруси, які можуть викликати стійкі безсимптомні інфекції. На жаль, у багатьох дослідженнях велика частина читань секвенування не відповідає референтному геному, і неясно, чи є ідентифіковані віруси комменсальними чи є прихованою інфекцією. Враховуючи ці труднощі, важко прямо порівнювати весь віром у пацієнтів з ХОЗЛ і здорових осіб. Тим не менш, у пацієнтів з ХОЗЛ збільшується загальне вірусне навантаження, а також зростає поширеність або поширеність грипу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна-Барра. Запалення, патологія та загострення ще до кінця не з'ясовані [48, 49].

Важлике значення бактерій у провокуванні гострих загострень ХОЗЛ поставила антибіотики на передній план лікування ХОЗЛ.

Плейотропний ефект антибіотиків, зокрема макролідів, які також мають протизапальні властивості, зумовив їх використання для профілактики загострень. Наприклад, азитроміцин має не тільки антимікробну активність щодо грамположитивних і негативних патогенів, але також протизапальну та імуномодулюючу дію.

Азитроміцин був особливо ефективним у зменшенні загострень, що вимагали як антибіотиків, так і системних кортикостероїдів, і виявився більш ефективним у літніх пацієнтів із більш легкими проявами захворювання [53].

Хронічна терапія азитроміцином для мікробної спільноти легенів, однак, ще не визначена, хоча початкові повідомлення свідчать про те, що, хоча загальне бактеріальне навантаження залишається стабільним, альфа-різноманітність легенів значно зменшується. Наслідки цих змін ще не встановлені. Хоча ці методи лікування виявилися корисними для пацієнтів з ХОЗЛ. Потрібні подальші дослідження, щоб краще визначити внесок інфекції в патогенез ХОЗЛ, а також інтервенційні дослідження, що включають антимікробні та протизапальні підходи в лікуванні ХОЗЛ. Застосування метагеноміки всього геному в цьому контексті може виявити механізми, що виходять за рамки підходів до секвенування на основі культури та ампліконів, що розкривають точні генетичні та метаболічні шляхи, які перетинаються, а також виявити ключові імунні реакції, що сприяють прогресуванню захворювання.

Грибкова інфекція та колонізація.

Клінічне значення грибкових інфекцій при ХОЗЛ недостатньо вивчено і, ймовірно, недооцінене. Грибкова колонізація спостерігається у тяжких хворих на ХОЗЛ. Чи є така колонізація маркером прогресуючої ХОЗЛ чи сприяє прогресуванню захворювання, ще належить дослідити. *Aspergillus* spp. часто виділяють з дихальних шляхів пацієнтів з ХОЗЛ під час загострень (16,6%) і навіть під час подальшого спостереження (14,1%).<sup>29</sup> У обсерваційному дослідженні позитивні культури *Aspergillus* у пацієнтів з ХОЗЛ були пов'язані зі збільшенням кількості клітин мокротиння.

Позитивні посіви *Aspergillus* у пацієнтів з ХОЗЛ пов'язані з підвищенням нейтрофілів мокротиння, що свідчить про наявність імунної відповіді господаря щодо організму. До 8–15% пацієнтів з ХОЗЛ мають підвищену чутливість до *Aspergillus*, що супроводжується зниженням функції легень.

Виділення *Aspergillus* в дихальних шляхах може бути тимчасового походження, чи доброякісним носієм або бути ранньою ознакою інвазивного легеневого аспергільозу (ІПА), особливо при високому застосуванні стероїдів при повторних загостреннях, що спричиняють імуносупресію господаря. Все більше даних свідчать про те, що пацієнти з ХОЗЛ піддаються ризику ІПА, що призводить до високого рівня смертності; до 22% пацієнтів з ХОЗЛ з виявленням *Aspergillus* в культурі дихальних шляхів мали ІПА [52].

Підсумкове обговорення.

Відомо, що ХОЗЛ є одним із найпоширеніших респіраторних захворювань, яке характеризується стійкими симптомами та порушенням функції легенів внаслідок запалення дихальних шляхів, облітерації невеликих дихальних шляхів та деструкції альвеол. ХОЗЛ проявляється раптовим погіршенням симптомів, при якому колонізація бактерій є одним з основних індукуючим фактором.

Дослідження мікробіому легенів за допомогою методів, незалежних від культури, дозволили отримати нові дані щодо виявлення мікробної спільноти як у здорових людей, так і в окремих людей, із захворюванням.

Зокрема, у легенях існує чітке бактеріальне співтовариство – основний мікробіом легенів, який утворюється внутрішньоутробно під час і після народження на дуже ранньому етапі життя. Існує припущення, що цей мікробіом пов'язаний з мікробіотою кишечника.

Вважається, що антимікробні препарати мають інгібуючий вплив на мікроорганізми, але інтенсивність інгібуючого ефекту корелює з типом і часом застосування ліків.

Крім спостереження за динамікою мікроорганізмів бактерій у легенях, також аналізували зразки калу в АЕСОПД. Кишечник людини містить майже 100 трильйонів мікроорганізмів, які включають понад 1000 різних видів бактерій. Дисбактеріоз мікробіоти кишечника відіграє ключову роль у патогенезі хронічних захворювань кишечника, таких як хронічний ВЗК, хвороба Крона і виразковий коліт.

Встановлено, що загальна кількість бактерій у легеневій тканині, яка має щільність від 10 до 100 бактеріальних клітин на 1000 клітин людини, відносно невелика в порівнянні з мікробіотою кишечника. Помічено, що мікробіом легенів є значно нижчим, ніж кишковий. Епітелій кишечника та дихальних шляхів зберігає деяку анатомічну схожість. Обидва походять з ентодерми і складаються з стовпчастих епітеліальних клітин з виступами мікроворсинок (кишка) або війок (дихальних шляхів), які функціонують як фізичний бар'єр, а також як сторожі для імунної системи в поєднанні з асоційованими лімфоїдними тканинами. Обидва виділяють слиз через келихоподібні клітини, а також секреторний імуноглобулін А.

Бактерії з кишечника можуть потрапити в легені через аспірацію блювоти або стравохідного рефлюксу і можуть порушити цілісність епітелію.

В результаті ці бактеріальні транслокації потрапляють в кровеносну систему, що може викликати системне запалення. Ці дані вказують на те, що шлунково-кишковий тракт є резервуаром мікробної передачі до дихальних шляхів.

Таким чином, співтовариства легеневих і кишкових бактерій мають свої унікальні характеристики та різноманітність. Корекція мікробного дисбалансу в легенях-кишках може призвести до потенційних шляхів респіраторної терапії.

Потенційно патогенні мікроорганізми (ППМ) були виділені у до 74% стабільних пацієнтів з ХОЗЛ. Найпоширеніші ідентифіковані РРМ включають *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *Chlamydia pneumoniae*. Проте, колонізація бактерій є динамічним процесом.

Причин виникнення антимікробної резистентності при ХОЗЛ достатньо..

Надмірне вироблення слизу у пацієнтів з ХОЗЛ є благодатним ґрунтом для стимуляції хронічної бактеріальної інфекції. Імпульсна терапія антибіотиками часто використовується для контролю розмноження бактерій, що, отже, сприяє розвитку стійкості до протимікробних препаратів. Показано, що тривале застосування макролідів для профілактики та лікування загострень ХОЗЛ підвищує резистентність *H. influenzae* до протимікробних препаратів. Часто використовуваний препарат азитроміцин має тривалий період напіввиведення близько 66 годин, що може призвести до концентрації препарату нижче ніж мінімальна інгібіторна концентрація протягом тривалого періоду часу. Цей тривалий вплив субінгібуючих концентрацій препарату може бути однією з причин підвищеної резистентності до макролідів.

Порівняльне дослідження, проведене в Іспанії, продемонструвало, що носійство MDR *P. aeruginosa* у пацієнтів з ХОЗЛ було пов'язане з підвищенням рівня смертності, а останні роботи в АЕСОРД виявили високий тягар резистентності до антибіотиків.

Встановлено, що легенева середовище у пацієнтів з ХОЗЛ також є сприятливим. до утворення біоплівки, механізму, за допомогою якого бактерії, зокрема *P. aeruginosa* та *H. influenzae*, уникають знищення від антибіотиків. На додаток до обмеження проникнення антимікробної речовини, біоплівка викликає появу відносно спокійних бактерій, які стають фенотипично стійкими до більшості антибіотиків, таким чином

збільшуючи їх стійкість протягом тривалих періодів часу. Наразі найефективнішим способом приборкання антимікробної резистентності є зниження застосування антибіотиків шляхом призначення їх лише пацієнтам із виявленою патологічною бактеріальною інфекцією.

Таким чином, незважаючи на те, що роль патогенних мікробів у ХОЗЛ була детально досліджена, їх клінічне значення у лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ залишається невизначеним.

Питання про те, яким чином мікроби сприяють патогенезу ХОЗЛ і, що більш важливо, прогресуванню хвороби, є сьогодні складним, оскільки технічні проблеми виявлення цих організмів і тонкість їх зв'язку з хворобою потребують допоміжних досліджень.

Тим не менш, імунні реакції, що спостерігаються у стабільних та колонізованих пацієнтів з ХОЗЛ, підтверджують роль мікробної колонізації в патогенезі ХОЗЛ, швидше за все через збереження негативних імунних реакцій з часом.

Виявлення змін у мікробіомі легенів, пов'язаних із станом ХОЗЛ, може виявити додаткові змінні, які слід враховувати при дослідженні взаємодії мікроб-ХОЗЛ. Паралельне використання мишачих моделей і вивчення людських зразків *ex vivo* і в культурі первинних клітин, ймовірно, призведе до прогресу механістичного розуміння та розробки ліків. Стрімке падіння вартості секвенування ДНК у поєднанні з технологічними інноваціями в метагеноміці незабаром може привести до появи технології рутинної діагностики ХОЗЛ.

Це можливо шляхом уточнення фенотипу та стратифікації пацієнтів, що, у свою чергу, дозволить проводити більш цілеспрямовану та персоналізовану терапію на основі мікробіології. Нарешті, вплив антимікробної терапії та використання антибіотикопрфілактики респіраторного мікробіому створюють додаткові проблеми для діагностики. Поширене ремоделювання мікробіому, яке відбувається у відповідь на лікування антибіотиками ХОЗЛ, хоча й визнане, також може мати непрогнозовані довгострокові наслідки для пацієнтів.

З цього розділу слід зробити наступні висновки.

1. Донедавно дихальні шляхи вважалися стерильними але поява високопродуктивних методів молекулярного секвенування продемонструвала існування полімікробної, бактеріальної, вірусної та грибової флори, що формують мікробіом легенів здорової людини.

2. Сформована нова концепція, суть якої наступна: наша дихальна система, колонізована мікробіомом так само, як існує мікробіом кишечника, шкіри або піхви людини.

3. Мікробіом легенів вважається специфічною екосистемою, де велика кількість і велика різноманітність різних мікроорганізмів, які її складають, є суто унікальними індивідуально для кожної людини.

Вважається, що епітеліальні поверхні легенів, включаючи проксимальні та дистальні дихальні шляхи, відіграють ключову роль у підтримці імунного гомеостазу. Епітелій діє як перша лінія захисту від вдихуваних вірусних, бактеріальних і грибових патогенів. Дослідження показали, що епітеліальні поверхні дихальних шляхів людини колонізовані складною і динамічною мікробіотою, яка відіграє важливу роль як у здоров'ї, так і в хворобах. Все більше усвідомлюється, що клітинні та фізіологічні характеристики легенів впливають на створення та збереження цих бактеріальних спільнот. Порушення регуляції епітеліальної імунної відповіді та бар'єрної функції разом із мікробним дисбактеріозом можуть сприяти хронічним запальним захворюванням легенів, таким як астма, ХОЗЛ, МВ та ІЛФ.

Однак точний характер взаємозв'язку між респіраторним мікробіомом і епітелієм в легенях залишається активною областю дослідження.

4. В даний час проблема мікробіому легенів є сферою досліджень, що швидко розвивається, а напрямки досліджень зосереджуються на порівнянні між легеневими бактеріальними спільнотами здорових людей і пацієнтів із хронічними легеневими захворюваннями, такими як астма, ХОЗЛ, муковісцидоз, фіброз, ідіопатична легеня, рак легенів, або перенесена трансплантація легенів.

5. Незважаючи на деякі розбіжності щодо складу мікробіому легенів, загально визнаним є присутність у ньому представників Proteobacteria, Firmicutes і Bacteroidetes у якості найпоширеніших типів. Встановлено, що на рівні бактеріального роду переважають *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria*, *Porphyromonas* і *Veillonella*. Представники потенційних патогенів, таких як *Haemophilus* та *Neisseria*, представлені у значно меншій кількості. На сьогоднішні сучасні знання, зокрема, про грибовий та вірусний склад мікробіому легень та його функції, все ще дуже обмежені.

Встановлено, що легеневий мікробіом, як і мікробіом кишечника, відіграє роль у регуляції імунної відповіді.

6. На сьогодні визначено, що знання легеневої мікробіоми та ролі, яку він відіграє в патогенезі хронічних легневих захворювань, повинні дозволити нам у середньостроковій перспективі покращити догляд за пацієнтами, а в довгостроковій перспективі – відкрити нові терапевтичні можливості.

7. Роль мікробів та інфекцій у обструктивних захворюваннях легень була вперше запропонована в 1950-х роках британською гіпотезою.

8. У 2007 році був ініційований проект мікробіому людини (HMP) Національним інститутом здоров'я США, що призвело до інтенсивного розвитку наукових досліджень мікробіому людини. Основною метою проекту HMP була ідентифікація та характеристика мікробіому у ключових місцях по всьому тілу людини. Проект ініціював розвиток технологій секвенування. Першою технологією стала технологія секвенування генів 16S рРНК.

9. Доведено, що компоненти загальної архітектури мікробіому легень, модулюються під час терапевтичного втручання. Характеристика цієї динамічної взаємодії між мікробами, терапією та хворобливими станами зараз є центральним напрямком досліджень ХОЗЛ.

10. Визначення ролі мікробів та інфекцій у ХОЗЛ може зумовити появу нового напрямку для нових терапевтичних підходів та розробки більш цілеспрямованих заходів профілактики. На сьогодні динаміка бактеріальної екології під час загострень та її роль у патогенезі захворювання залишаються недостатньо вивченими.

11. Дослідження, в яких використовувалися незалежні від культури методи, такі як ПЛР-ампліфікація та секвенування гена рибосомної (r) РНК 16S, характеризують чітку бактеріальну спільноту в дихальних шляхах пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні зі здоровими суб'єктами, що допускає можливість припущення, що зміни мікробіоти в легенях може бути пов'язано з посиленням запалення дихальних шляхів і прогресуванням захворювання.

12. Все більше доказів вказують на тісний зв'язок між шлунково-кишковим трактом і дихальними шляхами. Мікробіота кишечника взаємодіє з імунною системою господаря таким чином, що впливає на розвиток захворювання. Шлунково-кишковий тракт людини колонізований складними та різноманітними спільнотами коменсальних мікроорганізмів. Через низхідні сигнальні шляхи ці мікроорганізми сприяють регуляції проліферації клітин, диференціації та експресії генів в епітеліальних клітинах хазяїна.

Крім того, у людей з ХОЗЛ є функціональні і структурні зміни в слизовій оболонці кишечника, і пацієнти з ХОЗЛ, як правило, мають підвищену проникність кишківника. Однак основні механізми появи цих порушень на сьогодні недостатньо зрозумілі.

Вивчення механізмів порушення мікроекології бактерій у легенях і кишечника, можливо, може бути ключем до пошуку методів ефективного лікування ХОЗЛ.

13. Сучасні молекулярні методи ідентифікації бактерій використовують варіації в гені 16S рРНК, що дозволяє ідентифікувати на рівні роду та виду. Високопродуктивне секвенування ампліконів гена 16S рРНК, отриманих із біозразків, що містять бактерії, дає велику кількість коротких послідовностей, які згодом можна вирівняти та відсортувати відповідно до попередньо визначеного рівня гомології. Потім вони класифікуються відповідно до загальнодоступних таксономічних баз даних.

Використовуючи такі платформи, як піросеквенування 454 і секвенування Illumina, ідентифікують та кількісно визначають цілі мікробні спільноти в кількох зразках тканин одночасно.

14. Дослідження стерильного хірургічного експлантату легень продемонструвало, що нижні дихальні шляхи містять мікробіом, відмінний від мікробіома верхніх дихальних шляхів, але пов'язаний з ним.

Запропоновано метод для врахування мікробіоти верхніх дихальних шляхів (отриманої через забруднення бронхоскопом або пери-процедурну мікроаспірацію) шляхом віднімання сигналу від зразків верхніх дихальних шляхів, але такий протокол не був ні підтверджений, ні загальноприйнятий.

15. Деякі дослідники запропонували прийняти нейтральну теорію біорізноманіття («нейтральна модель»), як засіб оцінки того, чи є мікроби, виявлені в нижніх дихальних шляхах, прямим продовженням мікробіоти верхніх дихальних шляхів (у цьому випадку їх відносні концентрації повинні відображати концентрації у верхніх дихальних шляхах) або чи сприяє селективний тиск у нижньому дихальному факторі відносній чисельності конкретних видів. В рамках цієї концептуальної основи «нульова гіпотеза» полягає в тому, що ніякі унікальні селективні тиски не діють на бактерії, що розмножуються в нижніх дихальних шляхах, і в цьому випадку відносні концентрації видів бактерій у зразках BAL повинні бути порівняні з концентраціями зразків верхніх дихальних шляхів.

16. Важливий аспект: вищезазначені молекулярні методи ідентифікації бактерій, як правило, не розрізняють мертві та життєздатні бактерії, натомість, визначають лише присутність ДНК в аналізованому зразку, на відміну від традиційних методів, залежних від культури, які вимагають наявності життєздатних організмів. Враховуючи це, нові методики слід розглядати як доповнення, а не заміну традиційних методів ідентифікації мікробів.

17. Дослідженнями ендотрахеальних аспіратів встановлено, що основна бактеріальна флори у цих зразках складалася з п'яти типів бактерій: Firmicutes phyla, Proteobacteria phyla, Bacteroidetes phyla, Actinobacteria phyla та Fusobacteria phyla. Приблизно 98,4% послідовностей належали до одного з п'яти типів бактерій: Firmicutes (51,8%), Proteobacteria (30,1%), Bacteroidetes (14,2%), Actinobacteria (2,4%) і Fusobacteria (1,2%). Всього в легенях було виявлено понад 179 видів бактерій з 16 типів, найбільш поширеними були Streptococcus (26,1%), Haemophilus (4,1%), Moraxella (5,6%), Pseudomonas (4,4%), Prevotella (8,15%), Neisseria (7,75%), Gemella (6,12%) і Veillonella (5,5%), і всі вони є типовими представниками легеневої мікробіоти. Проте, серед них також були виявлені респіраторні патогени: Acinetobacter (4,3%) і Klebsiella (3,2%). Встановлено, що під час загострення хвороби мікробіом змінюється.

18. Легені плода, як і кишечник плода, вважаються стерильними, і легені дитини, ймовірно, отримують свої мікробні спільноти після народження. У період безпосередньо після пологів поверхні слизової оболонки дитини швидко заселяються мікробами, отриманими від матері (мікробіота піхви та кишечника у випадках вагінальних пологів, мікробіота шкіри у випадках кесаревого розтину. Мікробіота немовлят спочатку є однорідною для різних ділянок тіла, а в наступні дні та тижні диференціюється на специфічні для цього місця спільноти).

19. Численні опубліковані дослідження характеризували мікробіом легенів здорових дорослих людей за допомогою проб БАЛ. При аналізі відносної чисельності на рівні типу найпоширенішими філами, які постійно спостерігалися, були Bacteroides, Firmicutes і Proteobacteria. Описані типи у зразках BAL подібні до тих, які спостерігаються у зразках з верхніх дихальних шляхів (ротоглотка, нос), але відрізняються відотною чисельністю (наприклад, відотною відсутністю актинобактерій).

20. Астма та алергічна хвороба дихальних шляхів – зв’язок між зниженням частоти дитячих інфекцій і зростаючим розвитком астми та алергії була визнана роками, що породило «гігієнічну гіпотезу»: зменшення інфекційного впливу на ранніх стадіях життя призводить до порушення слизової оболонки, толерантність та підвищена аутоімунна патологія. Численні дослідження виявили зв’язок між прийомом антибіотиків у ранньому дитинстві та подальшим розвитком астми та алергії, що спонукало прийняти припущення, що порушення нормального мікробіому може бути спільним у патогенезі цих станів.

21. Два важливих дослідження вивчали склад легеневої мікробіоти у пацієнтів з астмою в порівнянні зі здоровими контролями. Хілті та ін. порівнювали мікробіом оральних, назальних та БАЛ зразків пацієнтів з астмою з мікробіомом пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень та здорових осіб контролю. Серед астматиків автори виявили підвищену частоту *Proteobacteriae* та знижену частоту *Bacteroidetes* порівняно з контролем. Це відносне збільшення *Proteobacteriae* було викликано видами *Haemophilus*, *Moraxella* та *Neisseria*.

22. Порівняння мікробіоти легенів (отриману бронхоскопічно за допомогою захищених щіток для зразків) погано контрольованих астматиків з такою у 10 контрольних суб’єктів встановило як підвищене бактеріальне навантаження, так і велику різноманітність бактерій серед пацієнтів з астмою. Визначено збільшення відносної кількості *Proteobacteriae* серед астматиків, а також встановлена позитивна кореляція між наявністю численних видів бактерій і тяжкістю та гіперчутливістю бронхів.

23. Сформована додаткова гіпотеза, яка полягає в тому, що порушення складу мікробіоти шлунково-кишкового тракту через використання антибіотиків і погану дієту (низький вміст клітковини, високий вміст цукру) можуть порушити також мікробіом легенів.

24. У дихальних шляхах міститься генетичний матеріал еукаріотичних вірусів, таких як аденовіруси, герпесвіруси та віруси папіломи, а також ретровіруси, які можуть викликати стійкі безсимптомні інфекції. На жаль, у багатьох дослідженнях велика частина читань секвенування не відповідає референтному геному, і неясно, чи є ідентифіковані віруси комменсальними чи є прихованою інфекцією. Враховуючи ці труднощі, важко прямо порівнювати весь віром у пацієнтів з ХОЗЛ і здорових осіб. Тим не менш, у пацієнтів з ХОЗЛ збільшується загальне вірусне

навантаження, а також зростає поширеність або поширеність грипу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна-Барра. Запалення, патологія та загострення ще до кінця не з'ясовані.

25. Хронічна терапія азитроміцином для мікробної спільноти легенів, однак, ще не визначена, хоча початкові повідомлення свідчать про те, що, хоча загальне бактеріальне навантаження залишається стабільним, альфа-різноманітність легенів значно зменшується. Наслідки цих змін ще не встановлені. Хоча ці методи лікування виявилися корисними для пацієнтів з ХОЗЛ. Потрібні подальші дослідження, щоб краще визначити внесок інфекції в патогенез ХОЗЛ, а також інтервенційні дослідження, що включають антимікробні та протизапальні підходи в лікуванні ХОЗЛ.

26. Клінічне значення грибкових інфекцій при ХОЗЛ недостатньо вивчено і недооцінене. Грибкова колонізація спостерігається у тяжких хворих на ймовірно ХОЗЛ. Чи є така колонізація маркером прогресуючої ХОЗЛ чи сприяє прогресуванню захворювання, ще належить дослідити. *Aspergillus* spp. часто виділяють з дихальних шляхів пацієнтів з ХОЗЛ під час загострень (16,6%) і навіть під час подальшого спостереження (14,1%).<sup>29,116</sup> У обсерваційному дослідженні позитивні культури *Aspergillus* у пацієнтів з ХОЗЛ були пов'язані зі збільшенням кількості клітин мокротиння.

Позитивні посіви *Aspergillus* у пацієнтів з ХОЗЛ пов'язані з підвищенням нейтрофілів мокротиння, що свідчить про наявність імунної відповіді господаря щодо організму. До 8–15% пацієнтів з ХОЗЛ мають підвищену чутливість до *Aspergillus*, що супроводжується зниженням функції легень.

27. Виділення *Aspergillus* в дихальних шляхах може бути тимчасового походження, чи доброякісним носієм або бути ранньою ознакою інвазивного легеневого аспергільозу (ІПА), особливо при високому застосуванні стероїдів при повторних загостреннях, що спричиняють імуносупресію господаря. Все більше даних свідчать про те, що пацієнти з ХОЗЛ піддаються ризику ІПА, що призводить до високого рівня смертності; до 22% пацієнтів з ХОЗЛ з виявленням *Aspergillus* в культурі дихальних шляхів мали ІПА.

28. Встановлено, що легеневе середовище у пацієнтів з ХОЗЛ також є сприятливим. до утворення біоплівки, механізму, за допомогою якого

бактерії, зокрема *P. aeruginosa* та *H. influenza*, уникають знищення від антибіотиків. На додаток до обмеження проникнення антимікробної речовини, біоплівка викликає появу відносно спокійних бактерій, які стають фенотипично стійкими до більшості антибіотиків, таким чином збільшуючи їх стійкість протягом тривалих періодів часу. Наразі найефективнішим способом приборкання антимікробної резистентності є зниження застосування антибіотиків шляхом призначення їх лише пацієнтам із виявленою патологічною бактеріальною інфекцією.

Незважаючи на те, що роль патогенних мікробів у ХОЗЛ була детально досліджена, їх клінічне значення у лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ залишається невизначеним.

Питання про те, яким чином мікроби сприяють патогенезу ХОЗЛ і, що більш важливо, прогресуванню хвороби, є сьогодні складним, оскільки технічні проблеми виявлення цих організмів і тонкість їх зв'язку з хворобою потребують на сьогодні допоміжних досліджень.

29. Антимікробна терапія та використання антибіотикопрофілактики респіраторного мікробіому створюють додаткові проблеми для діагностики ХОЗЛ. Поширене ремоделювання мікробіому, яке відбувається внаслідок лікування антибіотиками ХОЗЛ, хоча й визнане, як клінічний захід, також може мати непрогнозовані довгострокові наслідки для пацієнтів.

30. Стрімке зростання вартості секвенування ДНК у поєднанні з технологічними інноваціями в метагеномічних дослідженнях незабаром може привести повернення до технології рутинної діагностики ХОЗЛ.

Подальше вивчення та виявлення конкретних тенденцій у змінах у мікробіомі легенів, пов'язаних із станом ХОЗЛ, може виявити додаткову важливу інформацію, яку слід негайно враховувати при дослідженні взаємодії «мікроб-ХОЗЛ», «ХОЗЛ – пацієнт» як в лабораторних, так і в клінічних умовах.

Паралельне використання мишачих моделей і вивчення людських зразків *ex vivo* і в культурі первинних клітин, ймовірно, призведе до прогресу у розумінні більш тонких нюансів структурно-метаболічних механізмів розвитку та динаміки протікання ХОЗЛ, що зумовить наукове та клінічне обґрунтування напрямків пошуку та розробки як ефективних ліків, так і напрямків та методів її профілактики на первинному, вторинному та третинному рівнях.

### **4.3. Короткий огляд розвитку деяких сучасних науково-практичних напрямів у проблемі гігієни праці та професійних захворювань**

---

---

Проблеми медицини праці у будь-якій країні мають вважатися пріоритетними, оскільки здоров'я працюючого населення визначає рівень економічного розвитку держави та добробуту громадян. За роки незалежності України, на жаль, відбулася руйнація системи медичного обслуговування, мало ефективною стала система охорони праці і медико-соціального забезпечення працюючих. Демографічна криза, високий рівень загальної захворюваності та виробничого травматизму, ліквідація крупних та потужних державних промислових підприємств, а поява замість них великої кількості малих приватних підприємств є тим несприятливим фоном, на тлі якого формується професійна захворюваність в Україні. Її основною причиною є незадовільний стан умов праці на діючих підприємствах різного формату власності [54].

У структурі професійної захворюваності в Україні переважають захворювання пилової етіології (пневмоконіози, хронічні бронхіти, ХОЗЛ).

Значну частку патології формують захворювання опорно-рухового апарату (переважно хронічні радикулопатії, артрити, вегето-сенсорні поліневропатії та ін.), вібраційна хвороба, сенсо-невральна приглухуватість. Захворювання хімічного генезу займають лише п'яту позицію серед професійних захворювань, незважаючи на справжній бум щодо застосування різних видів хімічної продукції в провідних галузях промисловості і сільського господарства.

Останнім часом у професійній патології приділяється значна увага пошуку біомаркерів професійних захворювань, що є безперечним свідоцтвом певної етіології хвороби. Встановлення таких біомаркерів значно полегшить діагностику професійних захворювань, забезпечить об'єктивне вирішення експертних питань. Однією з груп таких біомаркерів є генетичні. Не викликає сумніву, що можливість прогнозування захворювання будь якої етіології на генетичному рівні відкриває нові обрії в плані його профілактики.

В практиці світової медицини спостерігається суттєвий прогрес в розумінні феномена шумів дихання людини і в об'єктивізації їх аускультативних ознак. В значній мірі активізація цього процесу обумовлена появою нових технологій електронної реєстрації шумів дихання, їх комп'ютерної обробки, можливістю візуалізації та документування. У зв'язку з цим, відкрилися принципово нові можливості створення методів та засобів діагностики респіраторних захворювань. Цей новий напрям медичних та акустичних досліджень, що поєднав у собі досвід традиційного вислуховування шумів дихання та електронної реєстрації і комп'ютерного аналізу, отримав назву цифрової аускультативної. До цього часу вивчення діагностичної ефективності сонографічного методу на основі цифрової аускультативної стосувалось гострих захворювань бронхолегеневої системи. Дослідженнями, проведеними відділом професійної патології ДУ «Медицина праці імені Ю. І. Кундієва» спільно з Інститутом гідромеханіки НАН України, визначено, що метод респіросонографії може слугувати допоміжним методом діагностики пневмоконіозу у комплексі з іншими при наявності ускладнень, що обмежують застосування класичних інструментальних методів обстеження хворих.

Актуальною проблемою є генетичні проблеми пневмоконіозу, який відносять до мультифакторіальних захворювань (МФЗ) з полігенним типом наслідування, що виникає в результаті поєднаної дії генетичних та екзогенних чинників [55]. Спадкову схильність до ПК почали обговорювати нещодавно і на сьогодні конкретні механізми її реалізації тільки починають вимальовуватися. Виходячи з сучасних знань про природу МФЗ, уявляється, що сукупність генів, які відповідають за формування схильності до цих захворювань, утворює систему зв'язаних між собою елементів, ефекти взаємодії яких на рівні білкових продуктів визначають біохімічну індивідуальність людини. В залежності від цього у індивідуума формується властивий йому високий або низький ступінь схильності до того або іншого захворювання, який у разі дії відповідних чинників зовнішнього середовища реалізується патологічним фенотипом.

У ході наукових досліджень ДУ «Медицина праці імені Ю. І. Кундієва» було доведено роль генетичної детермінанти у розвитку пневмоконіозу і встановлено 8 варіантів сполучень алельних поліморфізмів, що можуть використовуватися у якості біомаркерів спадкової

схильності чи резистентності до захворювання. Встановлено, що генотипи GSTM1 (норма/норма), TNF $\alpha$ 308\*G/A, GSTT1 (0/0);GSTM1 (норма);TNF $\alpha$ 308\*G/A та присутність алелю TNF  $\alpha$ 308\*A можуть слугувати свідченням спадкової схильності до розвитку пневмоконіозу.

Наукові дані, одержані останніми роками, свідчать про те, що патоморфологічне дослідження легеневої тканини померлих шахтарів доводить наявність специфічних для ПК змін у паренхимі при відсутності прижиттєвих рентгенологічних ознак захворювання [56]. Тому на сучасному етапі питанням виключної важливості є розробка нових методів діагностики, котрі б дозволили виявляти ПК на ранніх стадіях його розвитку.

В даний час основним визнаним методом діагностики ПК є рентгенологічний [57]. Першочерговим питанням стало приєднання України до класифікації пневмоконіозу Міжнародної Організації Праці (МОП) 2000 року, що надало можливість визначити особливості рентгенологічної картини при ПК від впливу вугільного пилу та проводити порівняльні дослідження у сфері професійної патології з іншими країнами світу. [58].

Було проведено вивчення діагностичної ефективності такого візуалізаційного методу дослідження як комп'ютерна томографія високого розрішення (КТВР). У результаті дослідження було доведено більш високу ефективність методу КТВР порівняно з рентгенографією для діагностики початкових стадій ПК. В результаті дослідження було визначено основні та другорядні діагностичні КТ критерії ранніх форм ПК від впливу вугільного пилу. До основних КТ ознак віднесено: вузликові та інтерстиціальні зміни, симптом «матового скла», «сотова легень».

Дослідженням доведено неефективність методу спірометрії для діагностики ранніх порушень функціонального стану бронхолегеневої системи при ПК, оскільки патогенез дихальної недостатності при захворюванні обумовлений надлишковим розвитком сполучної тканини в паренхимі легень, що приводить до рестриктивних порушень, які даним методом обстеження не реєструються. Зниження показників статичних легневих об'ємів за даними бодіплетізмографії та дифузійної здатності АКМ у хворих на початкові стадії ПК свідчать про можливість використання зазначених показників у якості біомаркерів ранніх порушень функціонального стану бронхолегеневої системи при ПК [59]

На підставі отриманих даних, а також з урахуванням світового досвіду було обґрунтовано можливість розвитку хронічної інтоксикації залізом при інгаляційному надходженні заліза в організм в умовах виробництва і обґрунтовано доцільність внесення його в «Перелік професійних захворювань» з назвою – хронічна інтоксикація залізом (вторинний гемохроматоз), шифр МКЗ 10 – E 83.1. Обґрунтовано можливість розвитку вторинного гемохроматоза внаслідок перевантаження організму залізом при хронічній свинцевій інтоксикації. Результатом проведеного дослідження стала розробка лікувально-профілактичних заходів, які включають контроль над рівнем накопичення заліза в організмі, застосування препаратів антиоксидантної дії в поєднанні з попередженням підвищеного надходження заліза в організм і виведенням його надлишків. При відборі в професії, пов'язані з інгаляційним надходженням заліза (зварювальники, робочі залізорудної промисловості та ін.) або свинцю (акумуляторники, радіомонтажники, художники та ін.) запропоновано враховувати можливість спадкової схильності до підвищеного накопичення заліза.

Наступним перспективним напрямом є нанотоксикологія. Зокрема, у свій час, в Інституті медицини праці НАМН України (директор – академік Ю. І. Кундієв, провідні наукові співробітники – Т. К. Кучерук, В. А. Стежка) проведені дослідження по вивченню токсикологічних властивостей нанокремнезему при інгаляційному надходженні в організм. Встановлено, що при інгаляції наночастинки кремнезему справляють негативний вплив не тільки на легені, а також на інші органи (печінку, міокард, нирки). Токсикологічна активність залежить від розміру наночастинок. Частинки 6–7 нм зумовлюють більш виражені токсикологічні зміни, ніж наночастинки розміром 54–55 нм.

У цьому науковому закладі також проводились дослідження (академік НАМН І. М. Трахтенберг) з вивчення впливу на організм важких металів, зокрема наносвинцю та науковому обґрунтуванню засобів безпеки в умовах виробництва нанометалів.

Дослідження з нанотоксикології мають важливе практичне значення. Тому в усьому світі вчені починають досліджувати токсичні властивості наноматеріалів, зокрема можливий негативний їх вплив на організм людини та довкілля.

У свій час, відомий вітчизняний учений-гігієніст, академік НАН України Ю. І. Кундієв, характеризує біоетичні аспекти нанотехно-

логії і наноматеріалів, зазначив: «У той же час часто забувають про можливість непередбачуваного впливу на людину та її геном, нехтують досить простою істиною – в світі немає нічого ідеального. Тому потрібен ретельний аналіз не тільки науково-технічної, а й морально-етичної складової досягнень та подальшого розвитку нанотехнологій. Розвиток таких напрямків, як нанобезпека, нанотоксикологія, не має бути другорядним. Саме біоетика повинна зламати існуючий стереотип, коли технології, навіть найпривабливіші, широко впроваджуються без їх попереднього глибокого і всебічного вивчення».

Українськими вченими, проводячи дослідження з нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології, нанотоксикології, досягнуто наступне:

1. Розроблено технології отримання наноматеріалів органічного та неорганічного походження.

2. Впроваджено у медичну практику нанопрепарати:

2.1. Препарат нанодисперсного кремнезему – силікс для лікування гострих отруєнь.

2.2. Препарати ліпосом (ліпін, ліподокс, ліпофлавіон) для лікування токсичних уражень печінки.

3. Планується до впровадження:

3.1. Суспензія нанодисперсного кремнезему для лікування гострих отруєнь різного генезу.

3.2. Мазь і гель наносрібла для лікування мікробних захворювань шкіри та слизових оболонок.

3.3. Таблетки нанозаліза для лікування анемії.

3.4. Нанокераміка для покращення зростання кісток.

Перспективи досліджень з нанотехнологій:

1. Розробляти нові технології отримання наночастинок, особливо композитів органічного та неорганічного походження.

2. Створити лікарські форми для зовнішнього, внутрішнього, інгаляційного та парентерального застосування.

3. Вивчити механізми лікувальної дії нових нанопрепаратів.

4. Дослідити токсикологію наноматеріалів.

5. Встановити усі аспекти взаємодії наноструктур з організмом та зовнішнім середовищем.

6. Розробити державну наукову тему: «Вивчення властивостей наночастинок срібла, міді, заліза, вісмуту, а також органічних нано-

структур для впровадження у медичну практику нових оригінальних лікарських засобів».

Сьогодні слід акцентувати увагу вчених різних спеціальностей не тільки на розробці нових технологій отримання наноматеріалів, а й насамперед на поглибленому вивченні фізичних, фізико-хімічних, квантово-хімічних, фізіологічних, біохімічних, фармакотоксичних їх властивостей, молекулярних механізмах дії нових нанопрепаратів і можливого побічному впливі на організм та довкілля, створенні фармацевтичних технологій отримання адекватних лікарських форм з метою успішного застосування у медичній практиці [60].

Важливим напрямком гігієни праці та профзахворювань є професійний відбір контингенту працівників для роб в небезпечних умовах праці.

Частіше всього, коли мова йде про профвідбір, основна увага приділяється відповідності професійно важливих якостей претендента вимогам і особливостям конкретної професійної діяльності. Однак є дещо інший важливий аспект, спрямований не на особливості реалізації професійної діяльності, а на існування відповідної мотивації людини для реалізації цієї діяльності. Тут потрібно відмітити, що мотиви до опанування професії можуть бути найрізноманітнішими: від випадкового вибору професії до формування сімейної династії, коли діти успадковують професію батьків[61]. При проведенні професійного відбору дуже важливою є об'єктивна оцінка стресостійкості і обсягу функціональних резервів випробуваного. Для здійснення такої оцінки часто використовуються показники серцевого ритму. Зараз в дослідженнях часто застосовується комп'ютерний ритмограф вітчизняного виробництва [62, 63].

Головним для досягнення успішності профвідбору та одним з ефективних методів вирішення цього питання в професійній діяльності є застосування обґрунтованого відбору. У разі здійснення професійного психофізіологічного відбору є продуктивні шляхи усунення його недоліків, що вселяє надію в поступове подолання феноменів негативного відбору.

На сьогодні гостро актуальною проблемою являється динаміка формування професійної захворюваності в Україні, а саме медико-соціальні та демографічні основи її формування як в довоєнний, так і вперіод воєнного стану [64]. Згідно з оцінками глобальної робочої

сили, чисельність якої становить близько 2,84 млрд осіб, майже 2,4 млн щороку помирають внаслідок нещасних випадків на виробництві (до 360 тис. загиблих у результаті приблизно 270 млн нещасних випадків на виробництві) та професійних захворювань (ПЗ) (близько 2 млн померлих).

Професійна захворюваність є значною складовою показників загальної захворюваності працюючих, в якій відображається вся складна дія екологічних, генетичних чинників, якості медичної допомоги, способу життя, а також умов праці та трудового процесу (дія фізичних, хімічних, біологічних факторів, тяжкості та напруженості праці, іноді з небезпекою для здоров'я й життя особистого та оточуючих). Сучасними дослідженнями [64] виявлена залежність формування професійної захворюваності в Україні залежно від стану законодавчої бази з проблем медицини праці, зайнятості населення, його медико-демографічних характеристик, стану медичного забезпечення працюючих за роки незалежності, включаючи роки російсько-української війни. Працездатне населення є першочерговою основою формування трудового потенціалу. Кількість населення за роки незалежності України зменшилась майже на 10,6 млн осіб (20,3%). У віковій структурі населення з загальної чисельності населення особи молодше 14 років складають 13,7%, що свідчить про зниження резерву трудового потенціалу в майбутньому. Рівні професійної захворюваності постійно знижуються (з 9,0 до майже 1,5 тис.), що пов'язано з недосконалістю законодавчої бази щодо надання медичної допомоги працюючим. Рівень ПЗ залежить також від економічної активності населення, медико-демографічних процесів, впливу військових дій. Сьогодні в Україні назріла нагальна необхідність підвищити ефективність частини профілактичної медицини, якою є медицина праці. Переглянути принципи та методичні підходи до системи виявлення, обліку й реєстрації ПЗ. Створити Державний Реєстр осіб, яким встановлено ПЗ.

#### **4.4. Деякі проблемні напрямки за кордоном**

---

---

1. Моделі та прогнози поліпшення здоров'я на робочому місці: результати перехресного обстеження в Німеччині [65]. Заходи стосовно

сприяння охороні здоров'я (СОЗ) на робочому місці значно посилені за останні роки, але все ще існують різні точки зору відносно того, яким шляхом і як ця концепція мусить бути впроваджена в роботу різних організацій (компаній). Однак спостерігається відсутність емпіричних даних з варіабельності в цій проблемі. Встановлено, що в Німеччині існує великий потенціал для його поліпшення СОЗ як в якісному, так і в кількісному виразі. Особливо необхідні додаткові зусилля в галузі розробки та впровадження моделей практики СОЗ і стратегії розповсюдження, адаптованих до конкретних умов і потреб невеликих компаній. Проте дані свідчать, що шанси на досягнення прогресу в СОЗ також залежать від розвитку подій у суміжних з політикою галузях, таких, як трудові відносини або охорона праці та здоров'я.

2. Систематичний огляд програм із скринінгу та нагляду для захисту працівників від впливу наноматеріалів [66]. Чотири рецензенти працювали в парі для незалежного оцінювання правомірності досліджень та ризику відхилень у відбиранні даних з метою визначення статей, в яких наведені дані, які мають відношення до проведення обстежень, що описують вплив наноматеріалів та визначення показників здоров'я у зв'язку з їхнім впливом. Мета оцінювання – визначити такі підходи до скринінгу та нагляду для отримання точних даних відносно (і) досліджень, які були успішно здійснені натепер, (ii) визначення найзагальніших та/або токсичних ризиків для здоров'я працівників, пов'язаних з впливом наноматеріалів та можливих експозиційних маркерів контролю. Ця оцінка повинна була отримати інформацію щодо ризиків, пов'язаних з наноматеріалами, через визначення розбіжностей у розумінні та наданні рекомендацій на основі сучасних даних. Були визначені 92 дослідження. Розгляд останніх опублікованих даних, стосовно досліджень з проведених оглядів, підтвердив наявність розбіжностей в існуючій інформації, де в більшості представлених досліджень стосовно нагляду не дотримувалися встановленого формату з надання інформації стосовно характеристики, типу експозиції та визначення індикаторів/біомаркерів. Отже, у наявності є дані дуже низької якості, які були отримані під час скринінгу та нагляду для визначення небезпечних для здоров'я ефектів, пов'язаних з експозицією на робочому місці. Цей систематичний огляд є релевантним, тому що він доказує, що не зважаючи на ініціювання наглядових програм та на попередні опубліковані результати, сучасні дослідження фактично не

відповідають важливим проблемам у вирішенні загальних питань, де розглядається, які потенційні небезпечності для здоров'я працюючих, експонованих до наноматеріалів, є в наявності. Рекомендації, що надаються, базуються на очевидній необхідності в реєстрах експозицій, де потрібна інформація з послідовних подовжених досліджень; дані стосовно визначення відомих експозицій або сумарних показників для наноматеріалів, як рекомендованих; обґрунтування передбачуваних біо-маркерів та досліджень з порівняння ефекту підходів до таких наглядів, для використання в медичній допомозі, наприклад, у разі використання великої кількості небезпечних матеріалів.

3. Коментарі стосовно внеску та ролі науки про професійний вплив у майбутньому з точки зору бачення та стратегії науки про експозицію [67]. Наука про експозицію є цілісною концепцією не зважаючи на наявність різних джерел експозицій. Традиційно вимірювання, спрямовані на пом'якшення впливу навколишнього середовища, не охоплюють вплив на робочому місці, вважаючи замість цього такі впливи внутрішньою справою робітників та їхніх роботодавців. Аналогічним чином професійна (або промислова) гігієна, зазвичай, не враховує внесок екології в незадовільний стан здоров'я людини на робочому місці. Автори описують існуючі успішні співпраці між професійними та екологічними організаціями стосовно науки про експозицію, яка може бути моделлю для майбутніх взаємодій. І, нарешті, вони пропонують інтегральне видіння науки про експозицію, підкреслюючи міжвідомчу співпрацю, необхідність повної інформації з експозиції в епідеміологічних дослідженнях, а також важливість інтегрального оцінювання професійного, навколишнього та житлового середовищ. Мета повідомлення полягає в тому, щоб заохочувати спілкування та стимулювати співробітництво в оцінюванні впливу професійного та навколишнього середовища на здоров'я людей. Забезпечення більш комплексного підходу до науки про експозицію має вирішальне значення для вивчення «exposome», у якому концептуалізується сукупність впливів на людину протягом всього її життя не тільки хімічних речовин, але також харчування, стресів, наркотиків, інфекцій та іншого, з урахуванням індивідуальної реакції.

У якості підсумку даної публікації слід акцентувати, що Шестидесята сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я схвалила та затвер-

дила Глобальний План Дій (ГПД) з охорони здоров'я працюючих на 2008–2017 рр., а також призвала держави світу розробити національну політику і плани реалізації ГПД на національному рівні на подальшу перспективу у залежності від національної ситуації.

Слід зазначити, що у рамках ГПД розроблена стратегія розвитку профпатологічної служби України, що має стати інструментом реалізації програми по збереженню трудового потенціалу держави, покращанню умов праці та охорони здоров'я працюючих.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Науково-дослідний інститут гігієни праці та профзахворювань ХНМУ: минуле, сьогодення та майбутнє: до 100-річчя з дня заснування/ за ред. М. Г. Щербаня, Харків: ХНМУ, 2023. – 40с.
2. Проблема оптимізації терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з комбінацією супутніх патологій серця та судин на основі управління станом мікробіому дихальної системи / Капустник В. А., Щербань М. Г., Мельник О. Г., Ходош Е. М. [та ін.] // Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку: матеріали XXI Міжнародної науково-практичної конференції / за ред. І. В. Жукової, Є. О. Романенка. м. Дебрецен (Угорщина): ГО «ВАДНД», 07 червня 2022 р. – С. 143–148.
3. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the healthy smoker and in COPD. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16384.
4. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013 ; 7 : 245–57.
5. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 2014 ; 14 : 827–35.
6. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 184 : 957–63.
7. Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 : 1067–75
8. Bouladoux N, Hand TW, Naik S, Belkaid Y. Microbiote et lymphocytes T : les meilleurs ennemis. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 349–52.
9. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9 : 229–38.

10. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010 ; 5 : e8578.
11. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One* 2013 ; 8 : e62917.
12. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 : 1118–26.
13. Delhaes L, Monchy S, Fréalle E, et al. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community. Implications for therapeutic management. *PLoS One* 2012 ; 7 : e36313.
14. Harrison MJ, Twomey KB, McCarthy Y, et al. The role of second-generation sequencing in describing the fungal microbiota in the adult cystic fibrosis (CF) airway and its correlation with clinical phenotype. *J Cyst Fibros* 2013 ; 12 : S16.
15. Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *MBio* 2012 ; 3 : e00251–12.
16. Lim YW, Evangelista JS 3rd, Schmieder R, et al. Clinical insights from metagenomic analysis of cystic fibrosis sputum. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52 : 425–37.
17. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 5809–14.
18. Van der Gast CJ, Walker AW, Stressmann FA, et al. Partitioning core and satellite taxa from within cystic fibrosis lung bacterial communities. *ISME J* 2011 ; 5 : 780–91.
19. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2010 ; 5 : e11044.
20. Goddard AF, Staudinger BJ, Dowd SE, et al. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 13769–74.
21. Fodor AA, Klem ER, Gilpin DF, et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One* 2012 ; 7 : e45001.
22. Maughan H, Wang PW, Diaz Caballero J, et al. Analysis of the cystic fibrosis lung microbiota via serial Illumina sequencing of bacterial 16S rRNA hypervariable regions. *PLoS One* 2012 ; 7 : e45791.
23. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010 ; 23 : 299–323.

24. Zakharkina T, Heinzl E, Koczulla RA, et al. Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing. *PLoS One* 2013 ; 8 : E68302.
25. Goleva E, Jackson LP, Harris JK, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188 : 1193–201.
26. Huang JY, Sethi S, Murphy T, et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52 : 2813–23.
27. Weinreich UM, Korsgaard J. Bacterial colonisation of lower airways in health and chronic lung disease. *Clin Respir J* 2008 ; 2 : 116–22.
28. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, et al. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 ; 190 : 1111–6.
29. Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 131 : 346–52.
30. Robert P. Dickson, John R. Erb-Downward, Gary B. Huffnagle The Role of the Bacterial Microbiome in Lung Disease // *Expert Rev Respir Med*. 2013 June ; 7(3): 245–257. doi:10.1586/ers.13.24.
31. (6 з 28) Liu Z, Desantis TZ, Andersen GL, Knight R. Accurate taxonomy assignments from 16S rRNA sequences produced by highly parallel pyrosequencers. *Nucleic acids research*. 2008; 36(18):e120.
32. Sharon M. Carney1 , Jose C. Clemente *Methods in Lung Microbiome Research // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology Volume 62 Number 3 | March 2020*
33. (из 1) Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the «healthy» smoker and in COPD. *PloS one*. 2011; 6(2):e16384.
34. (из 1) Cabrera-Rubio R, Garcia-Nunez M, Seto L, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical microbiology*. 2012; 50(11):3562–3568.
35. Charlson ES, Bittinger K, Chen J, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PloS one*. 2020; 7(9):e42786. [PubMed: 22970118]
36. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(8):957–963.

37. Hubbell SP. Neutral theory in community ecology and the hypothesis of functional equivalence. *Functional ecology*. 2005; 19(1):166–172.
38. Hubbell, SP. The unified neutral theory of biodiversity and biogeography (MPB-32). Princeton University Press; 2008.
39. Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the Respiratory Microbiome in Healthy Non- Smokers and Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013.
40. (эго 5) Zhe Sun, Qiu-Li Zhu, Yun Shen, Tao Yan, Xin Zhou Dynamic changes of gut and lung microorganisms during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36:107–113.
41. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Regulatory Information Guidances (Drugs) Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment; 2012Sep.
42. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010;7:335–336.
43. Garzoni C, Brugger SD, Qi W, Wasmer S, Cusini A, Dumont P, et al. Microbial communities in the respiratory tract of patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 2013;68:1150–1156.
44. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *The Journal of investigative dermatology*. 2011; 131(10):2026–2032.
45. Charlson ES, Bittinger K, Chen J, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PloS one*. 2012; 7(9):e42786.
46. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(8):957–963.
47. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PloS one*. 2012; 7(10):e47305.
48. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(10):1073–1080.
49. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 127(2):372–381. e371 373

50. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nature reviews. Immunology*. 2001; 1(1):69–75.
51. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *American journal of epidemiology*. 2011; 173(3):310–318.
52. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(8):689–698.
53. (это 4) JANICE M. LEUNG,1,2\* PEI YEE TIEW,3\* MICHEÁL MAC AOGÁI The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD // *Respirology* (2017) 22, 634–650.
54. Басанец А. В., Лубянова І. П. Проблеми професійної патології та шляхи їх вирішення на сучасному етапі / *Український журнал з проблем медицини праці* . – 2024.-С.1–12.
55. Gulumian M. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coalworker’s pneumoconiosis: a comprehensive review / M. Gulumian, P.J. Borm, V. Vallyathan [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* – 2006. – V. 9, №5. – P. 357–395.
56. Rimal B. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding / B. Rimal, A. K. Greenberg, W. N. Rom // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – V. 11, №2. – P. 169–173.
57. Chong S. Pneumoconiosis: imaging and pathologic findings / S. Chong, K. S. Lee, M. J. Chung [et al.]// *Radio Graphics.* – 2006. – V. 26, № 1. – P. 59–77.
58. Кучук А. А. Применение классификации пневмокониозов в Украине (методические рекомендации) / А. А. Кучук, Е. П. Краснокут, И. П. Лубянова и др. К.: Авиценна, – 2003. – 16 с.
59. Басанец А. В. Особенности функциональных нарушений бронхолегочной системы у рабочих угольной промышленности / А. В. Басанец, Т. А. Остапенко // *Укр. журн. з пробл. мед. праці.* – 2005. – № 1. – С. 12–15.
60. Чекман І. С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв, І. М. Трахтенберг // *Довкілля та здоров’я.* – 2009. – № 1 (48). С. 3–7.
61. Кальниш В. В., Стасишин Р. О., Оліскевич М. О. Характеристика якості емоційної регуляції професійної діяльності працівників за умови роботи з підвищеною небезпекою на підприємствах електроенергетики. Кібернетика та обчислювальна техніка. 2017. №4(190). С. 73–89.

62. Каминский А. А. Оценка особенностей применения параметрических и непараметрических методов спектрального анализа коротких кардиоинтервалограмм. Радиоэлектроника и информатика. 2010. №3. С.71–75.
63. Кочина М. Л., Каминский А. А. Аппаратно- программный комплекс для исследования статодинамической устойчивости человека. Прикладная радиоэлектроника. 2012.Т. 11. № 1.С. 120–124.
64. Нагорна А.М. Медико-соціальні та демографічні характеристики формування професійної захворюваності в Україні в довоєнний період і в час воєнного стану / Ukrainian Journal of Occupational Health, 2022, 18 (3), 171–180.
65. David Beck, Uwe Lenhardt, Britta Schmitt, and Sabine Sommer. Patterns and predictors of workplace health promotion: cross-sectional findings from a company survey in Germany // BMC Public Health. – 2015. – V. 15. – P. 343–350.
66. M. Gulunian, J. Verbeek, C. Andraos et al. Systematic Review of Screening and Surveillance Programs to Protect Workers from Nanomaterials / PLoS One. – 2016. – № 11:e0166071. doi: 10.1371/journal. pone.0166071. eCollection 2016.
67. Martin Harper, Christopher Weis, Joachim D. Pleil et al. Commentary on the contributions and future role of occupational exposure science in a vision and strategy for the discipline of exposure science // J Expo Sci Environ Epidemiol. – 2015. – V. 25, №4. – P. 381–387.

*У багатих людей велика бібліотека,  
а у бідних – великий телевізор.*

Ден Кеннеді

---

## Розділ 5

---

# ТОКСИЧНІ АГЕНТИ ТА РОБОЧІ ПРОФЕСІЇ, ЩО ПРИЗВОДЯТЬ ДО ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ



Глобальні зміни складу світової атмосфери та їх кліматичні наслідки привертають дедалі більшу увагу до промислових аерозолів, здатних до того ж до транскордонних переносів. Промисловий пил є різновидом фізикохімічних аерозольних систем, характерних не тільки для виробничих приміщень, а й для атмосфери нашої планети завдяки інтенсивній людській діяльності, праці промисловості та транспорту.

Пневмоконіоз як захворювання пов'язане, безпосередньо, з промисловим пилом і є одним з найпоширеніших професійних захворювань у світі, особливо в країнах, що розвиваються. З 1990 по 2017 рік кількість випадків захворювання серед обох статей збільшилась на 81,1%. Стандартизований за віком показник поширеності був значно вищим у чоловіків. Захворюваність також збільшувалася з віком і значно більше у чоловіків [1]. Згідно з дослідженням «Глобальний тягар хвороб» у 2010 році, пневмоконіоз спричинив 125 000 смертей на рік. За оцінками «Глобального тягара хвороб» у 2016 році, було зареєстро-

вано 3495 випадків смерті, спричинених азбестозом [2,3]. Поширеність пневмоконіозу показала тенденцію до його зростання серед працівників, які зазнають впливу професійного пилу. У провінції Цзянсу в Китаї з 2006 по 2017 рік було зареєстровано 9243 випадки, причому силікоз та пневмоконіоз працівників вугільної промисловості становили більшість випадків. У розвинених країнах, таких як Великобританія, азбестоз становить більшість випадків. Ці захворювання можуть призвести до інших серйозних захворювань. Наприклад, вплив кремнію підвищує ризик туберкульозу, раку та емфіземи легень.

## **5.1. Алюміній, його зварювання, вироблення, переробка бокситів, алюмінієвий порошок та абразивне виробництво**

---

---

Алюміній бере участь у розвитку респіраторних захворювань під час переробки його основної руди, бокситу з отриманням різних оксидів алюмінію (глинозему), при підготовці металу шляхом плавки глинозему, при виробництві корундового абразиву та у виробництві спеціального алюмінієвого порошку, що використовується у вибухових речовин.

Отримують алюміній електролітичним відновленням його оксиду, розчиненого у фториді алюмінію-натрію (кріоліт). При цьому процесі виділяється значна кількість стічних вод, багатих на фторид. Робітники, які зазнали впливу, скаржилися на так звану «професійну астму». Патогенез цієї астми докладно не описаний, але вважається, що він пов'язаний із роздратуванням, а не алергією, що може представляти своєрідний астматичний фенотип.

Абразивний корунд утворюється з бокситу, змішаного з коксом і залізом, нагрітим в електродуговій печі – процесі, при якому робітники можуть піддаватися впливу парів глинозему і вільного кремнезему. У минулому деякі з цих робітників розвинувся дифузний легеневий фіброз (синдром Шейвера), і, хоча спочатку це приписувалося алюмінію, зараз визнано, що відповідальним агентом був вільний кремнезем. Вплив вільного кремнезему скоротився, і тепер хвороба вважається історичною.

Алюмінієвий порошок займає парадоксальну позицію щодо захворювань легень. У деяких галузях він викликав дуже важкий легеневий фіброз, проте в інших він виявився нешкідливим. Дійсно, у свій час канадські гірники перед роботою вдихали алюмінієвий пил, вважаючи, що це знизить небезпеку вмісту кремнезему в шахтному пилу, а останнім часом силікоз лікували такими засобами у Франції [4,5]. Ефективність такого лікування проблематична, але, можливо, вона не завдає шкоди. Пояснення цих суперечливих спостережень, ймовірно, у різних методах виробництва алюмінієвого порошку.

Металевої алюмінії (стружка) здається інертною речовиною, але це відбувається тільки тому, що він має високу спорідненість до кисню, а поверхневий шар оксиду алюмінію, що утворюється, міцно пов'язаний з нижчележачим металом, на відміну від оксиду заліза, який сприяє подальшому іржавінню заліза. Таким чином, гранульовані алюмінієві порошки, одержувані в барабанно-кульовому млині або зі струменя розплавленого алюмінію, набувають захисного шару поверхневого оксиду і є інертними. Однак у разі штампованих алюмінієвих порошоків окислення поверхні запобігається за рахунок додавання мастил, що сприяють відокремленню цих лускатих частинок. Звичайне мастило (стеарин) містить стеаринову кислоту, і це полярне з'єднання з'єднується з основним металом, який тим самим захищається як від атмосферного окислення, так і від дії рідин організму при вдиханні такого пилу. Однак у деяких випадках стеарин замінюють неполярними мастилами у вигляді мінеральних олій. Це сталося в Німеччині під час Другої світової війни, коли виробництво боєприпасів було збільшено, але дістати стеарин було важко і у Великій Британії в 1950-х роках з'явилася необхідність зробити порох темнішим з чисто комерційних причин. *In vitro* штампований алюмінієвий порошок, покритий олією, реагує з водою, внаслідок чого утворюється гідроксид алюмінію, який не захищає основний метал від подальшого впливу, тому гідроксид алюмінію продовжує утворюватися [6]. Ця речовина є денатуратом білка, що колись використовувався в шкіряній промисловості, і вважається, що ця властивість лежить в основі дуже рідкісних випадків важкого фіброзу легень, які сталися у зв'язку зі штампованим алюмінієвим порошком, отриманим з використанням мінеральної олії, а не стеарину. Фіброз має дуже характерну картину, вражаючи верхні частки, на відміну від ІЛФ, у якому уражаються нижні частки, і швидко прогресує,

причому інтервал від появи симптомів на смерть становить лише 2 року. Відзначається виражене зморщування легень з різким підйомом діафрагми та усуненням трахеї (рис. 1). Легкі сірого кольору, а мікроскопічно помітні численні дрібні чорні зубчасті частинки. Вміст в них алюмінію можна довести за допомогою алюмінієвого фарбування Ірвіна або трансbronхіальної біопсії.

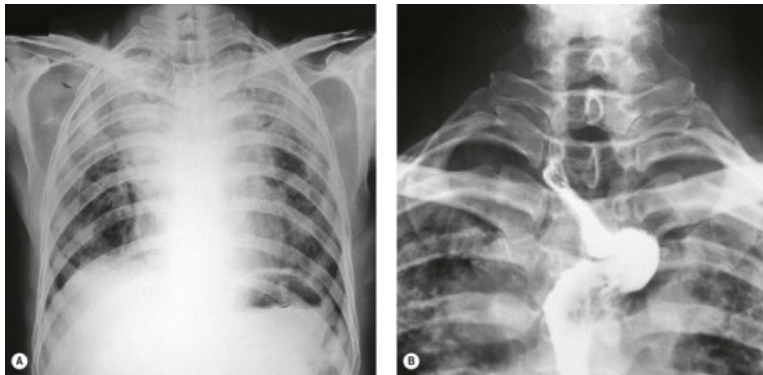


Рис. 1. Рентгенограмми ОГК при алюмінієвому пневмоконіозе.

А. Верхні доли легких інтенсивно затемнені. В. При контрастированном пищеводе отмечается значительное выпячивание пищевода из-за фиброзной контрактуры верхних долей и прилегающих тканей средостения.

Іншою патологічною дією алюмінієвого пилу на легені є рідкісний розвиток гранулематозної хвороби, що нагадує саркоїдоз і бериліоз. Це є гіперчутливість до металу, що верифікується за допомогою тесту на трансформацію лімфоцитів, аналогічного тому, який використовується для діагностики бериліозу. У зварювальників алюмінію були зареєстровані рідкісні випадки десквамативної інтерстиціальної пневмонії та легеневого фіброзу [7].

## 5.2. Рідкоземельний (перієвий) пневмоконіоз та кобальтова легеня

---

---

Рідкоземельний (перієвий) пневмоконіоз має елементи з атомними номерами від 57 (лантан) до 71 (лютецій) відомі як лантанойди або рід-

кісноземельні метали. Вони використовуються в багатьох виробничих процесах, включаючи виробництво високотемпературної кераміки та шліфування оптичних лінз. Вугільні дугові лампи, що використовуються в репродукційній фотографії, виділяють значні кількості окислених лантаноїдів, особливо оксиду церію, і є повідомлення про пневмоконіоз у осіб, які зазнали їх впливу [8]. Повідомлені патологічні зміни варіювалися від гранулематозних вузликів до дифузного інтерстиціального фіброзу, що не відрізняється від ідіопатичного варіанту, за винятком присутності рідкісноземельних елементів (зазвичай церію), що виявляються за допомогою поляризаційної світлової мікроскопії та електронного мікроскопічного аналізу.

Твердий метал – це вольфрамовий сплав, що містить невелику кількість кобальту, титану, молібдену та нікелю. Він винятково міцний, і після формування його можна обробляти лише алмазом. Він використовується в наконечниках свердел, абразивних колах та дисках, а також у озброєнні. Інтерстиціальні ураження легень при твердометалевій хворобі (кобальтових легень) можуть виникнути при його виробництві або у тих, хто використовує твердий метал як абразив. Експериментальні роботи показують, що небезпечним компонентом є кобальт, але цей елемент розчинний, і якщо тільки з ним не був недавній промисловий контакт, аналіз легеневої тканини зазвичай показує вольфрам і титан, але не кобальт [9]. На роль кобальту вказує також розвиток подібних інтерстиціальних захворювань легень у алмазних полірувальників, які використовують високошвидкісні полірувальні диски, виготовлені з алмазно-кобальтовою поверхнею, позбавленої вольфраму карбїду та інших складових твердого металу [10].

Твердометалева захворювання або кобальтове легенева приймає дві форми: промислово астму і інтерстиціальний фіброз. Останній має дифузний нижньодольовий розподіл і на вигляд нагадує ідіопатичний легеневий фіброз. Однак незвичайною особливістю є наявність помірної або, можливо, лише невеликої кількості гігантських клітин [11]. У альвеолярному епітелії розвиваються як багатоядерні альвеолярні макрофаги, а й синцитіальні клітинні форми. Електронна мікроскопія підтверджує, що це багатоядерні пневмоцити типу II. Такі епітеліальні зміни добре відомі при коревій пневмонії, але вірусні тільця, що характеризують цю інфекцію, не виявляються при твердометалевому пневмоконіозі. Ці зміни спочатку були описані як особливий зразок

ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії, яка називається гігантоклітинною інтерстиціальною пневмонією (ГП). Елементний аналіз показує, що багато, але не всі випадки ГП, є захворюванням твердих металів. Винятки рідко відображають історію впливу кобальту, і слід припускати, що вони є справжніми ідіопатичними випадками. І навпаки, епітеліальні гігантські клітини не завжди виявляються при твердометалевому пневмоконіозі, тому їхня присутність, хоч і дуже характерна, але не є ні повністю специфічною, ні повністю чутливою.

### **5.3. Полівінілхлоридний пневмоконіоз, легені працівників із виробництва попкорну, текстильної промисловості та професії, яка пов'язана з розпорощенням фарб**

---

---

Хоча полівініл не є мінералом і тому реакція легень на його присутність не є істинним пневмоконіозом, його зазвичай називають так і тут ми розглядаємо його для зручності. Робітники піддаються впливу пилу полівінілхлориду під час подрібнення та пакування цього пластику, і рентгенологічно в їхніх легенях можуть бути виявлені мікрівузлові затемнення. Однак матеріал не є фіброгенним, і гістологія лише показує реакцію на чужорідне тіло у вигляді частинок пилу [12]. Рентгенологічне затемнення може зменшитися після припинення впливу [13]. Проте в одного працівника з виробництва полівінілхлориду розвинувся системний склероз, який є визнаним ускладненням силікозу [14]. Полівінілхлорид виробляють із мономеру вінілхлориду, що має причинний зв'язок з ангіосаркомою печінки та, можливо, з іншими формами раку, зокрема й з карциномою легені.

Промислове виробництво попкорну та інших продуктів харчування, мабуть, несе в собі ризик обструктивних захворювань дихальних шляхів [15, 16]. Біопсія постраждалих робітників виявила перибронхіолярний фіброз і гранульоми, а в пробах повітря було виявлено безліч летких органічних сполук, з яких, імовірно, причиною бронхіоліту є ароматизатор діацетил (2,3-бутандіон).

Наприкінці 1990-х років у робітників кількох фабрик з виробництва плюшевих іграшок було виявлено характерне ураження легень

у зв'язку з розпиленням нейлонового флока (тканина з міцною основою і характерним ворсом на лицьовій стороні) на клейку підкладку [200, 201]. Волокна флока занадто великі, щоб їх можна було вдихати, але їх можна змішувати з більш дрібними нейлоновими осколками, придатними для дихання. Робітники скаржилися на кашель і задишку, а на рентгенограмах у них були виявлені інтерстиціальні зміни, а функціонально – рестриктивні порушення за ФВД. Їхні симптоми покращилися після звільнення з цього місця роботи, але потім вони знову повернулися до цієї роботи. Патологічно відмічався лімфоцитарний бронхіоліт і перибронхіт із поширеною лімфоїдною гіперплазією, представленою лімфоїдними конгломератами. Гранульоми не були виявлені. Гістологічно припускали складну імунологічну реакцію, можливу в контексті ревматоїдного артрити та синдрому Шегрена, але розгляд клінічної та серологічної діагностики та професії повинні дозволити розпізнати причину пневмоконіозу.

Розпилення фарби (аерографія) є небезпечним без відповідного захисту органів дихання, але на початку 1990-х років на околицях Аліканте, що на південному сході Іспанії, працювало кілька невеличких аерографічних фабрик, на яких не дбали про здоров'я робітників. Працівникам доводилося малювати візерунки на текстилі за допомогою ручного фарбопульта. Забруднення атмосфери було інтенсивним, але скарги на проблеми з диханням були зустрінуті запевненнями про благополуччя, і робітників закликали продовжувати роботу. Вони продовжували цю діяльність через фінансову необхідність і часто поверталися до роботи, коли задишка вщухала. Зміна фарби (на Акрамін F), можливо, сприяла тому, що найбільш постраждали робітники поєднували аналогічну роботу на двох заводах. Їхню хворобу було описано як «синдром Ардістіля» за назвою однієї з цих фабрик. Деякі робітники залишилися з постійною інвалідністю через дихальну недостатність. Одному знадобилася трансплантація легень і ще шестеро померли [17,18,19]. Трансbronхіальна біопсія показала пневмонію, що організовується, яка у фатальних випадках прогресувала до необоротного інтерстиціального фіброзу. Аналогічний спалах респіраторного інтерстиціального захворювання згодом було зареєстровано на текстильних фабриках Алжиру, де Акрамін F застосовували за тією ж методикою. Акрамін F продається у вигляді пасти і використовується без будь-яких

побічних ефектів. Його використання у формі спрею, мабуть, є причиною «синдрому Ардістіла».

## 5.4. Мінеральні олії та нафта, токсичні дими та газу

---

---

Будь-який вид аерозолів і «промисловий пил», як один з їх різновидів, є складною аеродисперсною системою (чисто фізичне поняття), що складається з дисперсійного середовища (газ або суміш газів) та дисперсної фази (тверді або рідкі частки). Характеристики аерозольних систем, що залежать насамперед від фізичного стану частинок, добре вивчені завдяки роботам Л. Д. Ландау, Н. А. Фукаса, П. А. Ребіндера та багатьох інших вчених. Ці дослідники створили новий важливий розділ фізики – аерозолі.

У широкому діапазоні розмірів дисперсної фази всіх аерозольних систем (серед димів, парогазоаерозольних сумішей, туманів та інших забруднювачів повітря) промисловий пил займає перше місце. Вона фактично охоплює майже весь діапазон розмірів частинок – від тисячних часток мікрметра (частки металургійного пилу, парів, димів, кіптяви, вуглецевої сажі, тютюнової кіптяви) до десятків і навіть сотень мікрметрів (цементний пил, пил ливарних виробництв, летюча зола, вугілля, що пульверизується). «піщані хвости», відмиті ливарні піски та ін.). Десятитисячні частки мікрметрів залишаються за наночастинками, вірусами, газовими молекулами. Частинки з розмірами 500–1000 мкм та більш характерні для дощу.

Працівники машинобудівних майстерень можуть піддаватися тривалому вдиханню дрібних аерозолів або туманів вуглеводнів з більш довгим ланцюгом, з яких складаються багато мінеральних олів. Це може призвести до екзогенної ліпідної пневмонії [20] або екзогенного алергічного альвеоліту [21, 22, 23]. Пари вуглеводнів із коротшим ланцюгом, такі як парафінова олія та бензин, а також газоподібні вуглеводні, такі як пропан, можуть діяти як гострі обструктивні патогени або депресанти центральної нервової системи, але мають незначну легеневу токсичність. Однак у разі проковтування або аспірації в рідкій формі вони чинять гострий токсичний вплив на легені, спричиняючи хімічний пневмоніт з ознаками дифузного альвеолярного ураження.

Проковтування може бути випадковим або навмисним, тоді як аспірація зазвичай буває ненавмисною і відбувається під час нещасних випадків із перекачуванням, наприклад, з якими стикаються працівники ярмарку, що «видихають або їдять вогонь» («легені пожирача вогню») [24]. Експерименти на тваринах, що включають внутрішньотрахеальну ін'єкцію гасу, призвели до утворення гострого легеневого альвеолярного ексудату, який зник, за винятком залишкового бронхіоліту [25].

Пил, дим і газ – це деякі з термінів, що використовуються для опису різних фізичних форм вдихуваних агентів. Відділи дихальних шляхів, на які вони чинять максимальну дію, залежать від розміру частинок та їхньої розчинності (табл. 1).

Таблиця 1

### Визначення вдихуваних агентів за фізичною формою

Газ	Безформна стислива рідина, у якій усі молекули агента вільно рухаються за кімнатної температури (25°C) і стандартного тиску (760 мм рт.ст.), заповнюючи доступний простір.
Пар	Газоподібний стан агента, який зазвичай перебуває в рідкому або твердому стані за кімнатної температури і стандартного тиску.
Аерозоль	Дисперсія твердих або рідких частинок мікроскопічного розміру в газовому середовищі. Нижче наведено всі приклади:
Пил	Дисперсія твердих частинок. Ті, які придатні для дихання, важко побачити неозброєним оком, якщо тільки вони не освітлені яскравим світлом.
Туман	Дисперсія рідких частинок, що утворюються внаслідок конденсації зі стану пари. ). Краплі зазвичай більші, ніж краплі туману, і окремо їх можна побачити неозброєним оком.
Дим	Дисперсія твердих частинок, що утворюються внаслідок конденсації з пароподібного стану.
Смог	Суміш диму та туману, перший з яких є результатом промислового забруднення, другий – природних кліматичних чинників.
Дим	Дисперсія дрібних частинок (зазвичай діаметром менше ніж 0,1 мкм), що виникають унаслідок неповного згоряння органічних речовин.

Дрібнодисперсні пари деяких металів високотоксичні для легень і здатні спричинити тяжкі гострі та хронічні ушкодження як провідних дихальних шляхів, так і альвеол, які призводять до гострого трахеобронхіту, бронхіоліту, дифузного альвеолярного ураження, облітеруючого бронхіоліту та фіброзу легень. Важливими металевими парами в цьому відношенні є алюміній, який виділяється разом із мікрокремнеземом під час плавки бокситів, кадмій під час зварювання або різання спеціальних сталей, хром під час різання його сплавів або під час виробництва хроматів, кобальт, що виділяється під час виробництва й використання його сплавів, ртуть, що виділяється в різних галузях промисловості та в побуті, карбоніл нікелю, що виділяється під час очищення металевого нікелю або виробництва нікелевих сплавів, а також берилію [26, 27].

Багато подразнювальних, токсичних газів спричиняють важкі гострі та хронічні ушкодження як дихальних шляхів, так і альвеол. Зміни неспецифічні й аналогічні змінам, спричиненим парами токсичних металів, вірусами та іншими агентами. До них також належать гострий трахеобронхіт і бронхіоліт, облітеруючий бронхіоліт, дифузне альвеолярне ураження та фіброз легень.

Газы, здатні спричинити таку патологічну шкоду, включають оксиди азоту, діоксид сірки, озон, фосген, хлор, аміак і різні компоненти диму, особливо акролеїн. Деякі з них описуються вище, оскільки мають як загальне, так і професійне значення, хоча жорсткої різниці між загальним і професійним забрудненням не існує.

Озон, діоксид сірки та діоксид азоту являють собою окислювальні газы, які разом можуть зустрічатися як промислові забруднювачі атмосфери. Кожен з них здатний спричинити дифузне пошкодження альвеол за рахунок своїх окислювальних властивостей і виділення вільних активних радикалів. Крім того, вони спричиняють пошкодження дистальних дихальних шляхів, особливо термінальних і респіраторних бронхіол, що призводить до бронхіоліту.

З оксидами азоту можуть зіткнутися, причому з фатальними наслідками, фермери, які намагаються усунути сміття в силосі, коли вони зіштовхуються з кишеннями цього газу, що скупчилися на поверхні ферментувального силосу. У зв'язку з цим, термін «хвороба наповнювача силосу» зазвичай застосовується до стану, що характеризується геморагічним набряком або облітеруючим бронхіолітом, що розвивається в тих,

хто пережив первісну хімічну травму [28, 29]. Ще однією небезпекою в сільськогосподарській діяльності, а саме в елеваторах, є асфіксія через те, що працівник стикається зі скупченнями вуглекислого газу. Інші фермери страждали від вдихання токсичних газів або бактерій під час роботи з рідким гноєм [30, 31]. Зварювання, яке розглядалося вище, може також включати вплив токсичних газів, таких як оксид азоту.

Озон – основний газ-окислювач фотохімічного смогу, спричиняє легеневі зміни у відносно невеликих кількостях і може зустрічатися у більш високих концентраціях у різних галузях промисловості. Потенційно небезпечні рівні озону утворюються з атмосферного кисню під дією ультрафіолетового випромінювання, що виділяється під час зварювання, в той час як озон використовують у промисловості для стерилізації води, відбілювання паперу, борошна та олій, а також для маскуванню запаху органічних стічних вод. Пошкодження, спричинені озоном, мають, переважно, центріацинарний характер, тобто емфізему легень, і вражають термінальний і респіраторний бронхіолярний епітелій, а також альвеолярний епітелій [32, 33]. Спостерігається втрата війок і некроз центріацинарних альвеолярних епітеліальних клітин I типу. Зміни залежать від дози, і в одному дослідженні найбільш чутливими були наймолодші тварини [34]. У довгострокових експериментах гіперпластичні бронхіолярні клітини Клара і миготливі клітини поширювалися по периферії аж до альвеолярних ходів [35]. Роль гранулоцитів підкреслюється в деяких експериментальних дослідженнях, і примітно, що міграція нейтрофілів помітна, коли легені людини пошкоджуються озоном [36, 37].

Альдегіди, такі як ацетальдегід, формальдегід і акриловий альдегід (акролеїн), широко використовуються в пластмасовій і хімічній промисловості. Перший являє собою рідину, а решта – гази, які можуть розчинятися у воді (наприклад, вуглеводні, кварц та ін.). Патологоанатоми, звісно, знайомі з розчином формальдегіду за його використанням як дезінфекційного та гістологічного фіксатора. Однак усі ці альдегіди мають сильний подразник, а їхнім гострим ефектам зазвичай запобігає тривалий вплив високих концентрацій. Хронічні ефекти включають гіперчутливість шкіри та бронхіальну астму, а також рак носової локалізації у щурів. Однак дози, яких зазнали ці експериментальні тварини, набагато перевищують дози, з якими можуть зіткнутися люди, у яких немає переконливих доказів раку, спричиненого альдегідом [38].

Газоподібний аміак широко використовується в промисловості як сировина, особливо при виробництві азотистих продуктів, таких як добрива і пластмаси. Він добре розчинний, і його гострі подразнювальні ефекти здебільшого відчуються в очах, носі та горлі, але високі концентрації впливають на дихальні шляхи, що може призвести до порушення їхньої прохідності через обтурацію ексудатом. Лікування, як правило, призводить до повного одужання, але, іноді, були описані випадки формування бронхоектазів і облітеруючого бронхіоліту.

Газоподібний хлор широко використовується в хімічній промисловості. Транспортується і зберігається під тиском у рідкому вигляді. Сильний вплив унаслідок його випадкового викиду або використання як бойової отруйної речовини виявився смертельним через його гостру токсичність, що спричиняє ексудативну обтурацію дихальних шляхів і набряк легенів. Ті, хто вижив, зазвичай повністю одужують, але, як і у випадку з діоксидом азоту та аміаком, існує ризик облітеруючого бронхіоліту.

Фосген (карбонілхлорид,  $\text{COCl}_2$ ) – отруйний безбарвний газ, який став причиною десятків тисяч смертей під час Першої світової війни, коли його використовували в хімічній війні. У мирних цілях його використовують у промисловості під час отримання деяких органічних хімічних сполук і утворюють, можливо, випадково під час спалювання хлористого метилену в таких продуктах, як засоби для зняття фарби. Фосген спричиняє ушкодження термінальних бронхіол і альвеол, що призводить до набряку й утворення гіалінових мембран. Механізм пошкодження клітин неясний, але він може залежати від інактивації внутрішньоклітинних ферментів газом. Довгострокові проблеми трапляються рідко, але в тих, хто вижив, було описано хронічний бронхіт і емфізему легенів.

Іприт (біхлоретилсульфід,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}_2\text{S}$ ) є ще однією токсичною речовиною, яку використовували в хімічній війні. Насамперед це шкірно-наривний агент, але під час вдихання він призводить до обширного руйнування бронхіально-альвеолярного епітелію і набряку легенів. У тих, хто вижив, може сформуватися гіперреактивність бронхів із клінікою бронхіальної астми, хронічного бронхіту, трахеобронхомалії, бронхоектазів і облітеруючого бронхіоліту [39, 40].

Тіонілхлорид використовується при виробництві літєвих батарей, де він може призвести до виділення діоксиду сірки та парів соляної

кислоти. У робітників таких заводів розвиваються ураження легень, що варіюються від оборотного інтерстиціального захворювання до важкого облітеруючого бронхіоліту [41].

Сірководень є основною хімічною небезпекою при видобутку природного газу. Високі рівні газу також накопичуються в сараях, де утримується велика кількість свиней, причому джерелом тут є свинячий гній. При вдиханні газ швидко всмоктується в кровотік. Таким чином, наслідки широко поширені, але включають звичайні респіраторні ефекти подразнювальних газів, що варіюються від чхання до набряку легень і гострого респіраторного дистрес-синдрому, залежно від впливу. В Альберті (одній із 10 провінцій Канади) за 5-річний період було виявлено 221 такий випадок. Загальна смертність становила 6%, а 5% жертв померли після прибуття в лікарню. Більшості з них потрібна була госпіталізація, але у тих, хто вижив, не спостерігалися довгострокові клінічні прояви [42].

## **5.5. Пневмокониоз зварювальника та аноксична асфіксія**

---

---

Пневмокониоз зварювальника, уперше виявлений у 1936 р., по суті, є досить нешкідливим відкладенням заліза в легенях (сидероз). Однак зварювальники можуть постраждати від різних шкідливих наслідків вдихання інших речовин, окрім заліза (– азбест, вуглекислий газ, монооксид вуглецю, озон, кремній і силікати, фосген, оксид азоту, ізоціанати, кадмій, марганець, хром, нікель, миш'як та ін.). Деякі з них належать до парaproфесійних ризиків, тобто з ними стикаються зварювальники, оскільки вони працюють поруч з іншим процесом і піддаються ненавмисному впливу. Так, зварювальники на верфях можуть піддаватися впливу азбесту, а зварювальники на ливарних заводах – кремнезему. Тому у зварювальників може розвинутиися не просто сидероз, а змішано-пиловий пневмокониоз. Однак одне аналітичне дослідження виявило надмірну кількість заліза, пов'язану з легеневим фіброзом, а вміст кремнію не відрізнявся від контролю [43].

Найчастіше зварювальники можуть зазнавати впливу азбестової ізоляції, яку вони самі використовують, у той час як зварювальники

спеціальних сталевих сплавів наражаються на ризик розвитку астми, спричиненої металами, гарячки від металевого диму, гарячки полімерного диму та наслідків вдихання токсичної металевої пари [44], усі з яких описано окремо у цій главі, як і захворювання легень у зварювальників алюмінію. Хронічний бронхіт пов'язують із вдиханням зварювальниками низьких концентрацій подразників, таких як озон і діоксид азоту, але цей ризик не доведений і є предметом численних дискусій. Зварювальники також можуть вдихати канцерогенні сполуки шестивалентного хрому під час своєї роботи, а відтак захворіти на рак легень. Термін «легені зварювальника» часто застосовується без розбору до будь-якого з цих станів, і, оскільки він не має конкретного значення, його краще уникати.

Небезпека асфіксії при вдиханні газів, позбавлених кисню (аноксична асфіксія), доволі широко поширена в промисловості. Зазвичай це виникає через використання інертних газів, які, будучи нетоксичними, створюють хибне відчуття безпеки. Скупчення цих газів мають тенденцію утворюватися в замкнутих просторах. Безкиснева смерть через накопичення метану добре відома в шахтах, а також у шламових амбарах і каналізаційних колекторах. Аноксична асфіксія під час дайвінгу (і анестезії) виникає внаслідок неправильного підключення газових балонів або не уваги до того, що газова суміш містить недостатньо кисню. Смертельні випадки траплялися під час зварювання, коли аргон або вуглекислий газ використовували для захисту зварного шва і запобігання окисленню металів за високих температур. Смертельні випадки також сталися внаслідок ненавмисного потрапляння в злиті нафтові резервуари, заповнені азотом для зниження ризику вибуху, або внаслідок скупчення газоподібного азоту, застосовуваного в рідкій формі для заморожування вмісту пошкоджених труб, щоб надалі їх можна було відремонтувати.

Вдихання газу, позбавленого кисню, спричиняє втрату свідомості впродовж кількох секунд, оскільки він не лише не забезпечує доставку кисню, а й видаляє той, що є в легеневій артеріальній крові. Зміни на аутопсії аналогічні змінам, які характерні для клітинної гіпоксії. Вони включають церебральні та серозні петехії, застій у легенях і кровотечі, але ці ознаки неспецифічні та не завжди присутні. Про причину смерті зазвичай можна тільки здогадуватися, виходячи з обставин смерті.

## 5.6. Професійна бронхіальна астма та біссиноз

Професійна астма є найпоширенішою причиною респіраторних захворювань, пов'язаних із відповідною роботою, у багатьох країнах. Зареєстрована захворюваність коливається від 13 на мільйон робітників у Південній Африці до 174 на мільйон робітників у Фінляндії [45, 46]. Ця нозологія трапляється в багатьох галузях [47], а професійні чинники можуть сприяти розвитку астми приблизно в 15% випадків у дорослих [48], маючи понад 250 ідентифікованих етіологічних антигенів [49]. У Великій Британії третина припадає на органічні речовини, третина на хімію, 6% на метали, а решта – на різні. Найпоширенішими в порядку убутання є ізоціанати, борошно і зерно, лабораторні тварини, глутаровий альдегід, припій або каніфоль і затверджувальні речовини [50].

Атопія може призводити до професійної бронхіальної астми, коли алерген має високу молекулярну масу, але не тоді, коли молекулярна маса його низька. Наприклад, співробітники з атопією, особливо, схильні до розвитку бронхіальної астми, якщо їхня діяльність використовується у виробництві біологічних мийних засобів. Водночас, атопія збільшує ризик розвитку астми через сенсibiliзацію до толуолдіізоціанату, що є серйозною проблемою для здоров'я при виробництві поліуретану. Так само солі платини є настільки потужними біологічними сенсibiliзаторами, що майже у всіх, хто піддається їхньому впливу, розвивається бронхіальна астма. До металів, що провокують астму, крім платини, відносять хром, кобальт, нікель, ванадій, і, іноді, алюміній, які використовуються в сталевих сплавах. Інші причини, що спричиняють бронхіальну астму, які трапляються в промисловості, включають зерновий і борошняний пил, деякі види деревного пилу, флюси для паяння, які містять каніфоль, затверджувачі епоксидної смоли, такі як фталевий ангідрид, ізоціанатовмістні піни і фарби, формальдегід і екскременти лабораторних тварин. Забруднені зволожувачі можуть спричинити професійну бронхіальну астму, а також лихоманку та екзогенний алергічний альвеоліт [51]. Професійна бронхіальна астма, здебільшого неалергічна, але клініко-функціонально ідентична – непрофесійній.

Біссиноз – ще одна форма професійної бронхіальної астми, що зустрічається в бавовняній промисловості. Сенсibiliзуючий агент являє собою компонент квітки бавовни, який є частиною врожаю, крім бавовняного волокна. Під квіткою бавовни розуміють наступний склад:

висушене листя, інші рослинні рештки, частинки ґрунту, безліч залишків грибів і бактерій, зокрема ліпополісахаридний ендотоксин, проте точна природа сенсibiliзуючого агента залишається невідомою [52]. Ендотоксин навряд чи є причиною бісинозу, але може бути причиною так званої «млинової лихоманки», тобто захворювання, що характеризується нездужанням, лихоманкою та лейкоцитозом, з яким стикаються багато людей під час першого відвідування бавовняної фабрики.

Рівень запиленості та ризик виникнення бісинозу особливо високий в чесальних цехах, де бавовну-сирець вичісують перед прядінням. Працівникам, які контактували, стає гірше, коли вони повертаються на роботу після вихідних, що пояснюється рівнем антитіл, які накопичилися під час короткого перепочинку, після вдихання бавовняного пилу. Зв'язку з атопією немає, а антитіла, що коливаються, є преципітинами класу імуноглобулінів G. Повідомлялося про активацію комплементу двома шляхами його каскаду [53, 54].

Коли економіка Ланкашира (графство в Північно-Західній Англії) переважно ґрунтувалася на бавовні, розтин робітників, які страждають на бісиноз, зазвичай виявляв важку емфізему, і це стало сприйматися як свідчення бісинозу. Однак зараз стало зрозуміло, що в цій високоіндустріальній частині Великої Британії емфізема легень так само поширена серед населення загалом, як і серед працівників бавовни, тому її більше не можна вважати патогномонічним симптомом бісинозу. Інші знахідки за бісинозу більш сумірні з астмою, а саме: збільшення про- і запальних клітин у гладкій мускулатурі бронхів і можливою ремодуляцією бронхіальної стінки [55]. Гранульом або інших ознак екзогенного алергічного альвеоліту не було виявлено.

## **5.7. Професійні лихоманки, лихоманки від зволожувачів, легеневий мітотоксикоз, ливарна (металева) лихоманка та лихоманка полімерна димова**

---

---

Лихоманка є найпоширенішим симптомом при різних професійних захворюваннях, тому був запропонований об'єднуючий термін «професійна лихоманка» [56]. У цьому плані окремі професії становлять інте-

рес, і тому вони повинні розглядатися окремо в контексті умов роботи. Що стосується «млинової лихоманки», то її розглядали вище за бісинозу.

Лихоманка від зволожувача повітря – це гострий стан, що характеризується нездужанням, лихоманкою, міалгією, кашлем, стисканням у грудях і задишкою. Усі ці симптоми посилюються вранці, наприклад, у понеділок, якщо відповідальний за зволожувач повітря продовжує перебувати на роботі, а не вдома [57]. Скарги на «дискомфорт» у грудній клітці та його погіршення після повернення на роботу після вихідних є загальними рисами бісинозу, але не виключено, що ця клінічна картина може відповідати екзогенному алергічному альвеоліту. Таким чином, «зволожувальна» лихоманка розвивається за обставин, які можуть призвести і до розвитку екзогенного алергічного альвеоліту, тому не дивно, що це неминуче призводить до диференціальної плутанини. Проте обидва захворювання спричинені мікробіологічним забрудненням зволожувачів або кондиціонерів, унаслідок чого дрібні бризки мікроорганізмів потрапляють до офісу, заводу або будинку. Дослідження показали, що перегородки кондиціонера вкриті слизом бактерій, грибів або найпростіших (здебільшого амеб та інфузорій), а його екстракти використовували для виявлення преципітинів у сироватці крові пацієнтів, як за екзогенного алергічного альвеоліту. Однак, на відміну від останнього, лихоманка від зволожувача минає протягом дня і не залишає незворотних ушкоджень. З цієї причини рідко є можливість вивчити тканинні зміни, і частково з цієї причини залишається незрозумілим, чи опосередковане захворювання імунними комплексами, як у разі екзогенного алергічного альвеоліту, чи ендотоксинами, що утворюються з контамінантів.

Легеневий мітотоксикоз характеризує гарячкове захворювання, що виникало у преципітин-негативних сільськогосподарських робітників після важкого впливу грибів у їхніх бункерах, було пов'язане з вдиханням грибкових токсинів і назване легеневим мітотоксикозом [58]. Цей стан також відомий як синдром токсичного синдрому легень фермера та органічного пилу з негативним тестом на преципітин [59]. Стан, як правило, саморозв'язний і рідко піддається біопсії, проте повідомлялося про десквамативну інтерстиціальну пневмонію та дифузне альвеолярне пошкодження [60, 61].

Ливарна (металева) лихоманка – гострий стан, що характеризується лихоманкою, пітливістю, міалгією, болем у грудях, головним болем

і нудотою, що з'являється зранку в понеділок, коли відбувається професійна дія, після перепочинку на вихідних, як у разі біссінозу та гарячки від зволожувача, причому впродовж тижня, за цих станів, розвивається толерантність [62]. Захворювання включає вивільнення цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини, і, ймовірно, має алергічний генез. До числа металів входять, в основному, цинк, мідь і магній і, меншою мірою, алюміній, сурма, залізо, марганець і нікель. До професій, схильних до ризику захворювання, належать ті професії, в яких утворюються такі металеві пари, наприклад, і особливо зварювальники. Найчастіше це пов'язано зі зварюванням оцинкованих поверхонь. Якщо симптоми зберігаються, слід запідозрити альтернативні діагнози, такі як гостре отруєння кадмієм та інші специфічні захворювання, спричинені парами токсичних металів. Слід зазначити, що ці стани не минають самостійно і можуть спричинити важкий бронхіоліт або дифузне альвеолярне пошкодження.

Полімерна димова лихоманка нагадує лихоманку парів металів, за винятком того, що вона виникає незалежно від попереднього впливу. Толерантність не розвивається, і тому після вихідних днів особливої сприйнятливості немає. Відповідні полімери досить інертні, за винятком випадків нагрівання з утворенням диму. Яскравим прикладом є політетрафторетилен (ПТФЕ, тефлон, флюон, галон). Як і в разі інших самовідновлюваних захворювань, про зміни в тканинах відомо мало.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Parkes WR. In: Occupational Lung Disorders. 3rd ed. Parkes WR, editor. Butterworth Heinemann; Oxford: 1994. Aerosols: their deposition and clearance; p. 35. <https://doi.org/10.1201/9781315381848>
2. Meiklejohn A. The origin of the term 'pneumonokoniosis' Br J Ind Med. 1960;17: 155–160. PMID: PMC1038042
3. Churg A, Brauer M. Human lung parenchyma retains PM2.5. Amer J Respir Crit Care Med. 1997; 155:2109–2111. DOI: 10.1164/ajrcm.155.6.9196123
4. Crombie DW, Blaischell JL, MacPherson G. The treatment of silicosis by aluminum powder. Can Med Assoc J. 1944; 50:318–328. PMID: PMC1581621 PMID: 20323057
5. Duchange L, Bricchet A, Lamblin C, et al. Silicose aiguë. Caractéristiques cliniques, radiologiques, fonctionnelles et cytologiques du liquide broncho-alvéolaire. A propos de 6 observations. Rev Mal Resp. 1998; 15:527–534.

6. Corrin B. Aluminium pneumoconiosis I. in vitro comparison of stamped aluminium powders containing different lubricating agents and a granular aluminium powder. *Br J Ind Med.* 1963; 20:264–267. doi: 10.1016/B978-0-7020-3369-8.00007-0
7. Hull MJ, Abraham JL. Aluminum welding fume-induced pneumoconiosis. *Hum Pathol.* 2002; 33:819–825. DOI: 10.1053/hupa.2002.125382
8. Schepers GWH. The biological action of tungsten carbide and cobalt: studies on experimental pulmonary histopathology. *Arch Ind Health.* 1955; 12:140–146. DOI:10.1183/09031936.96.09051024
9. Nemery B, Nagels J, Verbeken E, et al. Rapidly fatal progression of cobalt lung in a diamond polisher. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:1373–1378. DOI: 10.1164/ajrccm/141.5\_Pt\_1.1373
10. Rolfe MW, Paine R, Davenport RB, et al. Hard metal pneumoconiosis and the association of tumor necrosis factor-alpha. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146:1600–1602. DOI: 10.1164/ajrccm/146.6.1600
11. Arnaud A, Pommier de Santi P, Garbe L, et al. Polyvinyl chloride pneumoconiosis. *Thorax.* 1978; 33:19–25. DOI: 10.1136/thx.33.1.19
12. White NW, Ehrlich RI. Regression of polyvinylchloride polymer pneumoconiosis. *Thorax.* 1997; 52:748–749. doi: 10.1136/thx.52.8.748
13. Studnicka MJ, Menzinger G, Drlicek M, et al. Pneumoconiosis and systemic sclerosis following 10 years of exposure to polyvinyl chloride dust. *Thorax.* 1995; 50:583–585. doi: 10.1136/thx.50.5.583
14. Akpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J.* 2004; 24:298–302. DOI: 10.1183/09031936.04.00013903
15. Hendrick DJ. ‘Popcorn worker’s lung’ in Britain in a man making potato crisp flavouring. *Thorax.* 2008; 63:267–268. DOI: 10.1136/thx.2007.089607
16. Moya C, Anto JM, Taylor AJN, et al. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *Lancet.* 1994; 344:498–502. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91896-1
17. Sole A, Cordero PJ, Morales P, et al. Epidemic outbreak of interstitial lung disease in aerographics textile workers – the ‘Ardystil syndrome’: a first year follow up. *Thorax.* 1996; 51:94–95. doi: 10.1136/thx.51.1.94
18. Romero S, Hernandez L, Gil J, et al. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur Resp J.* 1998; 11:265–271. DOI: 10.1183/09031936.98.11020265
19. Kadi FO, Abdesslam T, Nemery B. Five-year follow-up of Algerian victims of the “Ardystil syndrome” *Eur Resp J.* 1999;13:940–941.
20. Skorodin MS, Chandrasekhar AJ. An occupational cause of exogenous lipoid pneumonia. *Arch Pathol Lab Med.* 1983; 107:610–611.

21. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, et al. Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest*. 1995; 108:636–641. DOI: 10.1378/chest.108.3.636
22. Kreiss K, Cox-Ganser J. Metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: a workshop summary. *Am J Ind Med*. 1997; 32:423–432. DOI: 10.1002/(sici)1097-0274(199710)32:4<423::aid-ajim16>3.0.co;2-5
23. Bracker A, Storey E, Yang C, et al. An outbreak of hypersensitivity pneumonitis at a metalworking plant: a longitudinal assessment of intervention effectiveness. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003; 18:96–108. DOI: 10.1080/10473220301436
24. Gentina T, Tillie-Leblond I, Birolleau S, et al. Fire-eater's lung: seventeen cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:291–297. DOI: 10.1097/00005792-200109000-00002
25. Scharf SM, Prinsloo I. Pulmonary mechanics in dogs given different doses of kerosene intratracheally. *Am Rev Resp Dis*. 1982; 126:695–700. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.4.695
26. Sunderman FW, Kincaid JF. Nickel poisoning II. Studies on patients suffering from acute exposure to vapors of nickel carbonyl. *JAMA*. 1954; 155:889–894. doi:10.1001/jama.1954.03690280013003
27. Lowry T, Schuman LM. Silo-filler's disease – a syndrome caused by nitrogen dioxide. *JAMA*. 1956; 162:153. doi:10.1001/jama.1956.02970200001001
28. Douglas WW, Hepper NGG, Colby TV. Silo filler's disease. *Mayo Clin Proc*. 1989; 64:291–304. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)65249-5
29. Zwemer FL, Pratt DS, May JJ. Silo-filler's disease in New York state. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:650–653. DOI: 10.1164/ajrccm/146.3.650
30. Donham KJ, Knapp LW, Monson R, et al. Acute toxic exposure to gases from liquid manure. *J Occup Med*. 1982; 24:142–145. doi: 10.1300/J096v12n02\_02.
31. Fahy JV, Walley T, Gibney RTN, et al. 'Slurry lung': a report of three cases. *Thorax*. 1991; 46:394–395. 32. doi: 10.1136/thx.46.5.394
32. Pratt PC. In: *The Lung*. Thurlbeck WM, Abell MR, editors. Williams and Wilkins; Baltimore: 1978. Pathology of adult respiratory distress syndrome; pp. 43–57. doi: 10.4021/jocmr761w
33. Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, et al. Response of macaque bronchiolar epithelium to ambient concentrations of ozone. *Am J Pathol*. 1993; 143:857–866. PMID: PMC1887212
34. Bilts RF. Ultrastructural alterations of alveolar tissue of mice. *Arch Env Health*. 1970; 20:468–480. DOI: 10.1080/00039896.1966.10664466
35. Pinkerton KE, Dodge DE, Cederdahl-Demmler J, et al. Differentiated bronchiolar epithelium in alveolar ducts of rats exposed to ozone for 20 months. *Am J Pathol*. 1993; 142:947–956. PMID: PMC1886801 PMID: 8456949

36. Hyde DM, Hubbard WC, Wong V, et al. Ozone-induced acute tracheobronchial epithelial injury – relationship to granulocyte emigration in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992; 6:481–497. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.5.481
37. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, et al. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:1363–1372. DOI: 10.1164/ajrccm/148.5.1363
38. Gardner MJ, Pannett B, Winter PD, et al. A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry – an update. *Br J Ind Med.* 1993; 50:827–834. DOI: 10.1136/oem.50.9.827
39. Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. *Chest.* 1997; 112:734–738. DOI: 10.1378/chest.112.3.734
40. Ghanei M, Moqadam FA, Mohammad MM, et al. Tracheobronchomalacia and air trapping after mustard gas exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; DOI: 10.1164/rccm.200502-247OC
41. Konichezky S, Schattner A, Ezri T, et al. Thionyl-chloride-induced lung injury and bronchiolitis obliterans. *Chest.* 1993; 104:971–973. DOI: 10.1378/chest.104.3.971
42. Burnett WW, King EG, Grace M, Hall WF. Hydrogen sulfide poisoning: review of 5 years' experience. *Can Med Assoc J.* 1977; 117:1277–1280. PMID: 144553 PMCID: PMC1880350
43. Funahashi A, Schlueter DP, Pintar K, et al. Welders' pneumoconiosis: tissue elemental microanalysis by energy dispersive X ray analysis. *Br J Ind Med.* 1988;45:14–18. DOI: 10.1136/oem.45.1.14
44. Sferlazza SJ, Beckett WS. The respiratory health of welders. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1134–1148. DOI: 10.1164/ajrccm/143.5\_Pt\_1.1134
45. Hnizdo E, Esterhuizen TM, Rees D, et al. Occupational asthma as identified by the Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases programme in South Africa. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31:32–39. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.00981.
46. Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, et al. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med.* 2000; 37:451–458. DOI: 10.1002/(sici)1097-0274(200005)37:5<451::aid-ajim1>3.0.co;2-u
47. Sallie BA, Ross DJ, Meredith SK, et al. SWORD '93: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med.* 1994; 44:177–182. DOI: 10.1093/occmed/44.4.177
48. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:787–797. DOI: 10.1164/rccm.167.5.787

49. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7:346–371. DOI: 10.1183/09031936.94.07020346
50. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989–97. *Occup Environ Med.* 2000; 57:823–829. DOI: 10.1136/oem.57.12.823
51. Niven RM, Pickering CAC. Byssinosis: a review. *Thorax.* 1996; 51:632–637. doi: 10.1136/thx.51.6.632
52. Mundie TG, Boackle RJ, Ainsworth SK. In vitro alternative and classical activation of complement by extracts of cotton mill dust: a possible mechanism in the pathogenesis of byssinosis. *Environ Res.* 1983; 32:47–56. DOI: 10.1016/0013-9351(83)90190-1
53. Kutz SA, Olenchok SA, Elliot JA, et al. Antibody independent complement activation by card-room cotton dust. *Environ Res.* 1979; 19:405–414. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(79\)90065-3](https://doi.org/10.1016/0013-9351(79)90065-3)
54. Edwards C, Macartney J, Rooke G, et al. The pathology of the lung in byssinotics. *Thorax.* 1975; 30:612–623. <https://doi.org/10.1136/thx.30.6.612>
55. Raskandersen A, Pratt DS. Inhalation fever – a proposed unifying term for febrile reactions to inhalation of noxious substances. *Br J Ind Med.* 1992; 49:40. [PMC free article] PMID: 1445502
56. MRC Symposium Humidifier fever. *Thorax.* 1977; 32:653–663.
57. Emanuel DA, Wenzel FJ, Lawton BR. Pulmonary mycotoxicosis. *Chest.* 1975; 67:293–297. PMID: 46192 DOI: 10.1378/chest.67.3.293
58. May JJ, Stallones L, Darrow D, et al. Organic dust toxicity (pulmonary mycotoxicosis) associated with silo unloading. *Thorax.* 1986; 41:919–923. DOI: 10.1136/thx.41.12.919
59. Lougheed MD, Roos JO, Waddell WR, et al. Desquamative interstitial pneumonitis and diffuse alveolar damage in textile workers: potential role of mycotoxins. *Chest.* 1995; 108:1196–1200. DOI: 10.1378/chest.108.5.1196
60. Perry LP, Iwata M, Tazelaar HD, et al. Pulmonary mycotoxicosis: A clinicopathologic study of three cases. *Modern Pathol.* 1998; 11:432–436. PMID: 9619595
61. Vogelmeier C, Konig G, Bencze K, et al. Pulmonary involvement in zinc fume fever. *Chest.* 1987; 92:946–948. [<https://doi.org/10.1378/chest.92.5.946>]
62. Blanc PD, Boushey HA, Wong H, et al. Cytokines in metal fume fever. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:134–138. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.134

*Від правильного виховання  
дітей залежить добробут всього  
народу.*

Джон Лок

*Від правильного професійного  
виховання лікарів  
залежить здоров'я нації.*

Едуард Ходош

---

## Розділ 6

---

# ПОНЯТІЙНІ ОСНОВИ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ



Проблематика професійних захворювань легень усе частіше має міждисциплінарний характер та об'єднує клінічні, морфологічні та променеві зв'язки.

Професійні захворювання легень виникають у результаті конкретного виду праці, який є соціальною та біологічною формою діяльності людини, оптимізує її здоров'я та забезпечує добробут суспільства. Проте деякі види робіт спричиняють професійні захворювання легень, які переважно залежать від недостатнього технічного оснащення та обладнання робочого місця, від недотримання необхідних санітарно-гігієнічних норм.

Цілком закономірно, що в структурі професійних захворювань основне місце посідають захворювання органів дихання (22,2% – 2017; 21,4% – 2018), коли основна нозологічна форма – пневмоконіоз (39,2% – 2020; 34,0% – 2021; 53,5% – 2022). Таким чином, зв'язне, загальне у професійній патології стало головним і визначальним.

## **6.1. Визначення захворювання, пов'язаного з роботою**

---

---

Пневмоконіози – група незворотних і невиліковних професійних захворювань легень, що спричинені тривалим вдиханням високих концентрацій неорганічного виробничого пилу, рідше – диму. Іншими словами, розвиток пневмоконіозу пов'язаний з тривалим вдиханням промислового пилу й характеризується хронічним дифузним асептичним запаленням легень (пневмонітом) з розвитком пневмофіброзу, коли пил фіброгенний. Так, пневмоконіоз – це загальний термін для класу інтерстиціальних захворювань легень, коли вдихання пилу (наприклад, попелу, частинок свинцю, пилку тощо) спричиняє інтерстиціальний фіброз.

З погляду морфологічної лінгвістики аналізовані визначення, поняття і терміни, що визначають професійні захворювання легень, є особливими об'єктами лінгвістики, що описує внутрішню структуру бронхолегеневої системи.

Термін «пневмоконіоз» є абрєвіатурою та етимологічною формою терміна «пневмоконіоз Ценкера» (F. A. Zenker, 1966 p.), що походить

від слів *pneumon* (легеня) та *konis* (пил), а тому в перекладі ці слова означають як пилова легеня. У зв'язку з цим потрібно зазначити, що історичні медичні відкриття особливо наочні та відчутні в переломлюванні через призму власних переживань і роздумів, що найчастіше опосередковується клінічною практикою. У цьому, зокрема, цінність наведених нижче важливих відкриттів, що послідовно виявляють суть пневмоконіозів. Ще в давнину пневмоконіотичні зміни описували в єгипетських мумій. У 1554 році G. Agricola та в 1567 році Paracelsus (Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гоїнгайм) видали праці про розвиток професійних захворювань легень у гірників та каменярів. 1763 року було описано шкідливий вплив рудникового пилу на легені. До середини XIX ст. захворювання легень у гірників і каменярів були відомі як «гірська астма», «гірська хвороба», «сухоти рудокопів». 1866 року F. A. Zenker пропонує термін пневмоконіоз – «пилова легеня», а 1875 року – Ф. Ф. Ерісман писав про хворобу легень у рудокопів.

Поняття пневмоконіоз обмежується впливом мінерального пилу на легені, який містить оксиди кремнію та алюмінію (алюмосилікати). У глинистому ґрунті більше алюмінієвих сполук, а в піщаному – майже чисті кременисті субстрати. Велике значення мають домішки. Так, під час видобутку мідних руд значну частину піднятого технікою аерозолі становлять сульфіді або складніші сполуки міді.

За захворювання, що спричинені органічним пилом, не належать до пневмоконіозів, принаймні в судово-медичній практиці, адже наявність пилу сама собою є недостатньою для ознаки пневмоконіозу. Під час розгляду компенсацій вважають, що дія мінерального пилу має змінити структуру легень і спричинити інвалідність.

Британська консультативна рада з виробничих травм визначила пневмоконіоз як «постійну зміну структури легень, що спричинена вдиханням мінерального пилу і тканинною реакцією легень на його присутність, за винятком бронхіту та емфіземи легень» [1]. І справді, пневмоконіоз – це загальний термін для класу інтерстиціальних захворювань легень, за яких вдихання пилу (наприклад, золи, частинок свинцю, пилку тощо) спричиняє інтерстиціальний фіброз. Найпоширеніші типи пневмоконіозів – азбестоз, силікоз і легені шахтаря. Згідно з W. R. Parkes слід виключити з поняття пневмоконіоз рак і астму, спричинені мінеральним пилом, і автори повністю підтримують таку точку зору [2].

Поза всяким сумнівом, що пневмоконіози характеризуються хронічним дифузним запальним процесом у легенях із розвитком рубцевої тканини, тобто пневмофіброзом. Передусім за фіброгенністю розрізняють три класи небезпеки пилу: 1. Високофіброгенні (ГДК 1–2 мг/м<sup>3</sup>) – аерозолі, що містять понад 10% вільного двоокису кремнію або понад 10% азбесту. 2. Помірнофіброгенні (ГДК 4–6 мг/і3) – аерозолі, що містять 2–10% вільного двоокису кремнію, кремнедистий сплав, карбіди кремнію, тальк, скловолокно, глина, апатит, цемент. 3. Слабофіброгенні (ГДК 8–10% мг/м<sup>3</sup>) – кам'яне вугілля, магнезит, азбестобакеліт.

Проте нешкідливого пилу, особливо промислового, – не буває, тому правильніше називати «малофіброгенний пил». Пневмоконіози, що сформувалися від малофіброгенного пилу, характеризуються помірним вираженням пневмофіброзом (1), доброякісним перебігом (2) і ускладненнями у вигляді неспецифічної інфекції (3). До такого роду пневмоконіозів належать: силікози (силікатози) – азбестоз, талькоз, каоліноз, олівіноз, олівіноз, нефеліноз, цементоз, слюдяний пневмоконіоз, які зумовлені інгаляціями мінерального пилу, що містить сполуки двоокису кремнію з різними металами, тобто іншими хімічними елементами. Малофіброгенні пневмоконіози виникають також у шліфувальників, полірувальників, наждачників, а пневмоконіози від рентгенконтрастних пилів містять: сидероз (зварювальний аерозоль), баритоз, станіоз і манганоконіоз.

## **6.2. Етіологія і патогенез пневмоконіозу та характеристика пилової фіброгенності**

---

---

Причиною пневмоконіозу є захворювань легень, спричинених вдиханням різних органічних або неорганічних пилових речовин, або хімічних подразників, здебільшого протягом тривалого періоду часу. Тип і тяжкість захворювання залежать від складу пилу: невелика кількість деяких речовин, особливо кремнію й азбесту, спричиняють грубі та обширні фіброзні реакції паренхіми легень, тоді як незначні подразники (малофіброгенні) викликають симптоми захворювання легень лише при масивній та тривалій дії.

Іншими словами, пневмоконіоз – це група гетерогенних професійних інтерстиціальних захворювань легень, спричинених вдиханням мінерального пилу в легені, що призводить до легеневої дисфункції [3]. Цей пил здебільшого складається з неорганічних частинок, таких як вільний кремнієвий пил, азбестові волокна, пил із вугільних шахт і змішаний силікатний пил. Патологічними характеристиками захворювання є хронічне запалення легень і фіброз. Запалення може сприяти розвитку легеневого фіброзу, а потім призвести до пневмоконіозу [4]. Етіологія пневмоконіозів може бути представлена переліком промислового пилу за походженням.

Залежно від походження розрізняють:

– органічний пил рослинного та тваринного походження. До цієї категорії можна віднести борошняну, вовняну, зернову, цукрову та інші види;

– неорганічний — мінеральний та металевий пил. Мінеральна буває абразивною, силікатовмісною. Металева - свинцева, алюмінієва, залізна, марганцева, мідна;

– змішаний пил — у його складі можуть бути присутніми органічні та неорганічні частинки.

Під пилом слід розуміти загальну назву для найдрібніших твердих частинок діаметром менше 500 мікрометрів.

Пил утворюється внаслідок дуже широкого спектра видів діяльності як у промисловості, і у побуті. Такі види діяльності, як гірничодобувна промисловість, будівництво та сільське господарство, є галузями, які роблять великий внесок у загальний рівень атмосферного пилу. Вплив пилу залежить від кількості пилу, що викидається, яке залежить від фізичних характеристик матеріалу і методів обробки матеріалу.

Вплив пилу зазвичай відбувається, але не обмежується, впливом пилу від одного або кількох з наступних завдань:

Абразивоструйна обробка з використанням шкідливих матеріалів.  
Знесення бетонних та кам'яних конструкцій.

Шляхом дроблення руди.

Шляхом викиду пилу, що раніше утворився, в ході таких процесів, як навантаження і вивантаження матеріалів.

Шлях досягнення пилом паренхіми легень та його осідання багато в чому відомий. Щоб досягти легень, частинки пилу мають бути дуже маленькими (1–5 мкм, мікрон). Щільність та форма частинок також впливають на аеродинамічні властивості пилу. Індивідуальні особли-

вості людини, такі як характеристика повітряного потоку, особливості розгалуження дихальних шляхів і хронічні захворювання дихальних шляхів, мають значення при осіданні пилу [5].

Волокнисті частинки пилу поводяться інакше. Волокна завдовжки понад 100 мкм можуть досягати альвеол, якщо вони дуже тонкі й орієнтуються по потоку повітря. Проникнення волокна зворотно пропорційне довжині шляху й кількості біфуркацій. У високих людей із більш довгими дихальними шляхами спостерігається менше відкладення, ніж у людей невисокого зросту, у яких завжди альвеолярне відкладення більше за рівень впливу [6].

Пил, що вдихається та осідає в дихальних шляхах, видаляється протягом одного-двох днів під дією в'їчастого (миготливого) епітелію. Лише пил, який досягає альвеол, може спричинити пневмоконіоз, і більша частина його також видаляється, але швидкість виведення тут набагато повільніша. Наприклад, багато шахтарів продовжують відкашлювати шахтний пил через роки після виходу на пенсію. Альвеолярний кліренс значною мірою здійснюється макрофагами, головним чином, через дихальні шляхи в глотку, а також через лімфатичні судини в регіонарні лімфатичні вузли, а також через бронхіолярний рівень, де деякі запилені макрофаги залишають інтерстицій і потрапляють у повітряний простір [7]. Цей взаємозв'язок, імовірно, є шляхом, яким макрофаги, що циркулюють, очищають інші частини тіла від ендогенних або екзогенних твердих частинок через легені. Довгі азбестові волокна є особливою проблемою при видаленні макрофагами. Деякі мінерали, особливо хризотилловий азбест, повільно, з фізико-хімічної точки зору, розчиняється в легенях [8,9].

Лише невелика частина пилу, що вдихається, досягає інтерстицію, що є необхідним патогенетичним елементом розвитку пневмоконіозу. Деяка кількість вільного пилу потрапляє через лімфоїдну тканину, пов'язану з бронхами, а частина поглинається альвеолярним епітелієм або «дифундує» його. Частина цієї речовини транспортується протягом кількох годин у внутрішньогрудні лімфатичні вузли [10,11,12]. Ця транслокація настільки швидка і тому вважається, що вона не торкається фагоцитів, хоча інтерстиціальні макрофаги, безсумнівно, відіграють важливу роль у продовженні транспортування пилу до вузлів. Наддрібні частинки пилу особливо схильні до транспортування

через альвеолярний епітелій [13]. Цілісність альвеолярного епітелію дуже важлива для переміщення пилу з повітряних просторів в інтерстицій. Набагато більше пилу досягає інтерстицію, якщо епітелій пошкоджений [14].

Відома думка, що макрофаги, які залишили інтерстицій з альвеолярного простору, ніколи не повертаються, але це, імовірно, неправильно. Макрофаги накопичуються в альвеолах, що межують із термінальними та респіраторними бронхіолами, і в підсумку повністю їх заповнюють. Ерозія альвеолярного епітелію дає змогу цим макрофагам знову проникнути в інтерстицій [15], дуже близько до вогнищ лімфоїдної тканини, пов'язаної зі слизовою оболонкою бронхів (MALT), які спостерігаються поблизу термінальних бронхіол. Ці агломерації охороняють гирла лімфатичних судин, які починаються в цій точці, проте альвеоли позбавлені лімфатичних судин. Запилені інтерстиціальні макрофаги накопичуються всередині та навколо бронхіальної MALT, яку CS. Macklin назвав пиловими відстійниками [16]. Більшість пневмоконіотичних уражень виявлено в ділянці пилових відстійників, і тому вони є вогнищевими. Азбестоз є, найімовірніше, дифузним, аніж вогнищевим, оскільки довгі волокна азбесту нелегко мобілізуються і не можуть концентруватися в центріацинарних пилових відстійниках. Іноді це і спостерігається у випадку пластинчастого неволокнистого пилу, такого як тальк, слюда, каолінит і польовий шпат [17,18]. Усередині пилоочисників часточки пилу не статичні. Вони постійно вивільняються і знову поглинаються інтерстиціальними макрофагами, і, оскільки ці клітини рухливі, пил, що послідовно вдихається, незабаром стає густо змішаним [19]. Макрофаги відіграють важливу роль у пневмоконіозі, і якщо пил фіброгенний, то повторний фагоцитоз незруйнованих мінеральних частинок призводить до постійної стимуляції фібробластів.

Виділяють чотири гістологічні стадії пневмоконіозу: 1. Стадія альвеолярного ліпопротеїнозу. 2. Стадія серозно-десквамативного альвеоліту з формуванням катарального ендобронхіту. 3. Стадія коніотичного лімфангоїту з можливим формуванням гранулематозного запалення. 4. Стадія ендобронхіту при пневмоконіозі супроводжується розвитком пневмосклеротичних змін, які прогресують.

### **6.3. Типи пневмоконіозу та класифікація згідно з МКХ 10**

---

---

Пневмоконіоз проявляється в різних формах залежно від типу вдихуваного пилу. Однією з найпоширеніших форм є захворювання чорних легень, також відома як легені шахтаря, що спричиняється вдиханням вугільного пилу. Іншою формою є хвороба бурих легень, яка виникає під час роботи з пилом від бавовни або інших волокон. Протилежні типи пилу, які можуть спричинити пневмоконіоз, містять кремній та азбест. Діацетил – сполука, яка надає попкорну маслянистого смаку, також може призвести до захворювання. Це відомо як легені попкорну.

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го скликання (Женева, 1990) пневмоконіози диференціюють таким способом:

J60 – вугільника: антракоз, антракосилікоз, легеня вугільника;

J61 – спричинений азбестом: азбестоз;

J62 – спричинений пилом, що містить кремній (тальк);

J 62.8 – силікоз;

J63.8 – спричинений іншим неорганічним пилом (алюмініоз, бокситний фіброз, бериліоз, графітний фіброз, сидероз);

J64 – неуточнений;

J65 – пов'язаний із туберкульозом – силікотуберкульоз, коніотуберкульоз, антракосилікотуберкульоз;

J66 – спричинений органічним пилом (бісиноз, хвороба тріпальників льону, канабіноз)

J67 – гіперсенситивний пневмоніт, спричинений органічним пилом (легеня фермера, птахівника, який працює із солодом, багасоз, субероз та ін.).

Залежно від типу пилу захворювання має різні назви:

пневмоконіоз вугільників (також відомий як легені вугільника, чорна легеня або антракоз) – вугілля, вуглець;

алюмініоз – алюміній;

азбестоз – азбест;

силікоз (також відомий як «хвороба шліфувальника» або гниль Поттера) – кристалічний кремнієвий пил;

бокситовий фіброз – боксит;

бериліоз – берилій;

сидероз – залізо;

бісиноз – бісиноз спричиняється вдиханням бавовняного пилу і зазвичай демонструє іншу картину легеневих аномалій, ніж більшість інших пневмоконіозів;

халікози – дрібний пил від обробки каменю;

силікосидероз (іноді його також називають легеньми шахтаря-залізняка [9]) – змішаний пил, що містить кремній і залізо;

легеня Лабрадора (виявлено в шахтарів у Лабрадорі, Канада) – змішаний пил, що містить залізо, кремній і антофіліт, тобто тип азбесту;

станоз – оксид олова;

талькоз – тальк;

баритоз – доброякісний тип пневмоконіозу, спричинений вдиханням барію; зазвичай він спричиняє незначне або нульове розростання, за твердіння та/або фіброз;

пневмоконіоз змішаного пилу.

Суттєвим класифікаційним критерієм, що має принципове клінічне значення, є поділ пневмоконіозів на прості та складні. Простий пневмоконіоз спричиняє невелика кількість рубцевої тканини. Тканина на рентгенівському знімку може мати вигляд круглої, потовщеної ділянки, яку називають вузликами. Цей тип захворювання іноді називають пневмоконіозом вугільників, або CWP. Складний пневмоконіоз супроводжується масивним фіброзом, або PMF, що прогресує. Фіброз означає, що в легенях є багато легеневих рубців, тобто переважає сполучна тканина. У пацієнтів із фіброзною легенею знижені еластичні властивості та розтяжність легеневої тканини, ускладнене проходження кисню через стінки альвеол. Захворювання складно лікується і може призвести до незворотних наслідків.

За простого або складного пневмоконіозу пошкодження призводить до втрати (редукції) кровоносних судин і альвеол. Тканина, що їх оточує, стає потовщеною і жорсткою через рубцювання. І такий клініко-морфологічний стан належить до інтерстиціальних захворювань легень.

Пневмоконіоз можна класифікувати і за підтипами залежно від виду частинки, що впливає. Вони можуть бути фіброгенними, гранулематозними, доброякісними або твердими металами:

фіброгенні – кремній, вугілля, азбест, тальк; гранулематозний – берилій;

доброякісні – залізо, олово, барій; твердий метал – кобальт.

Причинні чинники за фіброгенного пневмоконіозу представлені: силікоз (кремній), пневмоконіоз вугільників, азбестоз (азбестові волокна), талькоз (тальк).

Гранулематозні пневмоконіози – бериліоз (берилієвий пил), а доброякісні – сидероз (залізо) і твердий металевий пневмоконіоз.

У класифікації 1976 року залежно від виду пилу, що впливає, виокремлено шість груп пневмоконіозів: силікоз, силікатози (азбестоз, талькоз та ін.), металоконоіози (бериліоз, сидероз та ін.), карбоконоіози (антракоз, графітоз та ін.), пневмоконоіози від змішаних пилів (антракосилікоз, сидеросилікоз, силікосилікатоз).

Найпоширеніші типи пневмоконоіозу містять азбестоз, силікоз, пневмоконоіоз вугільників (або хвороба чорних легень). Інші типи пневмоконоіозу та їхні причини містять: змішаний пиловий пневмоконоіоз – вплив більш ніж одного небезпечного пилу. Алюміноз (або алюмінієва легеня) – алюмінієвий пил.

Пневмоконоіоз в поєднанні з множинними легеневиими ревматоїдними вузликами у хворих на ревматоїдний артрит відомий як синдром Каплана.

Пневмоконоіози визначали як легеневі захворювання, спричинені вдиханням неорганічного пилу. Наразі використання терміна пневмоконоіози розширено і стосується захворювання, спричинені органічними та неорганічними частинками, хімічними парами та випарами. Основні категорії пневмоконоіозів представлені такими типами, як: антракоз (вугільний пил), силікоз (кремнезем), азбестоз (азбест), бериліоз (берилій), сидероз (залізний пил), станоз (олов'яний пил), баритоз (барієвий пил) і талькоз (тальковий пил).

До пневмоконоіозів, які призводять до вузликового інтерстиціального захворювання легень, належать силікоз, талькоз і бериліоз. Як дифузні інтерстиціальні захворювання легень пневмоконоіози спричиняються неорганічним пилом, що найчастіше пов'язано з професійним впливом. Гірничодобувна промисловість, піскоструминна обробка, гравірування надгробків і гончарство – ось деякі види діяльності, в яких робітники можуть зазнавати впливу кремнієвого пилу з подальшим силікозом. Як

зазначено в назві, пневмоконіоз вугільних робітників спостерігається у шахтарів. Бериліоз – це рідкісний хронічний пневмоконіоз, який може траплятися в людей, які видобувають берилій, виготовляють берилієву кераміку або раніше виготовляли берилієве освітлення (ці типи освітлення більше не виробляють через високий ризик гострого та хронічного бериліозу). Талькоз може виникнути внаслідок видобутку тальку або надмірного вдихання талькового порошку, а також в осіб, які зловживають внутрішньовенними наркотиками. Карцинома щитоподібної залози є прототиповою пухлиною, яка продукує тисячі крихітних мікронодулярних метастазів і має вигляд вузлового інтерстиціального захворювання легень. Рак молочної залози також може давати цей тип метастазів. Інші первинні пухлини рідко дають мікронодулярний тип метастазів у легенях.

#### **6.4. Відкладення пилу в легенях та найчастіша локалізація процесу**

---

---

Пневмоконіоз – результат тривалого накопичення вдихуваного пилу. І за такого виробничого процесу вдихання частинок може призвести до реакції паренхіми легень. Ці розлади наявні у вигляді двох різних клініко-патологічних форм. Одна з них – фіброзна форма (як у разі силікозу, пневмоконіозу вугільників, азбестозу, бериліозу та талькозу), яка може бути вогнищевим, вузловим або дифузним фіброзом. Інша форма – нефіброзна (як за сидерозу, станозу і баритозу), яка складається з макрофагів, навантажених частинками, з мінімальним або відсутнім фіброзом. Найпоширенішими типами пневмоконіозу є фіброзні форми пневмоконіозу, що містять силікоз, пневмоконіоз вугільників (CWP) і азбестоз [20].

Енциклопедія охорони праці та здоров'я Міжнародної організації праці (МОП) формулює пневмоконіоз як «накопичення пилу в легенях і тканинні реакції на його присутність». Основною реакцією на мінеральний пил у легенях є фіброз. Визначення пневмоконіозу не охоплює такого стану, як астма. Основною реакцією на мінеральний пил у легенях є фіброз, хронічне обструктивне захворювання легень

(ХОЗЛ) і гіперчутливий пневмоніт, для яких не потрібне накопичення пилу в легенях.

Розвиток пневмоконіозу охоплює такі етапи: вдихання (інгаляцію) частинок, наприклад, кремнію. Найбільшу агресивність мають частинки розміром від 0,5 до 5 мкм (мікрон), які здатні потрапляти в дистальні розгалуження бронхіального дерева, досягати легеневої паренхіми (бронхіоли, альвеоли, серединна тканина) й осідати в ній. Наступний етап – фагоцитоз частинок кремнію альвеолярними макрофагами. Потім активація та загибель макрофагів. Сучасне уявлення про патогенез захворювання пов'язане з тривалим і надмірним утворенням у легенях активних форм кисню (АФК).

Пусковою ланкою розвитку патологічного процесу є тривала надмірна активація пиловими частинками альвеолярних макрофагів і нейтрофілів, які генерують вільнорадикальні форми кисню й азоту, що призводить до активації та загибелі макрофагів за рахунок активації ферментативної системи «дихального вибуху» НАДФН-оксидази.

Як наслідок, вивільняється вміст загиблих клітин, зокрема й частинок кремнію з повторним фагоцитуванням іншими макрофагами з подальшою їхньою загибеллю. У фокусі запалення з'являються волокнисті гіалінізовані сполучнотканинні елементи, що відображає формування вузликів. Таким чином, розвивається дифузний або дифузно-гранулематозний пневмоніт (з вузликами) з подальшим розвитком сполучної тканини і втратою еластичності легеневої паренхіми.

Відкладення пилу в легенях залежить від розміру, геометричних і аеродинамічних властивостей частинок. Очищення від частинок визначається мукоциліарним ескалатором (кліренсом) і клітинними механізмами, зокрема, макрофагами. Накопичення пилу в легенях визначається відкладенням та очищенням. Біологічна реакція залежить від кількості та тривалості накопичення, а також від природи пилу. Реакція тканин на неорганічний пил залежить від розміру частинок і біологічної активності пилу, яка, своєю чергою, залежить від його поверхневих хімічних і фізичних властивостей. Нерегулярні та змішані фіброзні структури були описані як наслідок змішаного впливу, що включає інші мінеральні пили або волокна на додаток до впливу кремнієвого пилу. Для будь-якого конкретного впливу пилу тяжкість реакції тканин, мабуть, пов'язана з кумулятивним навантаженням пилу в легенях. Деякі види пилу, як-от вугільний, відносно інертні та можуть накопичуватися в значних кількостях із мінімальною реакцією тканин.

Інші, зокрема, кремній і азбест, чинять сильний біологічний вплив. Паренхіматозні реакції передбачають вузликочий фіброз (класичний приклад – силікотичний вузол), дифузний фіброз (класичний приклад – азбестоз) і утворення плям з локальною емфіземою (класичний приклад – пляма вугільного пилу).

В епідеміологічних дослідженнях пилове навантаження на легені може бути оцінене тільки побічно. Проте на індивідуальному рівні вплив може бути оцінений більш безпосередньо з історії роботи, з історії проектування заводу, з ефективністю контролю за пилом і з вимірювань навколишнього середовища.

Демонстрація взаємозв'язків вплив-реакція має значення для клінічної практики. Наприклад, клінічний діагноз пневмоконіозу значно посилюється, коли мав місце вплив рівнів пилу, які, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком захворювання. Хоча взаємозв'язки вплив-реакція здебільшого описують події в робочій силі, можуть бути особи, які зазнали сильного впливу, але залишаються незачепленими, і особи, які зазнали слабого впливу, із захворюванням.

Отже, екологічні стандарти, такі як граничні значення порогів, встановлені Американською конференцією державних і промислових гігієністів (ACGIH), являють собою рівні, які, якщо їх дотримуватися впродовж усього трудового життя людини, навряд чи будуть пов'язані із захворюванням. Проте відбір проб пилу може бути проблематичним, і навіть на робочому місці, де середні концентрації пилу нижчі за граничне значення порогового значення, майже половина зразків перевищує це значення. Таким чином, лікар не повинен відкидати діагноз пневмоконіозу тільки на тій підставі, що вплив був надто віддаленим, надто коротким або на робочому місці, де підтримували граничне значення порогового значення. Суб'єкт, що розглядається, може бути надзвичайно сприйнятливим, мати незвичайний профіль впливу або утримувати більше пилу, ніж інші, які зазнавали аналогічного впливу.

Пневмоконіоз вражає обидві легені, але рідко рівномірно, а за деяких пневмоконіозів спостерігаються характерні закономірності ураження легень. Переважно ураження більш численні й краще розвинені у верхніх частках легень, ніж у нижніх, але в разі азбестозу спостерігається протилежне. Причини цього складні, але, безсумнівно, пов'язані зі співвідношенням осадження пилу до виведення, оскільки вплив пилу буде залежати як від його кількості, так і від тривалості його перебування в легенях. Добре відомі регіональні відмінності

в розподілі та виведенні матеріалу, що вдихається, які, своєю чергою, залежать від вертикального положення людини, і, як наслідок, гравітаційні сили максимальні у верхівках. У стані спокою верхівки легень майже не мають кровопостачання, тому утворення та кліренс лімфи в основах значно кращі [21].

Як відомо, і аерація верхніх часток легень менш інтенсивна, а альвеоли нижніх часток легень отримують більше повітря, ніж альвеоли верхніх часток легень. Уважається, що великі дихальні екскурсії біля основ сприяють рухливості макрофагів. Тому слід очікувати, що нижні частки легень одночасно будуть отримувати й видаляти більше пилу, ніж верхні, що ускладнює теоретичне передбачення, які частини легень несуть найбільше навантаження пилу. Фактично, найбільше пилу всіх типів виявляється у верхніх частках легень, тобто тій локалізації, де найсильніше й найчастіше відбувається ураження всіма типами пневмоконіозів, крім азбестозу [22]. Схильність азбесту вражати нижні частки пояснюється тим, що в його структурі переважають небезпечні довгі азбестові волокна [23].

## **6.5. Рентгенологічна класифікація та променева оцінка пневмоконіозів**

---

---

Початкові стадії пневмоконіозу не визначаються під час рентгенографічного обстеження і можуть бути виявлені під час розтину за умови, безумовно, шкідливого стажу не менше ніж 1 рік [3]. Ця патологія в робітників гірничорудної, вугільної, машинобудівної та деяких інших галузей промисловості.

Схема радіологічної класифікації пневмоконіозу порівняно зі стандартними рентгенограмами була прийнята МОП і має широке застосування в наш час [24]. Невеликі зниження прозорості (діаметром до 1 см) класифікуються за їхньою кількістю: 1, 2 і 3 вказує на число, що зростає, а їхні розміри, що збільшуються, через p, q і r, якщо вони округлі, і s, t і u, якщо вони нерегулярні. Затемнення типу p описані як точкові та мають діаметр до 1,5 мм; більші ураження діаметром до 3 мм (тип q) описані як мікронодулярні або міліарні; а діаметром від 3 мм і до 1 см (тип r) описані як вузлові. Нерегулярні затемнення не мо-

жуть бути точно виміряні: s, t, u позначають дрібний, середній і грубий ступінь нерегулярності, відповідно. Великі затемнення (діаметром > 1 см) класифікують за їхнім сукупним розміром, що збільшується за шкалою А, непрозорість становить від 1 до 5 см у діаметрі; Б – одне або кілька затемнень, загальна площа яких не перевищує еквіваленту однієї третини площі правого легеневого поля і С – одне або кілька затемнень, загальна площа яких перевищує одну третину площі правого легеневого поля. У вугільників невеликі затемнення (діаметром до 1 см) відповідають простому пневмоконіозу вугільників, а великі затемнення (діаметром понад 1 см) – ускладненому пневмоконіозу вугільників, який також відомий як прогресуючий фіброзний фенотип.

Пневмоконіоз виникає внаслідок накопичення дрібних вдихуваних частинок, що спричиняють запальну реакцію в паренхімі легень. Переважає фіброзний пневмоконіоз, і його причиною є вдихання частинок, таких як кремній, азбестові волокна, берилій, тальк та вугільний пил [5]. Історія хвороби пацієнта відображає тривалий вплив шкідливих політантів. Вплив цих політантів відбувається на робочому місці. Тривалість роботи корелює з ризиком виникнення та прогресування пневмоконіозу [25]. Клініко-променеві приклади різних пневмоконіозів за даними рентгенограми та КТВР ОГК подано на рис. 3, 4, 5, 6, 7.

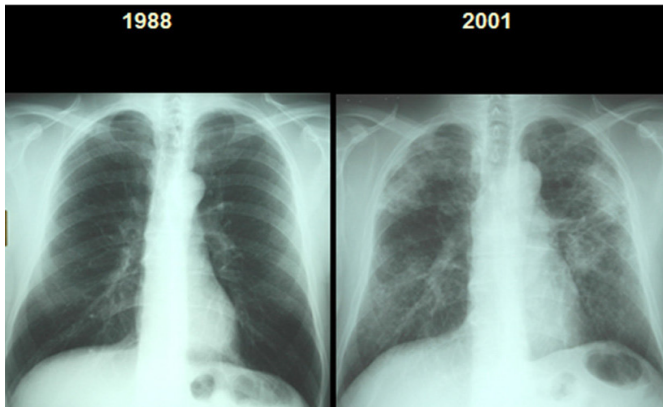


Рис. 3. Швидко прогресуючий пневмоконіоз. Хворий почав підземний видобуток вугілля у віці 25 років 1980 року. Контрольна рентгенограма ОГК показала пневмоконіоз категорії 1/1 у віці 33 років (1988) і масивний фіброз у віці 46 років (2001).

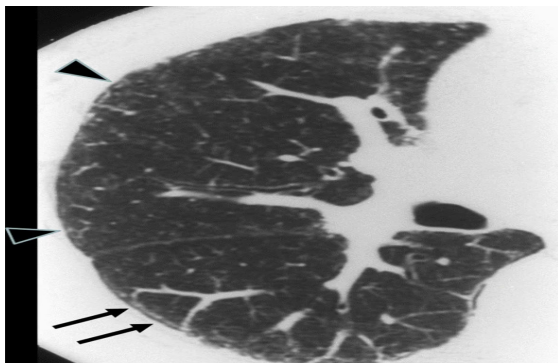


Рис. 4. КТВР. Субплевральні точки і субплевральні лінії при азбестозі. Деякі точки розташовані за кілька міліметрів від плеври (стрілки).

За азбестозу субплевральна лінія розташована набагато ближче до плевральної поверхні, а відстань між субплевральними лініями і внутрішньою стінкою грудної клітини становить 2–3 мм (наконечники стрілок). Субплевральні лінії мають вигляд з'єднаних субплевральних точок, розташованих уздовж внутрішньої стінки грудної клітини.

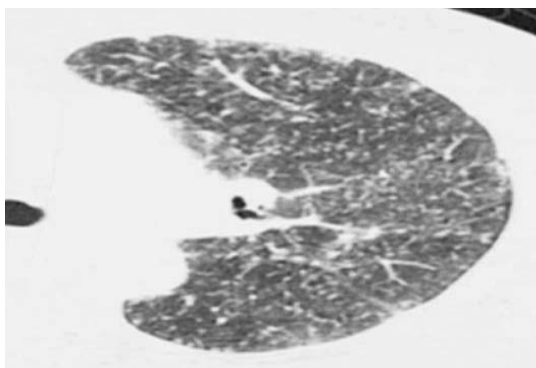


Рис. 5. КТВР. 61-річний чоловік з інгаляційним тальковим пневмоконіозом, який працює в тальковій промисловості протягом 20 років. а КТВР показує дифузно розподілені дрібні вузлики. Вони відокремлені від легеневої вени або плеври на відстані близько 2–3 мм і відокремлені один від одного на відстані близько 2–3 мм. б КТ-сканування в середостінні 61-річного чоловіка з інгаляційним тальковим пневмоконіозом показує велике затемнення і лімфатичні вузли, які містять матеріал з високим ступенем загасання.

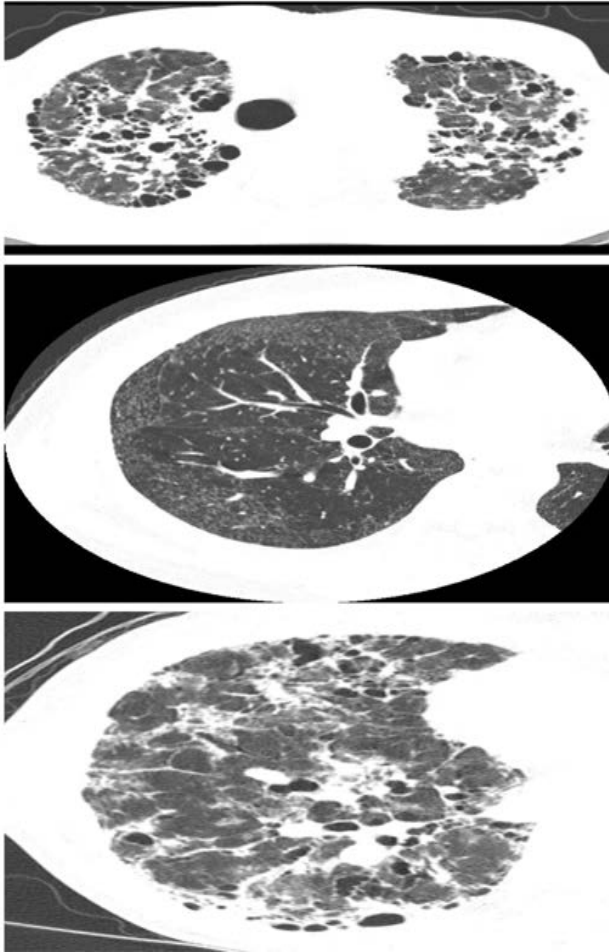


Рис. 6. а. КТВР при пневмоконіозі з важкими металами в чоловіка віком 62 роки. Переважає фіброз, виражене інтерстиціальне потовщення, нерегулярне перибронховаскулярне потовщення і тракційні бронхоектази у верхніх частках легень. в. 32-річний чоловік із пневмоконіозом від важких металів. Рання стадія. Знімки КТВР показують матові затемнення і центрилобулярні вузлики переважно в периферичних відділах. с. 53-річний чоловік із пневмоконіозом із важкими металами. Знімки КТВР показують плямисті та нерегулярні матові затемнення і тракційні бронхоектази, дифузно розподілені. Булли видно в субплевральній ділянці.

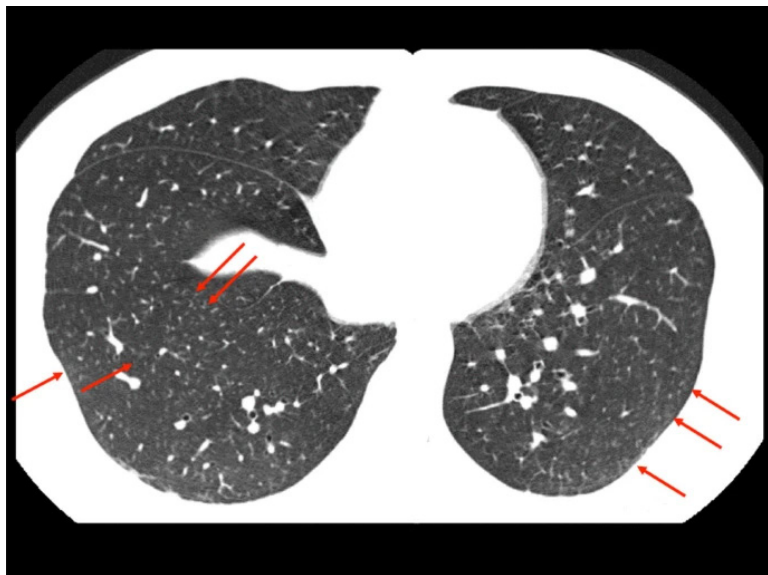


Рис. 7. КТВР 34-річного чоловіка з індієвою легенею. Крихітні центрилобулярні вузлики (стрілки) розкидані в обох легенях.

Отже, пневмоконіоз – це загальний термін для класу інтерстиціальних захворювань легень, за яких вдихання пилу (наприклад, золи, частинок свинцю, пилку тощо) спричиняє інтерстиціальний фіброз. До пневмоконіозів, які призводять до вузликового інтерстиціального захворювання легень, належать силікоз, талькоз і бериліоз. Водночас відомі три найпоширеніші типи цього захворювання: азбестоз, силікоз і легені шахтаря. Загальну характеристику патогенезу, клініко-рентгенологічних періодів і ускладнень, на прикладі силікозу, подано на схемі (рис. 8).

Залежно від ступеня та тяжкості пневмоконіоз може призвести до смерті протягом місяців або років або може ніколи не проявлятися клінічно [26]. Зазвичай це професійне захворювання легень, яке через багаторічну дію пилу під час роботи в гірничодобувній промисловості; текстильній промисловості; суднобудуванні, ремонті суден та/або утилізації суден; піскоструминній обробці; промислових роботах; бурінні скельних порід (метро чи будівельних палях) або сільському господарстві. Пневмоконіоз одне з найпоширеніших професійних захворювань у світі.

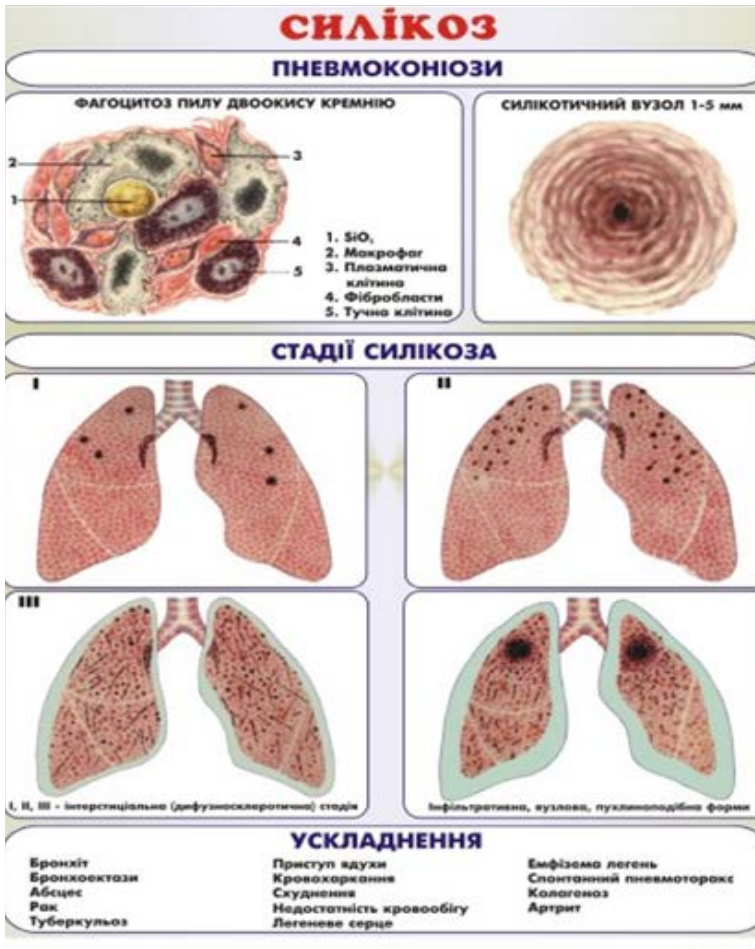


Рис. 8. Схема патогенезу, рентгенологічного прогресування та ускладнень силікозу

## ЛІТЕРАТУРА

1. Xian-Mei Qi, Ya Luo, Mei-Yue Song, Ying Liu, Ting Shu, Ying Liu, Jun-Ling Pang, Jing Wang, and Chen Wang. Pneumoconiosis: current status and future prospects. Chin Med J (Engl). 2021 Apr 20; 134(8): 898–907. doi: 10.1097/CM9.0000000000001461

2. Akira M (1995). «Uncommon pneumoconioses: CT and pathologic findings». *Radiology*. 197 (2): 403–9. doi:10.1148.
3. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease – a systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:38–48. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.38
4. Meiklejohn A. The origin of the term ‘pneumonokoniosis’ *Br J Ind Med*. 1960;17:155–160. [Google Scholar
5. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009;64:6–12. DOI: 10.1136/thx.2008.099390
6. Pinkerton KE, Plopper CG, Mercer RR, et al. Airway branching patterns influence asbestos fiber location and the extent of tissue injury in the pulmonary parenchyma. *Lab Invest*. 1986;55:688–695. PMID: 3784538
7. Becklake MR, Toyota B, Stewart M, et al. Lung structure as a risk factor in adverse pulmonary responses to asbestos exposure. A case-referent study in Quebec chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:385–388. DOI: 10.1164/arrd.1983.128.3.385
8. Schlesinger MR, Lippman M. Particle deposition in casts of the human upper tracheobronchial tree. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1972;33:237–250. DOI: 10.1080/0002889728506636
9. Pityn P, Chamberlain MJ, King ME, et al. Differences in particle deposition between the two lungs. *Respir Med*. 1995;89:15–19. DOI: 10.1016/0954-6111(95)90065-9
10. Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;6:535–542. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.5.535
11. Brundelet PJ. Experimental study of the dust-clearance mechanism of the lung. *Acta Path Microbiol Scand*. 1965:7–141. URI: <http://urn.fi/URN:NBN:fi:bib:me:100159025900>
12. Cordingley JL, Nicol T. The lung: an excretory route for macro-molecules and particles. *J Physiol (London)* 1967;190:7. PMID: 6049019
13. Adamson IYR, Prieditis H. Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increases particle translocation to lymph nodes. *Exp Lung Res*. 1998;24:293–306. DOI: 10.3109/01902149809041536
14. Corrin B. Phagocytic potential of pulmonary alveolar epithelium with particular reference to surfactant metabolism. *Thorax*. 1970;25:110–115. <https://doi.org/10.1136/thx.25.1.110>
15. Brody AR, Hill LH, Adkins B, et al. Chrysotile asbestos inhalation in rats: deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary

- macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123:670–678. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.6.670
16. Lehnert BE, Valdez YE, Stewart CC. Translocation of particles to the tracheobronchial lymph nodes after lung deposition: kinetics and particle-cell relationships. *Exp Lung Res.* 1986;10:245–266. DOI: 10.3109/01902148609061496
  17. Adamson IYR, Hedgecock C. Patterns of particle deposition and retention after instillation to mouse lung during acute injury and fibrotic repair. *Exp Lung Res.* 1995;21:695–709. <https://doi.org/10.3109/01902149509050837>
  18. Adamson IYR, Frieditis H. Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increases particle translocation to lymph nodes. *Exp Lung Res.* 1998;24:293–306. DOI: 10.3109/01902149809041536
  19. Професійні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, Г. О. Бондаренко та ін.; за ред. В. А. Капустника, І. Ф. Костюк. – 5-е вид., випр. – 2017. – 536 с.
  20. Gross P, Westrick M. Permeability of the lung parenchyma to particulate matter. *Am J Pathol.* 1954; 30 :195–207. PMID: 13138707 PMCID: PMC1942468
  21. Corry D, Kulkarni P, Lipscomb MF. The migration of bronchoalveolar macrophages into hilar lymph nodes. *Am J Pathol.* 1984;115:321–328. PMCID: PMC1900527 PMID: 6731584
  22. Policard A, Collet A, Pregermain S, et al. Etude au microscope electronique du granulome pulmonaire silicotique experimental. *Presse Med.* 1957;65:121–124. Doi: <https://doi.org/10.1159/000385910>
  23. Macklin CS. Pulmonary sumps, dust accumulations, alveolar fluid and lymph vessels. *Acta Anat.* 1955;23:1–33. DOI: 10.1159/000140979
  24. Choi JW, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Park JS (2005). «Giant cell interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings in four adult patients». *AJR Am J Roentgenol.* 184 (1): 268–72. doi:10.2214/ajr.184.1.01840268. PMID 15615987.
  25. Robert L. Cowie MD, Margaret R. Becklake MD, Pneumoconioses MBCh, in Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition), 2016
  26. Masanori, Akira «Imaging diagnosis of classical and new pneumoconiosis: predominant reticular HRCT pattern». *Insights into Imaging.* 12 (1): 33. 2021-03-10. doi:10.1186/s13244-021-00966-y. ISSN 1869–4101.

*Наука є не що інше,  
як відображення дійсності.*

Френсіс Бекон

---

---

## Розділ 7

---

---

# ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ, ЩО НЕ ВІЗУАЛІЗУЮТЬСЯ



Історія професійного та екологічного впливу – ключ до діагнозу професійних захворювань. Детальна медична історія та історія впливу залишається основою діагностики професійних та екологічних захворювань легень. Три основні компоненти комплексного професійного анамнезу містять: хронологію поточної та попередньої роботи, докладний опис поточних і попередніх професійних обов'язків, завдань

і впливів, і, нарешті, запитання щодо появи симптомів, часу та тривалості контакту залежно від впливу на робочому місці. Також необхідно отримати інформацію про непрофесійні впливи, особливо вдома або під час відпочинку. Детальна історія хвороби важлива для забезпечення того, щоб під час діагностичної оцінки були враховані супутні фактори та фактори, що заважають професійному впливу, такі як тютюнопаління, хвороби серця та непрофесійні захворювання легень.

## **7.1. Клінічні проблеми, функція легень та принципи лікування**

---

---

Під час оцінки ймовірного пневмоконіозу перед лікарем стоять два основні завдання. По-перше, лікар повинен оцінити характер патологічного процесу з його локалізацією (дихальні шляхи або легенева паренхіма чи плевра) та його поширеність, а також визначити, чи знизив він продуктивність, зокрема, на його поточній роботі (дані про порушення або інвалідність). Оцінка порушення ґрунтується на симптомах і вимірах функції легень у стані спокою та під час фізичних навантажень. Пневмоконіоз може бути пов'язаний з удаваною нормальною функцією легень або з переважним обструктивним, рестриктивним чи змішаним типом дисфункції. В індивідуальному випадку інтерпретація результатів, з точки зору функції легень, зазвичай виконується з використанням референтних або прогнозованих значень. Проте вони можуть хибними з огляду на те, що в тих хворих, чия діяльність пов'язана із запиленням, у середньому вищі початкові показники спірометрії та об'єми легень, ніж у населення загалом, на якому ґрунтується більшість прогнозованих значень [1]. Таким чином, недоцільно занижувати функціональну дисфункцію пневмоконіозу на підставі, наприклад, нормальних спірографічних показників. Оцінка інвалідності проводиться в ширшому контексті, а саме чи відповідає суб'єкт своїй роботі, а отже, потребує експертних знань умов роботи.

По-друге, клініцисту необхідно визначити, чи мав місце екологічний або професійний вплив, його тривалість, інтенсивність і характер, достатніми для того, щоб повністю або частково пояснити поточний стан пацієнта. Для цього завдання ключовим інструментом є про-

фесійний анамнез, який може бути доповнений часто розлогими знаннями, що їх працівник може надати стосовно себе чи професії, або про оброблювані матеріали та задіяні процеси. Оскільки пневмоконіоз є реакцією на утримуваний пил, хвороба може з'явитися і прогресувати після припинення впливу [2]. Звідси важливість повного анамнезу впливу, зокрема зі студентськими літніми роботами, військовою службою і короткостроковими роботами. Крім того, у промислово розвинених країнах від 25% до 60% чоловіків і до 30% жінок повідомляють про вплив пилу або парів на роботі, що є ще одним свідченням того, що професійний анамнез є таким самим важливим, як і анамнез тютюнопаління в практиці респіраторної медицини. Іноді може виникнути необхідність встановити професійний вплив на основі аналізу біологічного матеріалу (мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж, трансbronхіальний, трансторакальний або відкритий зразок біопсії легені) стосовно передбачуваного пилу або продуктів його розпаду. Це особливо актуальні випадки, коли вплив був віддаленим, а історія впливу неповна або ненадійна.

Туберкульоз набув поширення через ускладнення пневмоконіозу на початку ХХ століття. Хоча нині туберкульоз відносно рідкісний в індустріальних країнах, проте він є важливою проблемою в індустріальних країнах і різко зріс, особливо в Південній Африці, у відповідь на епідемію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Пневмоконіоз не регресує і може виникнути та прогресувати тільки після припинення впливу робочого пилу. Загалом працівник із пневмоконіозом не повинен піддаватися подальшому впливу професійного пилу.

Лікар несе юридичну відповідальність, повідомляючи про всі випадки пневмоконіозу. Діагноз пневмоконіозу відображає недотримання заходів контролю за навколишнім середовищем на робочому місці, що може потребувати втручання відповідної організаційної структури. Наявні відмінності в практиці повідомлення про захворювання і законодавстві про компенсацію між штатами, областями та країнами, і лікарі повинні знати про відповідні професії в місці своєї практики.

Інформація про розподіл цих захворювань усередині та між робітничими професіями, і фактори, які впливають на розподіл, забезпечує наукову базу, яку лікар використовує для постановки діагнозу, складання прогнозу та планування лікування. Таким чином, створюється

інформаційна база, яку лікар використовує для постановки діагнозу, складання прогнозу і планування лікування. Знання показників пневмоконіозу в галузях, розташованих у якомусь локальному районі, допомагає лікарю в діагностиці. Аналогічно визначення прогнозу залежить від інформації, що ґрунтується на робочих умовах, від знання того, які чинники впливають на прогресування захворювання сприятливо та несприятливо, і, ймовірного, ефекту від подальшого впливу навіть за низьких рівнів запиленості.

У процесі подальшого обговорення різних типів пневмоконіозів розглядаються окремо професії, які можуть бути в зоні ризику, патофізіологічні і епідеміологічні характеристики, а також клінічні питання з діагностики, прогнозу та лікування. На всіх континентах і в багатьох країнах значна частина людей піддається дії пилу на роботі і, отже, потенційно схильні до ризику виникнення пневмоконіозу.

## **7.2. Фізичний огляд, лабораторні дослідження і тестування функції легень**

---

---

Як і в більшості випадків захворювання бронхолегеневої системи, результати обстеження часто є нормальними або неспецифічними і переважно виникають на пізніх стадіях хронічних професійних захворювань бронхо-легеневої системи. І, дійсно, клінічна тріада пневмоконіозів характеризується задишкою, кашлем і болем у грудях, які не патогномонічні. Свистяче дихання може бути ознакою бронхіальної обструкції. Хрипи в кінці вдиху сигналізують про бронхіоліт. У разі інтерстиціального захворювання інспіраторні незвінкі хрипи в підлопаткових ділянках вказують на пізніші стадії фіброзу. «Стільникова легеня» – це пізня КТ-ознака, яка часто відображає поганий прогноз. Набряки нижніх кінцівок можуть бути наслідком правошлункової або лівошлункової серцевої недостатності і зазвичай сигналізують про хронічну гіперкапінічеську гіпоксемію при хронічному декомпенсованому легеневому серці.

Серологічні маркери можуть допомогти відрізнити професійні захворювання легень від інших клінічно схожих станів і підтвердити конкретний діагноз. Позитивний тест на проліферацію берилієвих

лімфоцитів у крові важливий для диференціації хронічної берилієвої хвороби від саркоїдозу. Хоча автоімунні інтерстиціальні захворювання легень часто вносять до списку диференціальних діагнозів при обстеженні пацієнтів із захворюваннями легень, позитивні автоімунні серологічні тести можна виявити при ряду пневмоконіозів. У пацієнтів із силікозом нефрит, пов'язаний з кремнеземом, може супроводжуватися автоімунними серологічними дослідженнями, включаючи позитивний ревматоїдний чинник (РФ) і антинуклеарні антитіла.

Функціональні тести легень (PFT) необхідні для розуміння патофізіології, для з'ясування тягарів порушень і реакції на лікування всіх захворювань легень, пов'язаних з професійним впливом. Досить часто пневмоконіоз спричиняє рестриктивні порушення, хоча може не мати порушень функції легень. Водночас порушення функції легень у спокої можуть бути обструктивними, рестриктивними або змішаними, залежно від дії і чинників хворого. Кардіопульмональні тести навантажень часто корисні для оцінки порушень, а також наявності і тягаря порушень газообміну. Провокаційний тест з метахоліном необхідний для оцінки наявності і тягаря гіперреактивності дихальних доріг при оцінці обструктивних захворювань легень, особливо у разі підозріння на професійну бронхіальну астму.

Також потрібно враховувати, що зміни тієї або іншої функціональної системи, у результаті дії будь-яких чинників, є віддзеркаленням певних морфологічних змін.

Так, функціональні порушення у виді зниження корелюють з найважливішими захворюваннями дихальної системи. Наприклад, колапс альвеол (ателектаз) і пневмоторакс; порушення кровообігу, такі як набряк легень і хронічний пасивний застій, а також респіраторний дистрес-синдром дорослих; інфекції, такі як риніт, ларингіт, бронхіт та пневмонія; імунологічно опосередковані захворювання, такі як астма; екологічно обумовлені захворювання, такі як астма; екологічно обумовлені захворювання, такі як пневмоконіози, азбестоз та силікоз; пухлини та метастатичні ураження легень.

Своєю чергою, аналізований ателектаз – це неповне розширення легень або колапс раніше роздутої легеневої субстанції, який є патологічним станом, при якому утворюються ділянки відносно безповітряної легеневої паренхіми. Тяжкий ателектаз значно знижує оксигенацію, сприяє розвитку інфекції та знижує функціональну здатність легень.

Таким чином, ателектаз – це оборотний розлад (за винятком спричиненого скороченням).

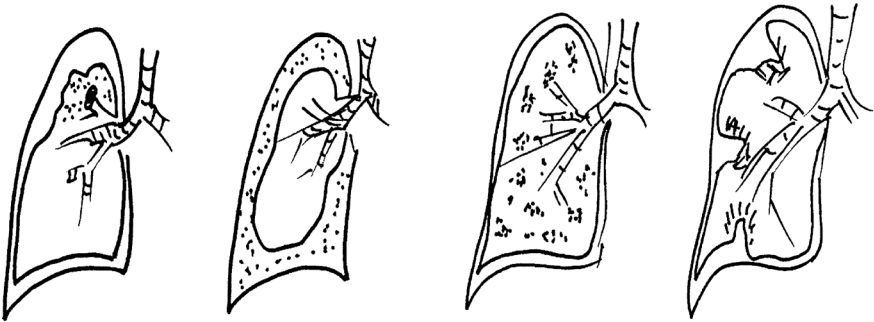


Рис. Ателектаз. Зображено чотири типи ателектазів. Зліва направо: обструктивний ателектаз охоплює частини легені, дистальніші від закупореного бронха; компресійний ателектаз зазвичай охоплює всю легеню; плевральний простір заповнений рідиною, яка стискає легеню, що втягнулась у напрямку до коріння легені (компресійний ателектаз). Подібна картина може спостерігатися при пневмотораксі, за винятком того, що в цьому випадку відбувається ателектаз легені через потрапляння повітря в плевральну порожнину. Вогнищевий ателектаз охоплює невеликі сегменти всіх часток. Безповітряні ділянки легеневої паренхіми, які спалися через дефіцит сурфактанту, розподілені нерівномірно і здебільшого бувають в обох легенях. Контракційний ателектаз переважно виникає в субплевральних ділянках і здебільшого спричинений інтерстиціальним фіброзом, який перешкоджає розширенню паренхіми.

Набуті ателектази здебільшого трапляються в дорослих і можуть бути розділені на такі категорії: ателектаз обструкції (або розсмоктування); плямистий ателектаз та ателектаз стиснення або компресійний ателектаз (рис. ).

Яку можна очікувати легеневу дисфункцію залежно від типу пневмоконіозу, наприклад, у працівників вугільної промисловості? Безсимптомний антракоз, при якому морфологічно пігмент накопичується без помітної клітинної реакції в сполучній тканині уздовж лімфатичних судин або в організованій лімфоїдній тканині уздовж бронхів або у воротах легень. У таких випадках простий пневмоконіоз у працівників вугільної промисловості характеризується наявністю вугільних плям (1–2 мм в діаметрі) і декілька крупніших вугільних

вузликів з незначною або відсутньою дисфункцією легень при функціональному тестуванні.

У разі ускладненого пневмоконіозу працівників вугільної промисловості з прогресуючим легеневим фіброзом, порушенням функції зовнішнього дихання, безумовно, обумовлено обширним фіброзом й інтенсивно почорнілими рубцями розміром понад 2 см в діаметрі.

За характером течії пневмоконіози підрозділяються на: швидко прогресуючі (1-а стадія виникає через 3–5 років після початку роботи з пилом); повільно прогресуючі (1-а стадія виникає через 10–15 років після початку робіт з пилом); пізно прогресуючі.

### **7.3. Професійні захворювання легень, які не потребують проведення візуалізації грудної клітини за класифікацією МОТ для спостереження або діагностики**

---

---

#### **7.3.1. ПРОФЕСІЙНА БРОНХІАЛЬНА АСТМА**

Найбільш поширене професійне захворювання легень – професійна астма (ПА), що характеризується змінною обструкцією дихальних шляхів, гіперреактивністю дихальних шляхів і запаленням дихальних шляхів через дії на робочому місці. Відомо два основні типи: (1) ПА – виникає після періоду латентності з імунологічною дією, що продовжується, і (2) ПА – від неімунологічної дії, часто після однократної дії високої концентрації відомого подразника (наприклад, хлору або родинних з'єднань). Астма, посилена роботою, визначається як уже наявна, що посилюється дією на робочому місці, такими чинниками, як пасивне тютюнопаління або екстремальні температури і вологість. Поширені імунологічні дії, які можуть викликати ПА, містять низькомолекулярні хімічні речовини (найчастіше ізоціанати, що використовують у фарбах і піні, а також деревний пил, акрилати та деякі метали, такі як платина, нікель, кобальт і хром) і високомолекулярні (НМВ) речовини (наприклад, латекс, лабораторні і сільськогосподарські тварини, фармацевтичні препарати, ферменти для випічки та мийних засобів).

Типові симптоми ПА – кашель, виділення мокроти, хрипи, ніяковість у грудях і задишка. Дослідження функції легень для підтвердження діагнозу астми може показати обструкцію дихальних шляхів (співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ нижче за нижній кордон норми) із значним поліпшенням після бронходилататора короткої дії (визначається як збільшення ОФВ1 на 12% або більш і  $>200 \text{ см}^3$ ). Якщо обструкція дихальних шляхів не виявлена при спірометрії, тоді потрібна провокація метахоліном для визначення наявності і тягаря бронхіальної гіперреактивності, а також визначення фракції оксиду азоту в повітрі, що видихається (FENO – Fractional exhaled nitric oxide). Інколи корисний послідовний вимір пікової швидкості видиху (ПШВ) на роботі і поза нею. Шкірні проби (прік-тест) або імуноферментні аналізи на специфічний IgE з використанням екстрактів речовин HMW можуть допомогти в діагностиці в деяких обставинах. Рентгенограма ОГК при ПА може бути нормальною або показувати гіперінфляцію. КТВР здебільшого не потрібний для оцінки передбачуваного ПА, якщо лише на рентгенограмі ОГК не виявлено відхилень або, якщо є підозріння на інше захворювання, наприклад, на гіперчутливий пневмоніт.

### 7.3.2. ХРОНІЧНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ БРОНХІТ

ХПБ – особлива форма специфічного хронічного запалення всіх структур дихального тракту у відповідь на вплив промислових аерозолів різного складу з розвитком дифузних дистрофічних і склеротичних процесів, що супроводжуються розладом моторики бронхів дискінетичного або бронхоспастичного типу, формуванням стійких дихальних порушень із наслідком у легенеvu гіпертензію з недостатністю кровообігу. ХПБ – захворювання, що спричинене впливом помірно агресивних промислових аерозолів складу і комплексу несприятливих умов праці складного (подразнювальні гази, перепад температури, підвищена вологість, важка фізична праця, вібрація і т. ін.). До виробничих галузей, пов'язаних із ризиком розвитку ХПБ, належать: гірничорудна, металургійна, машинобудівна, металообробна, будівництво, виробництво будівельних матеріалів, збагачення і переробка волокнистих матеріалів, сільське господарство.

Додатковими факторами ризику є професійні: мікроклімат, що нагріває або охолоджує, важка фізична праця; вібрація. До непрофесій-

них – приховані анатомічні аномалії та вади розвитку органів дихання; генетично детерміновані порушення гемостазу.

Клініко-етіологічна класифікація ХПБ відображає: професійний пиловий бронхіт розвивається від пилу, що не містить токсичної, подразнювальної та алергічної дії (1). Професійний токсико-пиловий бронхіт – від промислових аерозолів, що містять пил, токсичні та/або алергічні сполуки (2). Професійний бронхіт – від промислового волокнистого пилу природного та штучного походження (3).

ХПБ може бути ускладнений обструктивною та бульозною емфіземою, бронхоектазією, пневмонією, адгезивним плевритом, бронхіальною астмою, кровохарканням, злоякісним новоутворенням.

### **7.3.3. ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЕМФІЗЕМА ЛЕГЕНЬ**

У 2012 році вперше до списку професійних захворювань занесено ХОЗЛ професійного генезису. ХОЗЛ є найпоширенішим хронічним захворюванням легень у розвинених країнах, що вражає 5–10% населення. Тестування функції легень зазвичай показує обмеження повітряного потоку (зниження відношення ОФВ1 до ФЖЄЛ <0,7), що не є повністю оборотним, часто супроводжується гіперінфляцією на основі підвищеного залишкового об'єму та зниженою дифузійною здатністю для оксиду вуглецю. Хоча тютюнопаління є найпоширенішою причиною ХОЗЛ, нині визнано, що ХОЗЛ виникає в некурців і що тютюнопаління становить лише 50–70% варіації поширеності ХОЗЛ, виявленої в епідеміологічних дослідженнях. Численні дослідження з більш ніж 30 країн показують, що атрибутивна фракція населення для ХОЗЛ становить 15–20% для впливу на робочому місці [3,4]. ХОЗЛ, спричинена професійним впливом, не має клінічних або патофізіологічних особливостей, які відрізняли б її від непрофесійної ХОЗЛ. ХОЗЛ будь-якої етіології гістологічно характеризується деструкцією альвеолярних стінок (емфіземою) з потовщенням епітелію та перибронхіолярним фіброзом, а також зменшенням кількості дрібних дихальних шляхів.

Поза всяким сумнівом, низка конкретних галузей промисловості та впливів пов'язані з підвищеним ризиком ХОЗЛ. Дослідження показують, що кумулятивний вплив вугільного пилу пов'язаний із при-

скореним зниженням ОФВ<sub>1</sub>, а вплив вугільного пилу аналогічний впливу куріння [5]. Дослідження аутопсії шахтарів показують зв'язок між довічним вугільним пилом, посмертним вмістом пилу в легенях і наявністю та тяжкістю емфіземи [6]. Підвищені стандартизовані коефіцієнти смертності від ХОЗЛ були зареєстровані в робітників, які зазнавали впливу кремнезему, при цьому деякі дослідження показують залежність між впливом і реакцією [7,8,9]. Інші зареєстровані причини професійного ХОЗЛ та/або емфіземи містять метали (кадмій, алюміній, берилій і кобальт); інший неорганічний пил (сажа, поташ); специфічні впливи парів та газів (зварювальні дими, вихлопні гази дизельних двигунів, викиди коксових печей, а також вплив хлору та діоксиду сірки в робітників целюлозно-паперових комбінатів); органічний пил (у тваринництві, під час обробки бавовни, під час роботи з шовком і піною, а також у тих, хто зазнає впливу деревного пилу); гіперчутливий пневмоніт [10]. Дослідження професійного впливу парів, газу, пилу та диму показали, що їхня шкідливість на робочому місці пов'язана із ризиком розвитку ХОЗЛ. І це вказує на важливість цих полутантів щодо охорони здоров'я, пов'язаного з розвитком ХОЗЛ [11].

### **7.3.4. ПРОФЕСІЙНИЙ БРОНХІОЛІТ**

Невеликі безхрящові дихальні шляхи діаметром менше ніж 2 мм – як мембранозні, так і респіраторні бронхіоли – можуть бути уражені інгаляційним впливом на робочому місці. Патогенез професійного бронхіоліту, ймовірно, включає пошкодження бронхіолярного епітелію з подальшою надмірною проліферацією грануляційної тканини в процесі відновлення. Це призводить до концентричного звуження (констриктивний бронхіоліт) або облітерації (облітеруючий бронхіоліт) просвіту дихальних шляхів. Гострий, високодозовий інгаляційний вплив низки токсичних агентів на робочому місці – класично оксидів азоту і сірки – пов'язаний із гострим або підгострим облітерувальним бронхіолітом, часто з організованою пневмонією. Більш підступний початок бронхіоліту, пов'язаного з роботою, було детерміновано з впливом діацетилю та інших хімічних речовин, що використовуються під час виробництва штучних ароматизаторів. Працівники, які виро-

бляють мікрохвильовий попкорн, а також працівники, що займаються виробництвом ароматизаторів і хімікатів для ароматизаторів, можуть бути схильні до ризику [12]. У військовослужбовців, дислокованих в Іраку та Афганістані, може розвиватися підгострий бронхіоліт, хоча збудник або збудники не визначені [13]. У суднобудівників скловолонних човнів, які працюють зі стиолом та іншими хімікатами, що використовуються в армованих скловолонном пластиках, може швидко розвиватися облітеруючий бронхіоліт [14]. Діагностика професійного бронхіоліту потребує високого індексу підозрілості, оскільки клінічні дані часто неспецифічні. Пов'язана з роботою картина респіраторних симптомів здебільшого відсутня при підгострій і хронічній формах. Як і при емфіземі, може спостерігатися прискорене зниження ОФВ1, часто з підвищеним залишковим об'ємом легень і нормальною дифузійною здатністю.

### **7.4. Фібробронхоскопія та біопсія легень**

---

---

Для діагностики більшості професійних захворювань легень ретельний збір інформації про професійний та екологічний вплив у поєднанні з неінвазивними клінічними дослідженнями може бути достатнім. Проте іноді клінічно обґрунтованим є проведення фібробронхоскопії з бронхоальвеолярним лаважем (БАЛ) і трансbronхіальною або транс-торакальною біопсією. Це особливо обґрунтовано у випадку гранулематозних захворюваннях легень, коли виявлення лімфоцитарного альвеоліту може бути необхідним для підтвердження діагнозу НП або коли позитивний результат BAL BeLPT необхідний для діагностики СВД. У разі фіброзних інтерстиціальних захворюваннях легень (ФІЗЛ) і в деяких випадках при ймовірному професійному бронхіоліті транс-торакальна біопсія легень може мати важливе значення для підтвердження діагнозу й ухвалення рішення про доцільність системної терапії (системних кортикостероїдів або імуносупресантів). За наявності нових методів лікування ідіопатичного легеневого фіброзу гістологічне підтвердження і диференціація від аналогічних професійних ІЗЛ можуть мати принципове клініко-терапевтичне значення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Blackley DJ, Laney AS, Halldin CN, Cohen RA [2015]. Profusion of opacities in simple coal worker's pneumoconiosis is associated with reduced lung function. *CHEST* 148(5):1293–1299. DOI: 10.1378/chest.15–0118
2. Marin Nola, Dotlić S., Robert L. Cowie MD, Margaret R. Becklake MD, MBBCh, in Murray and Nadel's *Pneumoconioses Textbook of Respiratory Medicine* (Sixth Edition), 2016.
3. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G, Environmental, Occupational Health Assembly ATS [2003]. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167(5):787–797. DOI: 10.1164/rccm.167.5.787
4. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR, Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly [2010]. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 182(5):693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST
5. Rogan JM, Attfield MD, Jacobsen M, Rae S, Walker DD, Walton WH [1973]. Role of dust in the working environment in development of chronic bronchitis in British coal miners. *Br J Ind Med* 30(3): 217–226. DOI: 10.1136/oem.30.3.217
6. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, Vallyathan V, Green FH [2009]. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 180(3):257–264. DOI: 10.1164/rccm.200806-840OC
7. Kreuzer M, Sogl M, Bruske I, Mohner M, Nowak D, Schnelzer M, Walsh L [2013]. Silica dust, radon and death from non-malignant respiratory diseases in German uranium miners. *Occup Environ Med* 70(12):869–875. DOI: 10.1136/oemed-2013–101582
8. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA [1991]. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 143(6):1241–1247. DOI: 10.1164/ajrccm/143.6.1241
9. Hnizdo E, Murray J, Davison A [2000]. Correlation between autopsy findings for chronic obstructive airways disease and in-life disability in South African gold miners. *Int Arch Occup Environ Health* 73(4):235–244. DOI: 10.1007/s004200050423

10. Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytkonen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO [1998]. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 158(2):662–665. DOI: 10.1164/ajrccm.158.2.9710012
11. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, Crawford L, Hnizdo E, Connett J, Lung Health Study G [2007]. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176(10):994–1000. doi: 10.1164/rccm.200605-730OC
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [2007]. Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry – California, 2004–2007. *MMWR* 56(16):389. [mmwrq@cdc.gov](mailto:mmwrq@cdc.gov).
13. King MS, Eisenberg R, Newman JH, Tolle JJ, Harrell FE, Jr., Nian H, Ninan M, Lambright ES, Sheller JR, Johnson JE, Miller RF [2011]. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med* 365 (3):222–230. DOI: 10.1056/NEJMoal101388
14. Cullinan P, McGavin CR, Kreiss K, Nicholson AG, Maher TM, Howell T, Banks J, Newman Taylor AJ, Chen CH, Tsai PJ, Shih TS, Burge PS [2013]. Obliterative bronchiolitis in fibreglass workers: A new occupational disease? *Occup Environ Med* 70 (5):357–359. HHE Report No. 2013-0056-3256

*Впалий духом гине раніше  
терміну...*

Омар Хаям

---

---

## Розділ 8

---

---

# РОЛЬ ДІАГНОСТИЧНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ



Останнім часом розуміння проявів пневмоконіозів розширюється. Так, були визнані зв'язки між новими діями і дифузним інтерстиціальним захворюванням легень. При прогресуючому азбестозі спостерігаються два типи фіброзу, ймовірно, пов'язані з дозою дії, наявністю плеврального фіброзу і статусом хворого. При пневмоконіозі з переважанням ретикулярного типу вузликові затемнення часто спостерігаються на ранній стадії.

Вузловий малюнок є центрилобулярним, хоча деякі в «металевій легені» показують перилімфатичний розподіл, імітуючи саркоїдоз.

Високороздільна комп'ютерна томографія дозволяє більш повно розкрити кореляцію між патологічними змінами та клінічно значущими результатами візуалізації. Клініцист повинен розуміти спектр характерних рис візуалізації, пов'язаних як з відомими впливами пилу, так і з новими характеристиками від впливу пилу.

## **8.1. Від аналогових до цифрових рентгенограм грудної клітини за еталонною рентгенологічною класифікацією**

---

---

Перехід від аналогових до цифрових рентгенограм органів грудної клітини (ОГК) добре розвинений у багатьох країнах, проте все важче отримати аналогові рентгенограми грудної клітини гарної якості. Переваги цифрової рентгенографії включають наявність кількох ідентичних копій зображень та можливість віддаленого зчитування. Потенційні недоліки мають потребу у високоякісних моніторах для перегляду зображень та складність стандартизації алгоритмів отримання та реконструкції зображень. З цих причин Міжнародне бюро праці опублікувало оцифровані версії стандартних рентгенограм для використання при класифікації цифрових рентгенограм пневмоконіозів [1]. Цифрові рентгенограми слід класифікувати на основі паралельного порівняння з цими стандартними зображеннями. NIOSH опублікував докладні специфікації щодо отримання та оброблення цифрових зображень [2]. Крім того, NIOSH надав спеціальне безкоштовне програмне забезпечення (NIOSH B Viewer ©) для полегшення рентгенологічної класифікації та порівняння зображень пацієнта зі стандартним еталонним зображенням.

Безсумнівно, променева візуалізація відіграє вирішальну роль на ранній стадії розпізнавання професійних захворювань легень як за рентгенограмою органів грудної клітини (ОГК), так і за комп'ютерною томограмою високої роздільної здатності (КТВР). Рання діагностика професійних захворювань легень потребує розуміння багатьох закономірностей, які можуть виникати при захворюванні. Класифікація Міжнародної Організації Праці фокусується на невеликих округлих

осередках (гранульоми) і ледь помітними ретикулярними затемненнями неправильної форми (ретикулярний малюнок), оскільки вони найчастіше трапляються при класичних пневмоконіозах. Акцент на цих важливих закономірностях не повинен призводити до того, що променева діагностика ігнорує інші відхилення, потенційно пов'язані з професійними впливами, включаючи аномалії типу матового скла, консолідацію, потовщення стінок дихальних шляхів, емфізему легень та ін. Рентгенолог при оцінці зображень повинен знати про потенційні непрофесійні захворювання з такими патернами та включати їх у диференціальну діагностику радіологічних відхилень (табл. 1)

Таблиця 1

**Променеві патерни, зумовлені професійними бронхолегеневими захворюваннями**

<b>Шаблон</b>	<b>Поширені професійні захворювання чи дії</b>	<b>Диференційна діагностика</b>
Невеликі округлі непрозорості		Саркоїдоз
	Інші пневмоконіози (талькоз, станоз та ін.)	Хронічна мікобактеріальна або грибкава інфекція.
	Хронічна бериліозна хвороба	
Великі непрозорості	Пневмоконіоз вугільників	Саркоїдоз, зляксісне новоутворення (якщо одностороннє)
	Силікоз	Хронічна мікобактеріальна або грибкава інфекція.
	Хронічна берилієва хвороба	
Невеликі нерівномірні затемнення (ретикулярні)	Азбестоз	Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії (неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, звичайна інтерстиціальна пневмонія)
	Пневмоконіоз вугільників	Колагенові судинні захворювання

<b>Шаблон</b>	<b>Поширені професійні захворювання чи дії</b>	<b>Диференційна діагностика</b>
	Силікоз	Захворювання легень, пов'язані з тютюнопалінням
	Хронічний пневмоніт гіперчутливості	
Непрозорість на кшталт «матового скла»	Гіперчутливий пневмоніт	Захворювання легень, пов'язані з тютюнопалінням
	Гостре або підгостре інгаляційне пошкодження легень	Токсичність антибіотиків
	Твердометалевий пневмоконіоз	Легенева кровотеча
	Хронічна берилієва хвороба	Аспірація.
Зміцнення	Гострий або прискорений силікоз	Інфекція
	Гостре або підгостре пошкодження легень	Легенева кровотеча
		Злоякісне новоутворення
		Пневмонія
		Аспірація
Потовщення бронхіальної стінки	Гострий або підгострий токсичний дим	Бронхіт
	Вдихання	Астма
	Професійний бронхіт	
	Професійна астма	
Емфізема	Силікоз	Захворювання легень, пов'язані з тютюнопалінням
	Пневмоконіоз вугільників	Дефіцит альфа-1-антитрипсину
	Гіперчутливий пневмоніт	

## 8.2. Система візуалізації грудної клітини

---

---

Стандартні плівки МОП для описової інтерпретації рентгенологічних проявів дифузного паренхіматозного захворювання легень спочатку були розроблені для епідеміологічних досліджень професійних захворювань легень, але стали використовуватися для клінічної інтерпретації. Керівні принципи МОП (2011) року передбачають використання цифрових зображень та доступні набори стандартних цифрових зображень. Крім поліпшення узгодженості в зчитуванні паренхіматозного захворювання, яке, як відомо, схильна до можливої мінливості інтерпретації в того чи іншого рентгенолога, вони дозволяють клініцисту встановлювати індивідуальний випадок у контексті доступної епідеміологічної інформації для нерегулярних затемнень (ширина <1,5 мм, від 1,5 до 1,5 мм). 3 мм або >3 мм відповідно. Категорія рясності (або концентрація) зчитується за 12-бальною шкалою (0/-, 0/0, 0/1, до 3/2, 3/3 та 3/+) порівняно зі стандартними рентгенограмами. Великі затемнення класифікуються як категорія А (для одного або декількох таких затемнень діаметром > 1 см, але не перевищують загальний діаметр 5 см), категорія В (одне або кілька затемнень діаметром > 5 см, загальна площа яких не перевищує одну верхню частку) та категорія С (>В) передбачає оцінку потовщення плеври по ширині [3,4].

У Сполучених Штатах Америки Національний інститут охорони праці та здоров'я (NIOSH) керує Національною програмою спостереження за здоров'ям працівників вугільної промисловості, яка надає шахтарям можливість проходження періодичного медичного огляду. Програма передбачає контроль якості з точки зору рентгенографічної техніки та процедур оцінки з використанням класифікації МОП та навчання спеціалістів. Це семінари для лікарів, яких можна кваліфікувати як слухачі групи «А» (тобто відвідували семінари) або слухачі групи «В», які пройшли комплексне навчання на основі 120 рентгенограм, оцінених за класифікацією МОП.

Традиційні рентгенограми органів грудної клітини або цифрові зображення є наріжним каменем при контролі пневмоконіозу на робочому місці. також їх протяжність та злиття, а також більш чутливі, ніж традиційна рентгенограма органів грудної клітини. Роль магніт-

но-резонансної томографії в діагностиці пневмоконіозу обмежена, але цей метод використовувався для диференціації плевральних бляшок та мезотеліоми. Сканування при позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) використовувалося для виявлення легеневих новоутворень у хворих з пневмоконіозом, але підвищена метаболічна активність у відділах з прогресуючим масивним фіброзом, у доброякісних легеневих вузликах при пневмоконіозі у вугільних робітників та в лімфовузлах середостіння в пацієнтів з пневмоконіозом, обмежує корисність цього методу. Рентгенографія грудної клітини залишається загальноприйнятим методом спостереження та оцінки через її широку доступність, прийнятну вартість, дозу опромінення, а також стандартизацію її показань і показників.

Головна характерна риса рентгенологічної картини пневмоконіозів – мономорфність. У рентгенологічному аспекті вони характеризуються: фіброзом легеневої тканини, фіброзними змінами плеври та фіброзними змінами коріння легень.

Ступінь вираження коніотичного фіброзу оцінюється: формою та розміром виявлених затінь (1), щільністю на 1 см (2) та протяжністю по зонах легень (3).

При рентгенологічній оцінці пневмоконіозу необхідно скористатися такими класифікаційними критеріями, згідно з «Міжнародною рентгенологічною класифікацією пневмоконіозів (2011 р.) [1].

I. Затемнення діляться на 2 групи: малі та великі.

Малі: округлі (вузликоподібні): чіткі, симетричні, дифузні затемнення, переважно в середніх і верхніх полях:

«р» – до 1,5 мм у діаметрі;

«q» – від 1,5 до 3,0 мм у діаметрі;

«г» – від 3, до 10, мм у діаметрі:

Лінійні – малі, неправильної форми, малюнок дрібносітчастий, пористий і тяжистий переважно в середніх та нижніх ділянках легеневих полів:

– «s» – тонкі, лінійні до 1,5 мм завширшки;

– «t» – середні, лінійні від 1,5 до 3,0 мм завширшки;

– «u» – грубі, важкі неправильні від 3,0 до 10,0 мм завширшки.

Щільність малих затемнень на 1 см<sup>2</sup> легеневого поля диференціюють як:

- 1 – поодинокі маленькі затемнення;
- 2 – нечисленні маленькі затемнення;
- 3 – множинні маленькі затемнення (легенево-бронхіальний малюнок не диференціюють).

Великі затемнення формуються при злитті маленьких округлих затемнень на місці ателектазів і навіть у разі приєднання туберкульозу переважно при вузликових формах [рис. 1].

«А» – дрібні вузли від 1 до 5 см у діаметрі або кілька затемнень, що не перевищують 5 см у діаметрі

«В» – великовузловий процес розміром до 10 см у діаметрі, що не перевищують розмір верхньої частки легень.

«С» – масивний пневмокониоз з розміром затемнення понад 10 см у діаметрі.



Рис. 1. Великий вузловий процес до 10 см у діаметрі верхніх і середніх ділянках обох легень.

II. Великі затемнення: А – окремі (або одиночні) затемнення до 5 см у діаметрі. В – одне або кілька великих затемнень від 5 до 10 см (не перевищує розмір правої верхньої частки). С – одне або кілька великих затемнень 10 см і більше (перевищує розмір правої верхньої частки).

За тією самою класифікацією пневмокониозів ураження плеври оцінюється наступними кількісними характеристиками.

III. Плевральні потовщення: а – ширина до 5 мм; в – ширина від 5 до 10 мм; з – ширина більше 10 мм.

Що стосується рентгенологічної картини коріння легень при пневмоконіозах, то вони ущільнені, розширені, інколи мають вигляд «обрубаних», видно тіні щільних і збільшених лімфатичних вузлів, що, безумовно, потребує диференціації (рис. 2). Патогномонічно – шкарлупоподібне звапнення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів на кшталт «яєчної шкарлупи». Мають місто зміни верхівкової та костальної плеври, плевродіафрагмальні та плевроперикардіальні спайки.



Рис. 2. Оглядова рентгенограма ОГК. Коріння легень ущільнені та розширені. У верхніх ділянках з обох боків субплеврально плевральне нашарування з чіткими контурами.

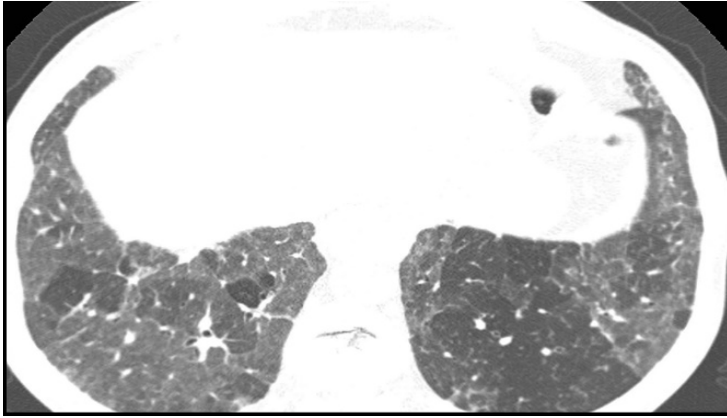
### 8.3. Виявлення раннього пневмоконіозу

---

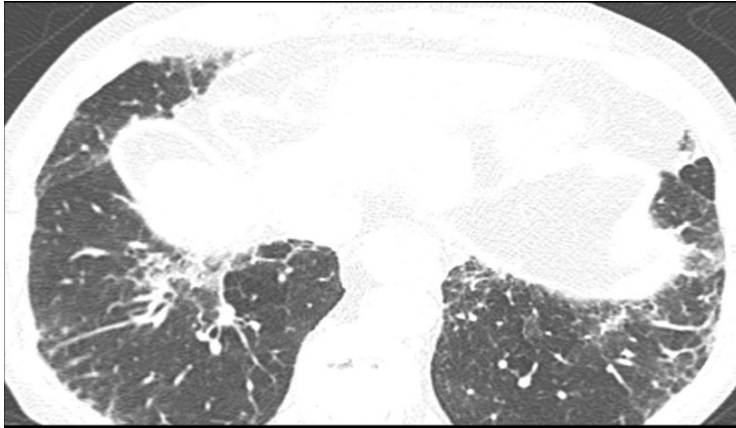
---

КТВР зазвичай більш чутлива, ніж рентгенограми ОГК, виявлення ранніх пилових захворювань усіх типів, особливо в працівників із нормальними чи насиченими рентгенограмами грудної клітини [5,6,7,8]. Було показано, що в пацієнтів, які зазнали впливу азбесту і мають оцінку зміненої рентгенограми ОГК або наявність фіброзу на КТВР найбільш ймовірно (рис. 3,4), що дозволяє виявити пацієнтів

з аномальною фізіологією та даними бронхоальвеолярного лаважа, що вказують на азбестоз, тоді як з нормальною КТВР переважно є нормальна скіалягічна картина і бронхоальвеолярний лаваж [9].



а



б

Рис. 3. Еволюція ГП. (а) Комп'ютерна томографія в пацієнта з підгострим НР показує помітне ослаблення шліфованого скла з мозаїчним ослабленням, емфізему легень. (б) Десять років тому аномалія скла зменшилася, але в пацієнта з'явилася помірна плямиста ретикулярна аномалія з тракційними бронхоектазами, що вказує на фіброз. Мозаїчне згасання зберігається.

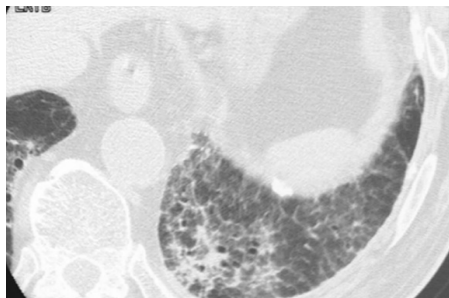


Рис. 4. КТ ОГК при азбестозі. На аксіальних КТ зрізах через нижню частку лівої легені візуалізуються помірні та великі інтерлобарні септальні потовщення з ретикулярним зниженням прозорості, архітектурного спотворення та тракційними бронхоектазами.

І, навпаки, рентгенограми ОГК можуть бути хибнопозитивними, а КТВР може не підтвердити пневмоконіоз, що вказує на можливість хибнопозитивних рентгенограм грудної клітини [10] (рис. 5).

Необхідно також зазначити, що не завжди можна відрізнити великі затемнення від злоякісності. Тому важливо враховувати таке: 1) Велике затемнення при пневмоконіозі майже завжди пов'язане з неоднозначним фоном незначного пневмоконіотичного затемнення з рівнем великої кількості категорії 1/0 або вище. Проте із збільшенням затемнення може здатися, що вони охоплюють дрібні навколишні затемнення. Більш того, із збільшенням емфізематозні зміни в навколишній легені стають все очевиднішими. У результаті велика кількість дрібних затемнень (знижень прозорості), що оточують велике затемнення, може з часом зменшуватися і в окремих випадках повністю зникнути. 2) Велике зниження прозорості при пневмоконіозі здебільшого матиме принаймні одну досить різко визначену межу, тоді як тіні злоякісних новоутворень часто зовсім невизначені. Проте межа тіні не є надійною характеристикою, на якій можна засновувати різницю між доброякісним пневмоконіотичним затемненням та злоякісним новоутворенням. 3) Поздовжня оцінка серійної візуалізації може бути корисною. Великі затемнення пневмоконіозу можуть змінюватися дуже повільно, зазвичай протягом багатьох років. Затемнення, що становлять карциноми, мають тенденцію змінюватися швидше. 4) Якщо великі затемнення є двосторонніми та симетричними, можна припустити, що це швидше ПМФ, ніж злоякісне новоутворення.

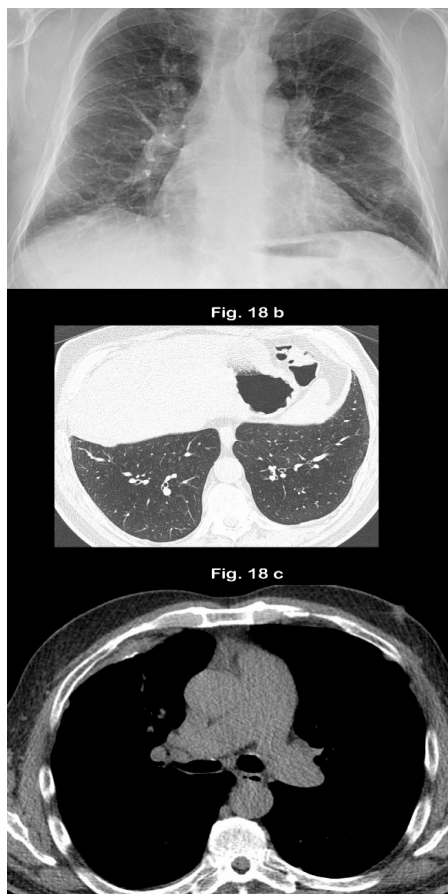


Рис. 5. Азбестоз проявляється однаковими нашаруваннями типу «монетовидної легені» без ознак фіброзу за даними КТ ОГК; (а) рентгенологічно ліворуч плевральні напластування, а також дрібні нерівномірні затемнення; (б) КТ не підтверджує наявність фіброзу; (в) КТ у тих же пацієнтів показує пляшку в передньому правому гемітораксі, невидиму на рентгенограмі ОГК (зверніть увагу на потовщення плеври у лівої основи на рентгенограмі ОГК (біла стрілка); КТ-зображення показує плевральну пляшку (чорні стрілки), на рентгенограмі грудної клітини, тоді як видима плевральна пляшка у лівої основи на рентгенограмі грудної клітини є субплевральним жиром (біла стрілка)). Крім того, було виявлено, що КТВР більш чутлива до виявлення зрослих та конгломератних затемнень порівняно з рентгенограмами [10] (рис. 6).

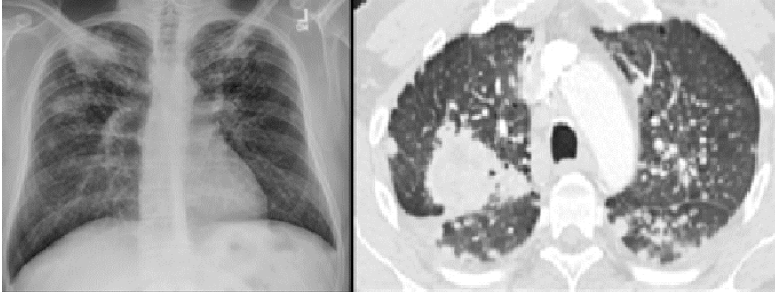


Рис. 6. КТ ОГК: ускладнений пневмоконіоз шахтаря (а) Рентгенограма ОГК показує переважні стрічкові зниження прозорості у верхніх легеневиx частках (q/r) з дещо більшими помутніннями у вигляді «матового скла»; (b) КТ-зображення показує вузлики у верхніх частках, емфіземи та освіту у правій верхній частині, пов'язане з архітектурними спотвореннями, просвітленнями та субплевральними нашаруваннями.

## 8.4. Роль КТВР у діагностиці професійної емфіземи та фіброзу легень і уражень плеври

Рентгенограма грудної клітини залишається важливою для виявлення та характеристики професійних захворювань легень через її відносно низьку вартість, відносно низьку дозу опромінення та широку доступність. Проте рентгенограма ОГК є відносно нечутливою до ранніх інтерстиційних аномалій і неточною для оцінки та характеристики захворювань паренхіми та плеври. З цих причин зростає інтерес до використання КТ у діагностиці професійних захворювань легень, особливо в конкретних контекстах, як зазначено нижче. Оптимальна техніка КТВР для виявлення професійних захворювань легень містить безперервні або несуміжні тонкі зрізи (1,5 мм або менше), отримані під час затримки глибокого вдиху з реконструкцією високої роздільної здатності. Корональні та сагітальні реконструкції з об'ємних знімків часто є корисними, як показано на кількох ілюстраціях у цьому розділі. Зображення лежачи часто допомагають визначити ранній фіброз задніх відділів легень, а зображення видиху допомагають визначити затримку повітря (рис. 1).

КТВР також перевершує рентгенографію грудної клітини у виявленні емфіземи та інших наслідків впливу пилу на дихальні шляхи [11] (рис. 7).

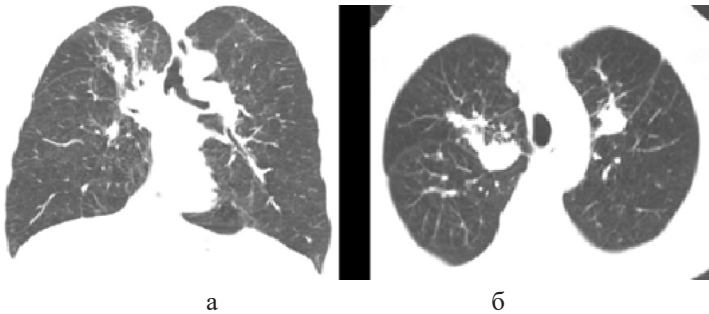


Рис. 7. Фіброз та емфізема, обумовлені силікозом. (а) і (б) Корональні та аксіальні КТ-зображення показують двосторонні конгломерати у верхніх легневих частках з досить великою центрилобулярною емфіземою, незважаючи на мінімальний стаж куріння.

У кількох роботах було показано, що при захворюваннях плеври, пов'язаних з азбестом, КТ більш чутлива і специфічна, ніж рентгенографія грудної клітини [12,13,14,15] (рис. 18). Зокрема, КТ може виявити некальциновані плевральні бляшки на лицьовій стороні та легко відрізнити плевральні бляшки від екстраплеврального жиру, що часто є причиною гіпердіагностики захворювань плеври за рентгенограмою ОГК [16] (рис. 8, 9).

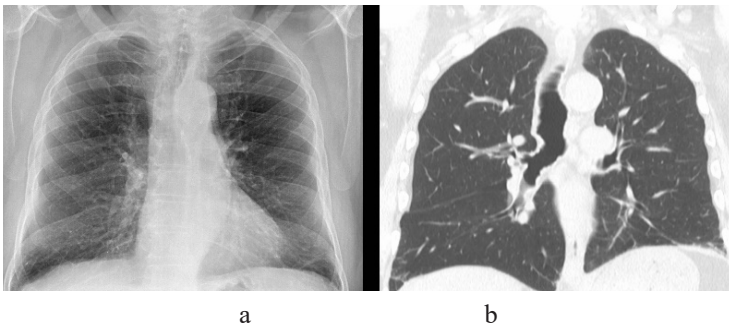


Рис. 8. Екстраплевральний жир. (а) Рентгенограма грудної клітини показує потовщення м'якої тріщини з відносно низьким ослабленням, що простягається симетрично хвилеподібно вздовж грудної стінки з двох боків. (б) Зображення корональної КТ підтверджує ослаблення жиру.



Рис. 9. Асиметричний позаплевральний жир, що імітує плевральну бляшку. (а) Рентгенографія ОГК показує локальну щільність м'яких тканин уздовж прабчної стінки грудної клітини (стрілки), що вказує на наявність плевральних бляшок (б) Корональна КТ показує, що це являє собою позаплевральний жир.

Крім того, КТ має значення для виявлення пацієнтів з округлим ателектазом, пов'язаним з дифузним потовщенням плеври, яке часто характеризує рестриктивну патофізіологію, і потрібно диференціювати зі злоякісним новоутворенням [17,18,19,20] (рис. 10).

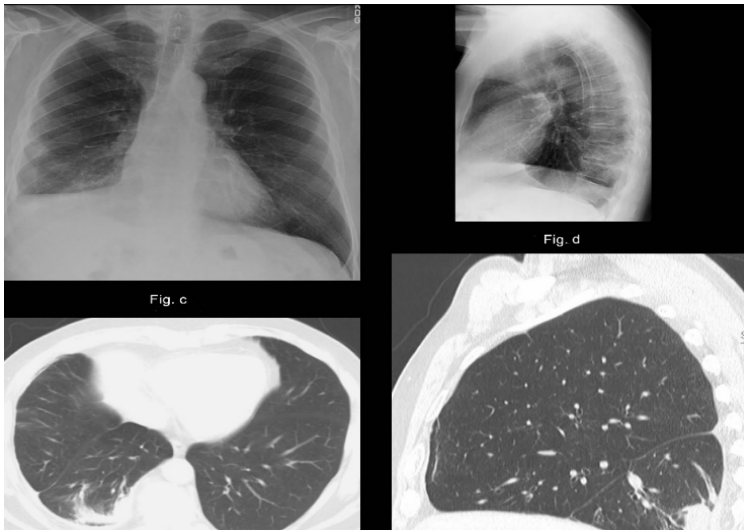


Рис. 10. Округлий ателектаз. (а) Рентгенограма ОГК показує дифузне потовщення плеври справа з притупленням реберно-діафрагмальної борозни. У присередньому правому нижньому півтораку є підвищена

щільність. (b) Бічна рентгенограма грудної клітини показує фокусну щільність, що перекриває нижній грудний відділ хребта. (c) Аксиальне КТ-зображення показує вогнищеву масоподібну щільність, що прилягає до ділянки потовщення плеври в правій нижній частці з викривленням бронхів і судин у латеральний аспект утворення та втратою об'єму нижньої частки, що видно із заднього розташування великої тріщини. (d) Сагітальна реконструкція підтверджує тісний зв'язок утворення з плевральним потовщенням і знову показує втрату об'єму правої нижньої частки з викривленням судин і бронхів.

При рентгенологічному дослідженні розрізняють три форми пневмоконіозів: інтерстиціальну, вузлову та вузлову (або конгломеративну), у розвитку яких спостерігається певна стадійність. При I стадії інтерстиціального пневмоконіозу відзначається: деформація легеневого малюнка у вигляді дифузної сітківки, що займає нижні та середні пояси легеневих полів; тіні коренів помірно розширені; часто на цьому тлі видно одиничні тіні дрібних вузликів діаметром 1–2 мм.; прозорість легеневих полів трохи знижується за рахунок периваскулярних і перибронхіальних розростань сполучної тканини (рис. 11).

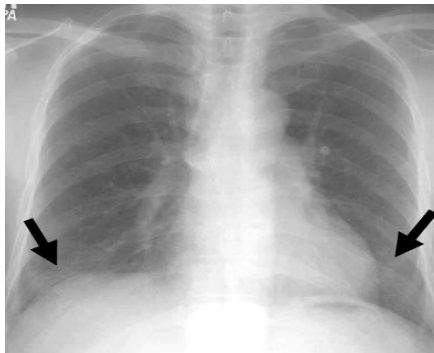


Рис. 11. Оглядова рентгенограма ОГК. Інтерстиціальний пневмоконіоз I стадії: видно дрібні сітчасті затемнення (стрілки).

II стадія інтерстиціального пневмоконіозу характеризується (рис. 12): деформація легеневого малюнка за сітчастим типом видно на всій протяжності легеневих полів, включаючи верхні пояси; кількість вузликів та їх розміри дещо збільшуються; коріння легень розширено, не структурне, ущільнене; емфізематозність нижніх відділів легень наростає.

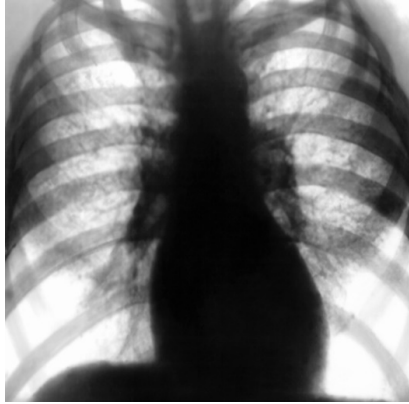


Рис. 12. Оглядова рентгенограма ОГК. Друга стадія інтерстиціального пневмоконіозу: деформація легеневого малюнка, слабо виражені вузлики, емфізема.

При III стадії інтерстиціального пневмоконіозу з'являються неправильні форми затемнення, зумовлені цирозом окремих ділянок легень; вони чергуються з ділянками просвітлень, що відбивають наявність емфізематозних булл; коріння продовжує розширюватися, і на тлі яких на томограмах видно збільшені лімфатичні вузли: по краях окремих вузлів – ділянки звапніння (рис. 13).

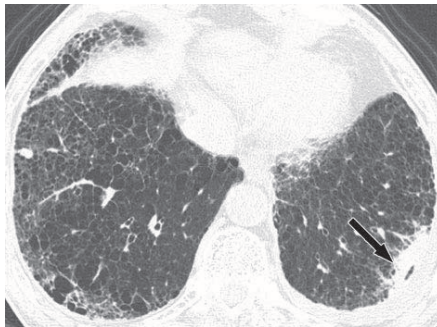


Рис. 13. КТ ОГК. Інтерстиціальний пневмоконіоз III стадії: субплевральні напластування (стрілка), сітчасті затемнення у вигляді бджолиних стільників.

На першій стадії вузликового пневмоконіозу на тлі посиленого легеневого малюнка виявляється безліч вузликових утворень діаметром

1–3 мм, більшість яких концентрується в прикореневих відділах легень. а форма вузликів округла, контури чіткі; тіні коренів легень помірно розширені, важкі (рис. 14).

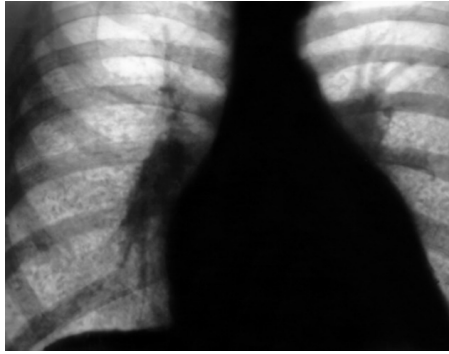


Рис. 14. Оглядова рентгенограма ОГК. Вузликівий пневмокониоз I стадії: двосторонні вузликові утворення, ущільнене та розширене коріння.

На II стадії вузликового пневмокониозу на тлі комірчастого малюнка виявляється велика кількість вузликових утворень, що покривають усе легеневе поле, але найчастіше розташованих у середніх і нижніх поясах; діаметр вузликів може досягати 5 і навіть 10 мм; у ділянках найбільш густої концентрації вузликів легеневий малюнок перекритий їхніми тінями; видно лише окремі уривки лінійних тіней. У зв'язку з цим і коріння легень виглядають ніби обрубаними; у базальних відділах легень відзначається бульозна емфізема (рис. 15).



Рис. 15 КТ ОГК. Вузликівий пневмокониоз. Видно множинні дрібні вузлики (стрілки).

При III стадії вузликового пневмоконіозу вузлики зливаються між собою, утворюючи великі вузли або конгломерати; між вузлами можна виявити кавернозні порожнини, ділянки цирозу; у базальних відділах легень – бульозна емфізема; лімфатичні вузли коренів легень та середостіння помітно збільшені, у їхній товщі є вкраплення солей кальцію (рис. 16).

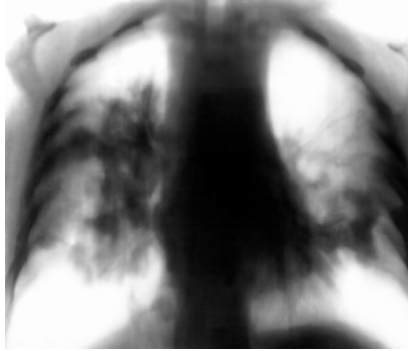


Рис. 16. Рентгенограма ОГК. III стадія вузликового пневмоконіозу: великі двосторонні вузли (цироз), емфізема легень на кшталт «зникаючої легені», лімфаденопатія середостіння.

Атипові форми пневмоконіозів, зокрема однобічне ураження, трапляються рідкісні форми і лише справа на початковому етапі.

При деяких металоконоіозах (сидерозі, станіозі, баритозі та ін) вузликові тіні настільки інтенсивні, що ця ознака набуває диференційно-діагностичного значення (рис. 17).



Рис. 17. Металоконоіоз на рентгенограмі ОГК: видно найдрібніші вузликові тіні високої інтенсивності в обох легеневих полях.

При інтерстиціальних пневмоконіозах, що спостерігаються в осіб, що працюють з органічним пилом, а також з пилом, що не містить вільного двоокису кремнію, віднесення дифузного пневмосклерозу до професійного захворювання можливе лише після ретельного вивчення анамнезу.

Диференціальний діагноз необхідно проводити із захворюваннями, при яких спостерігається дисеміноване ураження легень: дисемінованим туберкульозом, ідіопатичним легеневим фіброзом, карциноматозом паренхіми легень та ін.

Отже, рентгенограма ОГК залишається важливою для виявлення та характеристики професійних захворювань легень через її відносно низьку вартість, низьку дозу опромінення та широку доступність. Проте рентгенограма ОГК низько чутлива до ранньої інтерстиціальної аномалії та неточна для оцінки та характеристики паренхіматозних та плевральних порушень. У зв'язку з цим зростає інтерес до використання КТ у діагностиці професійних захворювань легень, особливо в певних контекстах, як описано вище. Оптимальна техніка КТВР для виявлення професійних захворювань легень включає суміжні або несуміжні тонкі зрізи (1,5 мм або менше), отримані під час зупиненого глибокого вдиху, з реконструкцією високої роздільної здатності. Коронарні (фронтальний зріз) та сагітальні реконструкції з об'ємних придбань часто бувають необхідні, як показано на кількох ілюстраціях у цьому розділі. Зображення в положенні лежачи на животі також часто корисні для виявлення раннього фіброзу в задніх сегментах і частках легень, а зображення на видиху оптимальні для виявлення повітряних пасток.

## ЛІТЕРАТУРА

1. International Labour Office (ILO) [2011]. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses: ILO standard digital images (ILO 2011-D) in DICOM format. United Nations, International Labour Office, URL: [http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS\\_168337/lang-en/index.htm](http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_168337/lang-en/index.htm)
2. NIOSH [2011]. Coal mine dust exposures and associated health outcomes—a review of information published since 1995. Cincinnati, OH: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2011–172. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-172/>

3. Hering KG [1992]. [Evaluation and classification of CT findings in work-related lung and pleural changes in accordance with the ILO pneumoconiosis classification]. In German. *Rontgenpraxis* 45(9):304–308. <https://doi.org/10.1007/s00117-004-1027-7> PMID: 1440067
4. Hering KG, Tuengerthal S, Kraus T [2004]. [Standardized CT/HRCT-classification of the German federal republic for work and environmental related thoracic diseases]. In German. *Radiologe* 44(5):500–511. DOI: 10.1007/s00117-004-1027-7
5. Bergin C et al. Computerised tomography in the qualitative assessment of emphysema *Journal of Thoracic Imaging* (1986) DOI: 10.1097/00005382-198603000-00010
6. Akira M, Higashihara T, Yokoyama K, Yamamoto S, Kita N, Morimoto S, Ikezoe J, Kozuka T [1989]. Radiographic type p pneumoconiosis: High-resolution CT. *Radiology* 171(1):117–123. DOI: 10.1148/radiology.171.1.2928514
7. Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Taskinen K, Tossavainen A, Vehmas T [2001]. High-resolution computed tomography classification of lung fibrosis for patients with asbestos-related disease. *Scand J Work Environ Health* 27(2):106–112. DOI: 10.5271/sjweh.596
8. Staples CA, Gamsu G, Ray CS, Webb WR [1989]. High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 139(6):1502–1508. DOI: 10.1164/ajrccm/139.6.1502
9. Harkin TJ, McGuinness G, Goldring R, Cohen H, Parker JE, Crane M, Naidich DP, Rom WN [1996]. Differentiation of the ILO boundary chest roentgenograph (0/1 to 1/0) in asbestosis by high-resolution computed tomography scan, alveolitis, and respiratory impairment. *J Occup Environ Med* 38(1):46–52. DOI: 10.1097/00043764-199601000-00016
10. Remy-Jardin M, Degreaf JM, Beuscart R, Voisin C, Remy J [1990]. Coal worker's pneumoconiosis: CT assessment in exposed workers and correlation with radiographic findings. *Radiology* 177(2):363–371. DOI: 10.1148/radiology.177.2.2217770
11. Kinsella M, Muller N, Vedal S, Staples C, Abboud RT, Chan-Yeung M [1990]. Emphysema in silicosis. A comparison of smokers with nonsmokers using pulmonary function testing and computed tomography. *Am Rev Respir Dis* 141(6):1497–1500. DOI: 10.1164/ajrccm/141.6.1497
12. Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergent G, De Vuyst P [1998]. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: Three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 11(5):1021–1027. DOI: 10.1183/09031936.98.11051021

13. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS [1988a]. High-resolution CT of benign asbestos-related diseases: Clinical and radiographic correlation. *Am J Roentgenol* 151(5): 883–891. DOI: 10.2214/ajr.151.5.883
14. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM [1988b]. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: Detection with high-resolution CT. *Radiology* 166(3): 729–734. DOI: 10.1148/radiology.166.3.3340770
15. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD, National Lung Screening Trial Research Team [2011]. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5):395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
16. Ameille J, Brochard P, Brechot JM, Pascano T, Cherin A, Raix A, Fredy M, Bignon J [1993]. Pleural thickening: A comparison of oblique chest radiographs and high-resolution computed tomography in subjects exposed to low levels of asbestos pollution. *Int Arch Occup Environ Health* 64(8):545–548. DOI: 10.1007/BF00517698
17. Lynch DA, Gamsu G, Ray CS, Aberle DR [1988]. Asbestos-related focal lung masses: Manifestations on conventional and high-resolution CT scans. *Radiology* 169(3):603–607. DOI: 10.1148/radiology.169.3.3186982
18. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE, Jr. [1992]. Hypersensitivity pneumonitis: Sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *Am J Roentgenol* 159(3):469–472. DOI: 10.2214/ajr.159.3.1503007
19. McHugh K, Blaquiere RM [1989]. CT features of rounded atelectasis. *Am J Roentgenol* 153(2):257–260. DOI: 10.2214/ajr.153.2.257
20. Hillerdal G [1989]. Rounded atelectasis. Clinical experience with 74 patients. *Chest*, 95(4):836–841. DOI: 10.1378/chest.95.4.836



*Кінцева плата за професійні захворювання – людське життя. Ці захворювання ведуть до зuboжіння працівників та їхніх сімей і можуть порушувати життя цілої спільноти, яка втрачає виробників. Одночасно падає продуктивність підприємств та зростає фінансове навантаження на державу, пов'язану з оплатою медичних послуг. Там, де соціальний захист слабкий або взагалі відсутній, багато працівників та їхні сім'ї позбавлені необхідної турботи та підтримки.*

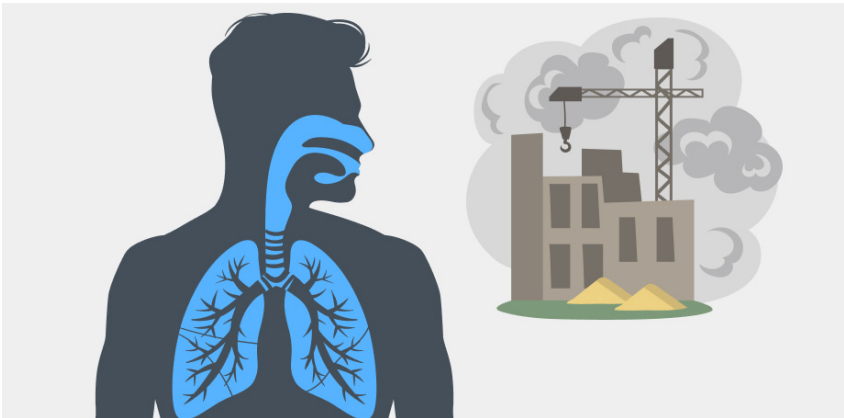
Гай Райдер  
(Генеральний директор МОТ,  
2012 р.)

---

## Розділ 9

---

# МОРФОЛОГІЧНА ТА КЛІНІКО-ПРОМЕНЕВА ОСНОВА ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ



Декілька факторів, зокрема характеристика пилу, який вдихає людина, фіброгенність або інертність; розмір і щільність пилу, тривалість та інтенсивність впливу; латентний період або час, що минув з першого впливу; індивідуальна сприйнятливість; засоби індивідуального захисту; вік; та тютюнопаління (пачка-рік), пов'язане з проявом пневмоконіозу. Вплив того чи іншого пилу загалом відбувається у професійних умовах, але також повідомлялося про вплив навколишнього середовища, тобто про азбестові навколишні умови в деяких сільських районах. Класичні та поширені форми пневмоконіозу містять азбестоз, силікоз та пневмоконіоз вугільників, які виникають унаслідок вдихання азбесту, кремнезему та вугільного пилу. Вони являють собою фіброгенний або колагеновий бік пневмоконіозів, які зазвичай прогресують до масивного фіброзу, навіть після припинення впливу пилу, тоді як інший мінеральний пил і силікати обумовлюють нефіброгенні або неколагенові форми, які здебільшого залишаються непоміченими або спричиняють легке захворювання (рис. 1).

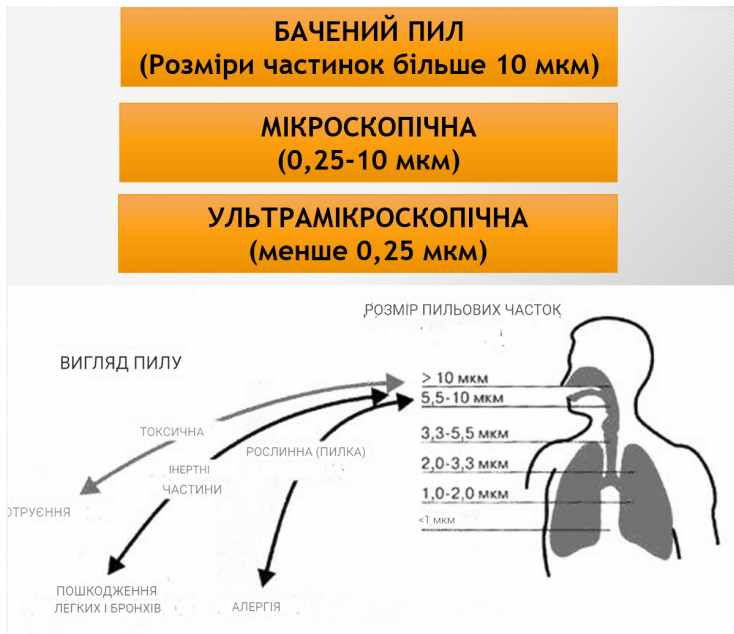


Рис. 1. Фізико-біологічні характеристики промислового пилу залежно від дисперсного складу

Промисловий пил має сукупність властивостей, що визначають поведінку його в повітрі та біологічну дію на організм.

З різних властивостей такого пилу найбільше гігієнічне значення мають мінералогічний і хімічний склад, структурна будова, адсорбційні властивості поверхні порошин, їх дисперсність, розчинність, форма частинок, електрична зараженість і вибухонебезпечність. Знання фізико-хімічних характеристик необхідне для гігієнічної оцінки конкретних видів промислового пилу, прогнозування ступеня його фіброгенності, обґрунтування проведення профілактичних заходів.

## 9.1. Історичний екскурс

---

---

Arnold Peter Meiklejohn у 1949 р. описує коротку історичну перспективу професійним захворюванням [1,2]. Ст. Nemery (2007) [3], Chris Barber and David Fishwick (2016) [4] дають основу для тих, хто не знається на темі. В. Nemery описує традиційні пневмоконіози та фокусується на діагностиці професійних причин паренхіматозних захворювань та на важливих моментах для лікарів, таких як збір професійного анамнезу. С. Barber and D. Fishwick описує найбільш поширені типи, але також називає інші пневмоконіози, спричинені нефіброгенним пилом. А Scott Laney and David N Weissman (2012) [5] представили оновлену та більш повну інформацію про респіраторні захворювання, обумовлені впливом вугільного пилу, а загалом дослідження про неорганічний пил та класичні пневмоконіози, спричинені цим пилом. V. Karkhanis and J. Joshi (2013) [6] дають докладну інформацію про всі типи пневмоконіозу, про пневмоконіоз інертного пилу, тобто сидероз, станоз та баритоз, а також про неускладнені, тобто алюмініоз, талькоз та бериліоз, та ускладнені. А. Cowie et al 2010 р. [7,8] розглядають цю тему з точки зору гірничодобувної промисловості, але набагато ширше, аналізуючи проблеми та захворювання, пов'язані з гірничодобувною промисловістю. Автори також всебічно оцінюють пневмоконіоз та інші захворювання, пов'язані з мінеральним пилом. Marc van Sprundel (1990) звертає увагу на високі і також зростаючі тенденції пневмоконіозу в країнах, що розвиваються [9]. Ethan Moitra та ін.(2015) [10] обговорюють професійні та екологічні захворювання, приділяючи особливу увагу пневмоконіозу з глобального погляду, а Paul Cullinan et al. (2017)

[11] привертають увагу до глобального тягаря професійних захворювань легень, зокрема пневмоконіоз, і дає рекомендації щодо зниження цього тягаря (Occupational lung diseases: old and novel exposures to effective preventive strategies).

1556 року Агрікола (Agricola G.), німецький лікар і металург у роботі «Про гірничу справу та металургію» описав важкі професійні захворювання гірників. Пізніше вийшла книга лікаря та хіміка епохи Відродження Парацельса (Parazelsus T.) «Про гірські сухоти та інші гірські хвороби», в якій дано клінічну картину захворювання гірників, що супроводжувалося лихоманкою, задишкою, кашлем, схудненням. Парацельс (1493-1544) звернув увагу на нетривалість життя гірників унаслідок важких умов праці та частих захворювань. Ранню смерть Парацельса багато істориків пов'язують із його роботою на гірничо-металургійних підприємствах у Тіролі (Австрія).

Термін «силікоз», запропонований італійським анатомом Вісконті (Visconti) 1870 року, застосовується і до цього часу на позначення своєрідного, здебільшого вузликowego, фіброзу легень, що розвивається внаслідок вдихання пилу кремнезему – вільного двоокису кремнію (SiO<sub>2</sub>) [12].

Термін «пневмоконіоз» увів 1866 р. F. A. Zenker (від грецького *pneumon* – легке, *conia* – пил). Цей термін визначає всі численні види пилових фіброзів легень [13].

У 1874 році Пруст (B. Prust) змінив цей термін на «пневмоконіоз», щоб позначити «запилену легеню». Пневмоконіоз є загальним терміном і належить до тканинних реакцій на пил, що вдихається і накопичується в легенях. По суті, термін містить унікальну назву, отриману від дії пилу, що передбачає, наприклад, азбестоз через вплив азбестового пилу з волокнами або силікозом через вплив кристалічного кремнезему і т. ін. Міжнародна організація праці (МОП) визначає пневмоконіоз як «накопичення пилу в легенях та як реакція тканин на її наявність». У цьому визначенні під пилом розуміють «аерозоль, що складається з твердих неживих частинок» (Енциклопедія з охорони праці та техніки безпеки. Женева, Швейцарія: МОП, 1998). Іноді додавали слово «непухлинний», щоб уникнути неправильного тлумачення. Деякі хронічні професійні захворювання, пов'язані з пилом, такі як бронхіальна астма, ХОЗЛ, бісиноз, бериліоз та гіперчутливий пневмоніт, за рамками цього визначення, оскільки накопичення пилу не є обов'язковим для їхнього

розвитку. Це визначення не містить слова «захворювання», оскільки воно може призвести до певної міри погіршення здоров'я, що може бути не так з усіма пневмоконіозами, тобто тими, що викликані нефіброгенним пилом, і менш схильні до розвитку фіброгенної реакції. Пил, що викликає пневмоконіоз, має спектр, в якому фіброгенний пил з одного боку, а нефіброгенний або інертний, – з іншого.

З патологічної точки зору пневмоконіоз можна розділити на колагеновий та неколагеновий [14,15]. При колагеновому пневмоконіозі альвеолярна архітектура змінюється або руйнується, маючи помірний або максимальний ступінь колагенової стромальної реакції та постійне рубцювання легень. Колагеновий пневмоконіоз може виникнути через фіброгенний пил, такий як силікоз і азбестоз, через вплив або змінену реакцію тканин на нефіброгенний пил, такий як вугільний пил, який вважається відносно менш фіброгенним, ніж кремній і азбест. У відповідь на повторний вплив одного нефіброгенного пилу, такий як вугільний пил, неколагеновий пневмоконіоз на початку (простий пневмоконіоз вугільних робітників, або CWP) може з часом перейти в колагеновий (ускладнений CWP). Крім того, змішаний вплив пилу стає більш поширеним, ніж вплив одного конкретного промислового пилу, що може призвести до співіснування неколагенових і колагенових форм одночасно.

Вплив «пилу» в основному відбувається у професійних умовах, але також малося на увазі вплив навколишнього середовища, тобто про азбестоз навколишнього середовища в деяких сільських районах. Класичні та поширені форми пневмоконіозу охоплюють азбестоз, силікоз та пневмоконіоз вугільників, які спричиняються вдиханням азбесту, кремнезему та вугільного пилу, відповідно [16].

У 1930 р. в Йоганнесбурзі відбулася Перша міжнародна конференція з силікозу, на якій ухвалили його класифікацію. Цим силікозом було визнано у всьому світі як нозологічна форма. Конференція започаткувала розвиток рентгенологічного періоду в діагностиці пилових захворювань легень. Провідна роль рентгенологічних змін у розпізнаванні та класифікації пневмоконіозів зберігається і до цього часу [17].

У ХХІ ст. соціальний та медичний тягар професійних захворювань посідає досить вагоме місце. У структурі професійних захворювань пневмоконіози на другому місці після хімічних уражень. На пневмо-

коніоз хворіють від 26.6 до 50% робітників різних пиленебезпечних спеціальностей.

Розвиток пневмоконіозу залежить від тривалості експозиції пилу. Так, якщо стаж роботи: менше 20 років – 3%, від 20 до 30 років – 12%, понад 30 років – 17% [18,19].

За даними МОП/ВООЗ, 1,9–2,3 мільйона летальних випадків на рік зумовлено шкідливими умовами виробництва, 1,6 мільйонів летальних випадків – це хвороби, що виникли в несприятливих робочих умовах, щорічно виявляється 217 мільйонів нових випадків професійних захворювань.

Кожні 15 секунд унаслідок нещасного випадку чи захворювання, пов'язаного з трудовою діяльністю, вмирає один робітник.

Кожні 15 секунд жертвами нещасних випадків на виробництві стає 151 робітник (Trudcontrol.ru Источник: ilo.org.).

Пневмоконіоз є провідною причиною смерті від захворювань легень у шахтарів: смертність у 2.5 рази перевищує смертність від ССЗ [20].

В Україні за 2022 рік до робочих органів виконавчої дирекції фонду надійшло та зареєстровано 2482 повідомлення про хронічні професійні захворювання (отруєння), що майже на 15% менше, ніж у 2021-му році. Щодо найбільшої кількості професійних захворювань, то варто назвати видобувну промисловість та розробку кар'єрів (86,7% від загальної кількості професійних захворювань по Україні). На першому місці вже згадуване ПрАТ «ДТЕК Павлоградвугілля» (733 особи). Загалом на Дніпровську область припадає 39,2% осіб, які отримали профзахворювання. Разом із шахтарями Львівської (21,5%) та Донецької областей (18,5) це становить 79,2% від загальної кількості постраждалих від профзахворювань [20].

Насамперед причинами є недосконалість технологічного процесу (30,7%), невикористання засобів індивідуального захисту (13%) та недосконалість механізмів та робочого інструменту (10,5%). У структурі професійних захворювань на першому місці хвороби органів дихання (41,6%), на другому – захворювання опорно-рухового апарату (радикулопатія, остеохондроз, артрит, артроз) – 28%, на третьому – хвороби слуху (24,4%).

Як відомо, професійні захворювання характеризуються порушенням роботи різних органів та систем, спровоковані шкідливими умовами праці [21]. Проте травми на виробництві через нещасний випадок

не вважаються професійним захворюванням. Водночас профзахворюваннями вважають функціональний розлад організму, отриманий через взаємодію зі шкідливими факторами або речовинами під час трудової діяльності. Сюди ж належать різні ускладнення хронічних захворювань працівника, спричинені умовами виробництва. Таким чином, сформувався окремий розділ медицини, який вивчає діагнози, методи лікування та способи організації профілактики професійних захворювань та називається професійною патологією (профпатологією). Ця галузь досліджує механізми виникнення та картину захворювань, які були обумовлені наявністю шкідливих чи небезпечних умов праці.

Відповідно до положенням про розслідування та облік професійних захворювань встановлено два види професійних захворювань: гостре професійне захворювання та хронічне професійне захворювання.

Гостре професійне захворювання (отруєння) – захворювання, що здебільшого є наслідком одноразового (протягом не більше одного робочого дня, однієї робочої зміни) впливу на працівника шкідливого виробничого фактора (факторів), що спричинило тимчасову або стійку втрату професійної працездатності.

Хронічне професійне захворювання (отруєння) – захворювання, що є наслідком тривалого на працівника шкідливого виробничого чинника (факторів), що спричинило тимчасову чи стійку втрату професійної працездатності.

Без усякого сумніву, форми професійних захворювань зумовлені етіологічним (причинним) фактором (наприклад, вібраційна хвороба – фактор вібрації). У зв'язку з цим діагноз повинен встановлюватися лише відповідно до затвердженого списку професійних захворювань.

## **9.2. Затверджений список професійних захворювань та класифікація причин**

---

---

Основними причинами, що обумовлюють профзахворювання, є:

- негативні біологічні умови праці;
- систематичні перепади атмосферного тиску;
- систематична втома від виконання службових обов'язків;
- взаємодія з хімічними речовинами;

- наявність вугільного, кремнієвого пилу чи інших мікроскопічних речовин у результаті обробки матеріалів;
- несприятливі метеорологічні умови;
- погана екологічна обстановка;
- високий рівень шуму з виробництва;
- Підвищена вологість повітря.

Класифікація профзахворювання згідно з її причиною:

- переохолодження або перегрів, спричинений погодними чи виробничими умовами;
- інтоксикація отруйними речовинами;
- судомна хвороба, спричинена погодними умовами;
- гіпертонічний криз, декомпресія, гіпоксія через перепади тиску повітря;
- інфекційні, грибкові та бактеріальні захворювання, спричинені біологічними факторами;
- хвороби органів дихання через систематичний контакт з підвищеним вмістом органічного пилу на виробництві;
- алергія та бронхіальна астма, спровокована контактом з алергенами (їдкі гази, розчинники, інші хімічні речовини);
- хвороби венозної системи та тромбофлебіти через роботу в положенні стоячи;
- порушення слуху внаслідок підвищеним рівнем шуму;
- катаракта, спровокована променистою енергією;
- шкірні захворювання при взаємодії з агресивними речовинами та систематичному механічному пошкодженні;
- захворювання опорно-рухової системи, спричинені надмірною напругою певних груп м'язів при однакових рухах тіла [22].

До того ж практично будь-яка професія має свій перелік захворювань, обумовлених умовами праці (хвороби водіїв, офісних співробітників, працівників сфери послуг, шахтарів, учителів, балерин тощо). Таким чином, патологічні порушення, обумовлені умовами професійної діяльності, багато в чому залежать від організації технологічного процесу. Чим вищий рівень оснащення робочих місць та загальних умов роботи, тим менша статистика профзахворювань. Завдання адміністрації – забезпечити співробітників безпечними та якісними умовами для виконання професійних обов'язків.

Що стосується професійних захворювань легень, то до них належать захворювання, які сформовані через речовини, з якими відбувається контакт на робочому місці. Кожен із них по-своєму впливає на паренхіму легень і призводить до появи різних морфологічних та клініко-променевих патернів [23].

І, дійсно, патологія паренхіми легень є стандартом, на основі якого історично ґрунтувалося рентгенологічне розпізнавання пневмоконіотичних поразок. Звідси випливає, що знання морфології сприяє розумінню рентгенологічних та КТ даних у патологічній та клінічній перспективі, що може покращити діагностичну проникливість та підвищити достовірність інтерпретації променевих зображень. Спектр пневмоконіозів охоплює безліч шкідливих мінералів, що вдихаються в різних професійних умовах, а закономірності ремоделювання легень різняться залежно від вдихуваного агента (або агентів), інтенсивності та тривалості впливу, а також пом'якшення внутрішніх або зовнішніх факторів, що впливають на реакцію тканин та/або видалення пилу з легень. Однак незалежно від провокуючого мінералу відомі певні основні поразки, які характеризують різні форми захворювання та мають подібний вигляд на рентгенограмі та КТ ОГК [24]. Більшість випадків пневмоконіозу, виявлених радіологічно, охоплюються трьома класичними захворюваннями: силікозом, плевролегеневою хворобою, пов'язаною з азбестом та пневмоконіозом працівників вугільної промисловості (CWP – coal workers' pneumoconiosis). Отже, розуміння патології цих трьох об'єктів є основою для променевої інтерпретації пневмоконіозів у зв'язку зі стереотипними реакціями легень на пошкодження, актуальним для оцінки радіологічних змін при менш частих типах впливу мінерального пилу.

Дія пилу на організм у патофізіологічному аспекті полягає як фіброгенна (пневмоконіози), дратівлива (хронічний фарингіт, хронічний пиловий бронхіт), кацерогенна або токсична (професійні пухлини легень та плеври) та алергенна (професійна бронхіальна).

Дія пилу на організм у патофізіологічному аспекті полягає як фіброгенна (пневмоконіози), дратівлива (хронічний фарингіт, хронічний пиловий бронхіт), кацерогенна або токсична (професійні пухлини легень та плеври) та алергенна (професійна бронхіальна астма та гіперчутливий пневмоніт).

### 9.3. Основні групи пневмоконіозів

Як уже зазначалося, факторами, що визначають розвиток пневмоконіозу, є склад, тривала експозиція і високі концентрації вдихуваного пилу неорганічного (мінерального) або органічного походження [16].

Залежно від хімічного складу пилу розрізняють такі групи професійних захворювань легень:

силікоз – пневмоконіоз, що розвивається при впливі пилу, що містить діоксид кремнію ( $\text{SiO}_2$ );

силікатози – група пневмоконіозів, що розвиваються на тлі вдихання силікатів – сполук кремнієвої кислоти з металами (азбестоз, каліноз, талькоз, нефеліноз та ін.);

металоконіози – пневмоконіози, зумовлені впливом металевого пилу (алюмінію – алюміній; барію – бариноз; берилію – бериліоз; заліза – сидероз та ін.);

карбоконіози – пневмоконіози, що розвиваються при тривалому вдиханні вуглецевмісного пилу (антракоз, сажевий пневмоконіоз, графітоз);

пневмоконіози – пов'язані з впливом змішаного пилу (сидеросилікоз, антракосилікоз, пневмоконіоз газорізачів та електрозварювальників);

пневмоконіози – розвиваються при тривалому вдиханні пилу органічного походження (льону, бавовни, вовни, цукрової тростини тощо) [25]. Група пневмоконіозів на пшином здебільшого нагадує алергічний альвеоліт або бронхіальну астму; при цьому розвиток дифузного пневмофіброзу відзначається не завжди. Тому захворювання, обумовлені впливом органічного пилу, лише умовно відносять до групи пневмоконіозів.

Вітчизняні класифікації пневмоконіозів, на відміну від міжнародних, відображали не лише рентгенологічні ознаки хвороби, а й особливості клінічної картини, ступеня компенсації процесу. За першою класифікацією, розробленою в 1925 р. І. М. Кавалеровим, виділено такі клінічні варіанти пневмоконіозів: бронхітичний, емфізематозний, плевритичний, інтерстиціальний і кардіогенний. Сьогодні діє класифікація пневмоконіозів, яка була затверджена 1976 року. У ній виділено два розділи: види пневмоконіозів за етіологічною ознакою (види пилу) і клініко-рентгенологічна характеристика пневмоконіозів.

Залежно від виду пилу пневмоконіози групуються за такими типами:

1. Пневмоконіози, що розвиваються під впливом фіброгенного пилу (з вмістом вільного діоксиду кремнію більше 10% або понад 10% асбесту), – силікоз, антракосилікоз, силікосидероз, силікосилікатоз. При високофіброгенному пилу ГДК 1–2 мг/м<sup>3</sup>, при помірнофіброгенному – ГДК 4–6 мг/м<sup>3</sup> та при слабофіброгенному – ГДК 8–10 мг/м<sup>3</sup>. Ці пневмоконіози найбільш поширені серед піскоструминників, обрубників, прохідників, землеробів, стернярів, вогнетривників, серед робітників з виробництва керамічних матеріалів. Хронічні захворювання легень схильні до прогресування фіброзного процесу та ускладнення туберкульозної інфекції.

2. Пневмоконіози, що розвиваються під впливом слабофіброгенного пилу (з вмістом вільного діоксиду кремнію менше 10% або не містить його) – силікатози (азбестоз, талькоз, каоліноз, олівіноз, нефеліноз, пневмоконіоз під впливом цементного пилу), карбоконій пневмоконіоз та ін.), пневмоконіоз шліфувальників та наждачників, металококоніози або пневмоконіози від рентгеноконтрастних видів пилу (сидероз, зокрема від аерозолу при електрозварюванні або газорізанні залізних виробів, баритоз, станіоз, манганоконіоз та ін.). Названі захворювання легень характеризуються помірно вираженим пневмофіброзом, доброякісним і повільно прогресуючим перебігом, що нерідко ускладнено неспецифічною інфекцією, хронічним бронхітом, що визначає тяжкість захворювання.

3. Пневмоконіози, що розвиваються під впливом аерозолів токсикоалергічної дії (пил, що містить метали-алергени, компоненти пластмас та інших полімерних матеріалів, органічний пил та ін.) – бериліоз, алюмініоз, «легень фермера» та інші гіперчутливі пневмоніти. На початкових стадіях захворювання характеризуються клінічною картиною хронічного бронхіоліту, альвеоліту прогресуючого перебігу з результатом фіброз. Концентрація пилу немає вирішального значення в розвитку цієї групи пневмоконіозів. Захворювання виникає при незначному, але тривалому та постійному контакті з алергеном [26].

Високотоксичний пил (SiO<sub>2</sub>) спричиняє швидку загибель коніофагів та евакуюється з легень позаклітинно по внутрішньотканинних лімфатичних шляхах, уражаючи паренхіми легень. Своєю чергою слаботоксичний пил видаляється шляхом мукоциліарного кліренсу та веде до розвитку пилового бронхіту.

## 9.4. Патогенез пневмоконіозу

---

---

Високе забруднення повітря, що вдихається, у поєднанні з низькоєфективним мукоциліарним кліренсом сприяє проникненню й осіданню частинок в альвеолах. Унаслідок такого процесу частинки самостійно проникають у легеневу інтерстиціальну тканину або поглинаються альвеолярними імунними клітинами (макрофагами). Поглинені макрофагами частинки потрапляють у везикулу (фагосому). Усередині клітини лізосоми зливаються із фагосомою, вивільняючи свої гідролітичні ферменти. Макрофагами виділяються цитокіни, які стимулюють запалення, і накопичуються в інтерстиції легень навколо бронхіол та альвеол.

Глибина проникнення пилу в повітряні шляхи та інтенсивність його елімінації залежать від величини (дисперсності) аерозольних частинок. Найбільш активною фракцією є високодисперсні частинки розміром 1–2 мкм. Вони проникають глибоко та переважно осідають на стінках термінальних бронхіол, респіраторних ходів та альвеол. Частинки більшого розміру затримуються та видаляються мукоциліарним апаратом бронхів; дрібніші фракції елімінуються з повітрям, що видихається, або лімфатичними шляхами.

Фіброзні зміни в легеневій тканині при пневмоконіозах можуть мати вузликовий, інтерстиціальний та вузловий характер. Вузликовий фіброз характеризується появою дрібних склеротичних вузликів, що містять навантажені пилом макрофаги та пучки сполучної тканини. За відсутності фіброзних вузликів або їхній невеликій кількості діагностується інтерстиціальна форма пневмоконіозу, яка супроводжується потовщенням перегородок альвеолярних, периваскулярним і перибронхіальним фіброзом. Злиття окремих вузликів може давати початок великим вузлам, які займають значну частину тканини легені, аж до цілої частки (рис. 2).

Фіброзному процесу в легенях супроводжує дрібноосередкова або поширена емфізема, що іноді набуває бульозного характеру. Паралельно зі змінами в легеневій тканині при пневмоконіозах розвиваються патологічні процеси у слизовій оболонці бронхів на кшталт ендобронхіту та бронхіоліту.

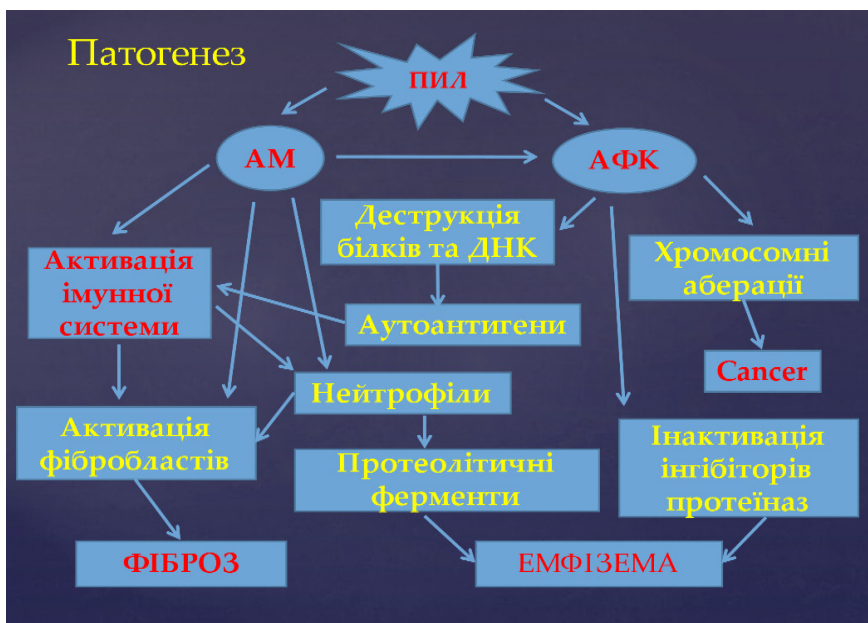


Рис. 2. Патогенез пневмоконіозів

У розвитку пневмоконіозу проходять період запально-дистрофічних та продуктивно-склеротичних змін. Більшість пневмоконіозів здебільшого рентгенологічно виявляються лише в другому періоді [27].

При пневмоконіозах у легенях паренхімі формуються вузликові, вузлові або інтерстиціальні зміни. При вузликового різновиду фіброзу з'являються склеротичні дрібні вузлики, які містять макрофаговий пил та ділянки сполучного епітелію. При злитті кількох вузликів формуються великі вузли, які займають значну площу легені. За наявності фіброзних утворень у незначній кількості або відсутності пучків діагностується інтерстиціальний пневмоконіоз, який характеризується посиленням та деформацією легеневого малюнка, тобто у вигляді нерівномірно витончених або груботяжистих лінійних, сітчастих або пористих затемнень. Цей вид пневмоконіозу спостерігається переважно при дії слабофіброгенного пилу з невеликим вмістом вільного двоокису кремнію (рис. 3). Такі скіалогічні зміни пов'язані з потовщенням альвеол, розвитком перібронхіального та периваскулярного бронхіту.



Рис. 3. Друга рентгенологічна стадія пневмоконіозу: посилення, деформація легеневого малюнка, дрібні вузлики

Фіброзним змін у легенях передують дрібновогнищева або поширена легенева емфізема з бульозним характером. Паралельно виникають патологічні явища у бронхах (бронхіоліт, ендобронхіт).

У процесі формування пневмоконіоз проходять запальний дистрофічний період з продуктивними склеротичними трансформаціями. За даними променевої діагностики, патологія виявляється переважно в другій фазі захворювання. У запущеній стадії хронічного професійного захворювання можливий летальний кінець [28].

Гістологія пневмоконіозу має 4 стадії:

1. Стадія альвеолярного ліпопротеїнозу.
2. Стадія серозно-десквамативного альвеоліту з формуванням катарального ендобронхіту.
3. Стадія коніотичного лімфангіту з можливим формуванням гранулематозного запалення.
4. Стадія коніотичного пневмосклерозу з прогресуванням склерозуючого ендобронхіту.

Факторами ризику розвитку пневмоконіозів є: концентрація пилу та тривалість контакту (стаж роботи) (1); характер, геометричні розміри частинок та аеродинамічні властивості пилу (2); спадкова схильність (виявлено відмінності вHLAсистемі та гени, асоційовані з розвитком

пневмоконіозів: фосфоглюкомутаза, остеопонтин, комплемент 3F та ін.) (3); расова приналежність (у чорношкірих розвивається у 2–7 разів частіше, ніж у білошкірих) (4); куріння (змінює механізм фагоцитозу) (5) та попередні респіраторні захворювання (6).

Міжнародна організація праці (ILO) 2000 року переглянула попередні варіанти класифікацій пневмоконіозів та склала новий, що базується на кодуванні рентгенологічних ознак захворювання. Метою створення міжнародної класифікації є стандартизація методів рентгенодіагностики пневмоконіозів [29].

Схема рентгенологічної класифікації пневмоконіозу порівняно зі стандартними рентгенограмами прийняла також Міжнародна організація праці (МОП) та широко використовується. Малі затемнення (до 1 см у діаметрі) оцінюються за їхньою великою кількістю, де 1, 2 і 3 вказують на зростаючі числа. А за їхньою величиною, збільшуючись через p, q і r, якщо заокруглені, і s, t і u, якщо неправильні. Затемнення типу p описуються як пунктуальні та досягають 1,5 мм у діаметрі; більші ураження – до 3 мм у діаметрі (тип Q) описуються як мікронодулярні або міліарні. Ті утворення, які перевищують 3 мм і до 1 см в діаметрі (тип R), описуються як кулясті. Нерівномірне затемнення не можуть бути точно виміряні, тому s, t і u вказують на дрібну, середню та велику відповідно. Великі затемнення (більше 1 см в діаметрі) класифікуються за їхньою сумарною величиною, збільшуючи через непрозорість A від 1 до 5 см в діаметрі [30]. Також B – одне або кілька затемнень, сумарна площа яких не перевищує еквівалента однієї третини площі поля правої легені (коли вони перегруповуються в уяві або вимірюються прозорою лінійкою). I, нарешті, C – одне або кілька затемнень, сукупна площа яких перевищує одну третину площі верхнього поля правої легені (при аналогічному перегруповуванні). У «кутників» (CWP) невеликі затемнення (до 1 см в діаметрі) відповідають простому пневмоконіозу вугляра, а великі затемнення (більше 1 см в діаметрі) – ускладненому пневмоконіозу вугляра, відомому як прогресуючий фіброзний фенотип [31].

Відсутність на рентгенограмі ознак пневмоконіозу позначають нулем (0). Якщо є сумніви стосовно змін легеневого рисунка у вигляді невеликого підсилення його, то при описі рентгенограми ставлять «0–1», що, по суті, означає підозру на наявність пневмоконіозу. Для

уточнення діагнозу необхідні допоміжні дослідження: збільшені бокові знімки, томограми, а також повторні рентгенологічні дослідження через 6–12 місяців.

## **9.5. Пневмоконіоз: клінічний перебіг, стадії, диференційний діагноз та ускладнення**

---

---

За характером перебігу виділяють кілька форм пневмоконіозу:

Швидкопрогресуюча. Патологія розвивається через кілька років після початку контакту із промисловим пилом.

Повільнопрогресуюча. Захворювання виникає через 10–15 років після початку шкідливої роботи.

Пізня. Хвороба виникає за деякий час після припинення шкідливої виробничої діяльності.

Регресуюча. Ця форма діагностується при металоконіозі, коли припиняється виведення рентгеноконтрастних пилових частинок.

Клінічні стадії пневмоконіозу:

перша – характеризується появою задишки, нападами сухого кашлю з відділенням мізерного мокротиння; вираженням больового синдрому під час руху в ділянці грудної клітини та під лопатками;

друга – болі набувають постійного характеру, наростає слабкість і підвищується температура 37–37,9 градусів; спостерігається посилене потовиділення, поступово наростає задишка та знижується вага;

третья – постійні напади кашлю, у стані спокою з'являється задишка та недостатність дихання; спостерігається синюшність губ, змінюються форми пальців та нігтьових пластин; на цій стадії формується легеневе серце та збільшується тиск в артеріях легень, розвиваються бронхіальні норичі; додатково діагностуються системні захворювання (склеродермія та ревматоїдний артрит).

Для клінічної картини інтерстиційної форми характерно те, що клінічні прояви розвиваються раніше і більш виражені, ніж при вузловий формі. Задишка прогресує з розвитком інтерстиціального фіброзу; кашель з мокротою, в якому виявляють азбестові тільця; можливий

сильний біль у грудній клітці (плевральні); ФЗД має переважно рестриктивні порушення; за даними рентгенограми ОГУ, посилення та деформація легеневого малюнка завдяки інтерстиціального компонента, а лімфоаденопатія виявляється рідше.

Вузлова форма утворюється тільки під впливом кварцового пилу. Фіброзний процес триває за типом формування великих конгломератів. Має місце іррегулярна та бульозна емфізема, деформація бронхіального дерева, що призводить до розвитку гіповентиляції та ателектазів.

Вузликоса форма має три стадії. У III стадії задишка відчувається при невеликих фізичних навантаженнях ( $mMRS=4$ ); кашель постійний сухий, нападоподібний. Мають місце – ціаноз, «пальці Гіпократа», сухі хрипи, ослаблене дихання, акцент II тону над легеневою артерією та розвивається хронічне легеневе серце. За даними ФЗД, значні та різкі рестриктивні та обструктивні порушення. На рентгенограмі ОГК відмічаються злиття силікотичних вузликів, формування вузлів і конгломератів, звапнення лімфатичних вузлів та бульозна емфізема легень (рис. 4).

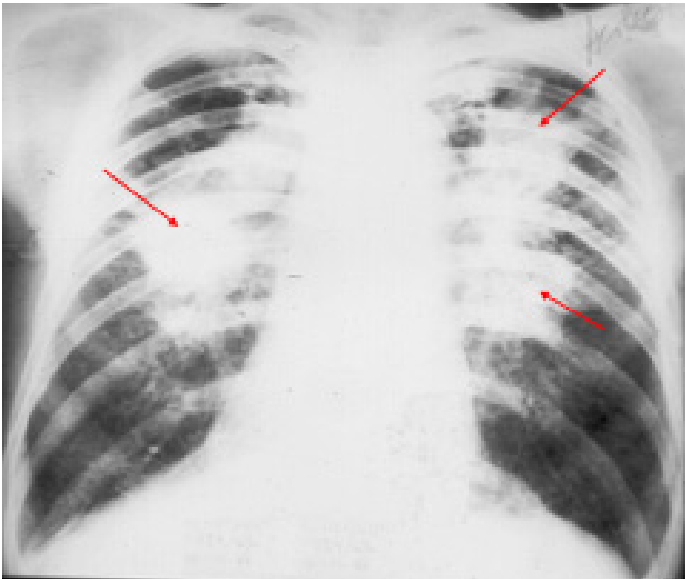


Рис. 4. III рентгенологічна стадія пневмоконіозу: масивні затемнення у вигляді вузлів

Пневмоконіози, особливо при несвоєчасній діагностиці та лікуванні, можуть бути ускладнені: пневмонією (1), спонтанним пневмотораксом (2), бронхіальною астмою (3), декомпенсацією хронічного *cor pulmonale* (4), потовщенням плеври (5), дифузним інтерсти ХОЗЛ (7), туберкульозом (8), бронхокарциномою (9), ревматоїдним артритом (10), бульозною та іншою емфіземою легень (11). припинення контакту зі шкідливим пилом.

Диференціальна діагностика при пневмоконіозі необхідна з такими захворюваннями: саркоїдозом, системною склеродермією, дисемінованою формою бронхіолоальвеолярного раку, спонтанним пневмотораксом, хронічним бронхітом, пневмомікозом, дисемінованим карбоніозом, ідіопатичним легеневим фіброзом,

При діагностиці пневмоконіозів важливий облік професійного маршруту пацієнта і наявність контактів з виробничим пилом.

Для постановки діагнозу «пневмоконіоз» використовують такі діагностичні методи: аускультацию, рентгенографію та КТ ОГК, спірографію та бодіплетизмографію, дослідження мокротиння, газоаналітичне дослідження, МРТ, плетизмографію. У запущених стадіях необхідно застосовувати пункцію лімфовузлів кореня легені, а також бронхоскопію з обов'язковою трансbronхіальною або трансторакальною біопсією тканин. Комплекс досліджень функції зовнішнього дихання (спірометрія, пікфлоуметрія, плетизмографія, пневмотахографія, газоаналітичне дослідження) дає змогу розмежувати рестриктивні та обструктивні порушення.

Мікроскопічне дослідження мокротиння при пневмоконіозі виявляє її слизовий або слизово-гнійний характер, домішки пилу та макрофагів, навантажених частинками пилу. У важких для діагностики випадках вдаються до бронхоскопії з трансbronхіальною біопсією легеневої тканини, пункції лімфовузлів кореня легені.

При прогресуванні пневмоконіозу збільшується площа поразки, розміри та кількість тіней, виявляються ділянки масивного фіброзу, компенсаторна емфізема, потовщення та деформація плеври тощо.

Оцінка кровотоку та вентиляції в різних ділянках легеневої тканини проводиться за допомогою зональної реопульмонографії та сцинтиграфії легень.

**ЖИТЕПАТЫПА**

1. Meiklejohn, A. 1949. Pneumoconiosis. *Postgraduate Medical Journal* 25.290: 599–610. DOI: 10.1136/pgmj.25.290.599
2. «Obituary: A. P. Meiklejohn, M. A., D. M., B. Sc., M. R. C. P». *British Medical Journal*. 1 (5242): 1834–1835. 24 June 1961. ISSN 0007–1447. PMC 1954421
3. Nemery, B. 2007. Occupational lung disorders of the parenchyma: Important points for clinicians. *Breathe* 4.1: 33–36.
4. Barber, C., and D. Fishwick. 2016. Pneumoconiosis. *Medicine* 44.6: 355–358. DOI: 10.1016/j.mpmed.2016.03.001
5. Laney, A. S., and D. N. Weissman. 2012. The classic pneumoconioses: New epidemiological and laboratory observations. *Clinics in Chest Medicine* 33.4: 745–758. DOI: 10.1016/j.ccm.2012.08.005
6. Karkhanis, V. S., and J. M. Joshi. 2013. Pneumoconioses. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences* 55.1: 25–34. PMID: 23798087
7. Cowie, R. L. 2010. Mining. In *Occupational and environmental lung diseases*. Edited by S. M. Tarlo, P. Cullinan, and B. Nemery, 177–189. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/9780470710425.ch13
8. Cowie, R. L., J. Murray, and M. R. Becklake. 2010. Pneumoconioses and other mineral dust-related diseases. In *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Edited by R. J. Mason, V. C. Broaddus, and T. R. Martin, 1554–1586. Philadelphia: Saunders Elsevier. DOI: 10.1016/B978-1-4160-4710-0.00065-1
9. Van Sprundel, M. P. 1990. Pneumoconioses: The situation in developing countries. *Experimental Lung Research* 16.1: 5–13. DOI: 10.3109/01902149009064695
10. Moitra, S., R. Puri, D. Paul, and Y. C. Huang. 2015. Global perspectives of emerging occupational and environmental lung diseases. *Current Opinion in Pulmona*
11. Cullinan, P., X. Munoz, H. Suojalehto, et al. 2017. Occupational lung diseases: From old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respiratory Medicine* 5.5: 445–455. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30424-6
12. Silicosis and Silicate Diseases Committee. Diseases associated with exposure to silica and non fibrous silicate materials // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1988. – 112. – P. 673720. OSTI ID: 7138498
13. 13 Zenker F A. *Handbuch der speciale Pathologie und Therapie*, FC Vogel; 1877, c. 1.
14. Fujimura, Naoki (March 2000). «Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis». *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 6 (2): 140–144. doi:10.1097/00063198-200003000-00010. ISSN 1070–5287. PMID 10741774.

15. Chong, Semin; Lee, Kyung Soo; Chung, Myung Jin; Han, Joungho; Kwon, O Jung; Kim, Tae Sung (2006-01-01). «Pneumoconiosis: Comparison of Imaging and Pathologic Findings». *RadioGraphics*. 26 (1): 59–77. doi:10.1148/rg.261055070. ISSN 0271–5333. PMID 16418244.
16. Костюк Інна Федорівна, Капустник Валерій Андрійович. Професійні хвороби. Допущено Міністерством охорони здоров'я України як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації. – 2-е, перероблене і доповнене. – Київ : «Здоров'я», 2003. – С. 45–52. – 2 000 прим. – ISBN 5-311-02754-1.
17. Пневмоконіоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика [Текст]: [монографія] / Ю. І. Кундієв, А. В. Басанець ; Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа «Ін-т медицини праці Нац. акад. мед. наук України». – К. : Авіцена, 2012. – 191 с. : рис., табл. – Бібліогр. в кінці розд. – 300 прим. – ISBN 978-966-2144-48-2
18. Seaton A. Silicosis // Ed. by Morgan W. K., Seaton A. *Occupational Lung Diseases*. – 3rd ed. – London: WB Saunders, 1995. – P. 222267. ISBN 92 4 153023 5 (Класифікація NLM: QV 633) ISSN 1020–6167
19. Qi, Xian-Mei; Luo, Ya; Song, Mei-Yue; Liu, Ying; Shu, Ting; Liu, Ying; Pang, Jun-Ling; Wang, Jing; Wang, Chen (2021-04-13). «Pneumoconiosis: current status and future prospects». *Chinese Medical Journal*. 134 (8): 898–907. doi:10.1097/CM9.0000000000001461. ISSN 2542–5641. PMC 8078400. PMID 33879753.
20. Зуєвська Н. В. «Мала гірнича енциклопедія» – внесок в українську гірничу освіту, науку, термінологію // Н. В. Зуєвська / Матеріали VI міжнародна науково-технічної конференції «Енергетика. Екологія. Людина». Секція «Перспективи розвитку гірничої справи та підземного будівництва». Зб. наук. праць. Вып. 5. Київ : Підприємство УВОІ «Допомога УСІ». – 2014. – С. 137–139. ISBN 966-7804-14-3
21. Донецький науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань, Пневмоконіоз. Ністагм. Стан внутрішніх органів, нервової, суглобово-м'язової систем, шкіри та жіночої статеві сфери. Праці та матеріали Вып. 3. Під. ред. Чехлатого Ф. Х. 1936.
22. Басанець О. В. Про класифікацію пневмоконіозів: нова редакція міжнародної класифікації праці 2000 року // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 1215.
23. Parkes W. R. Pneumoconiosis asociated with coal and other carbonaceous materials / Ed. by Parkers W. R. // *Occupational Lung Disorders*. – 3rd ed. – L.: Butterworths, 1994. – P. 366368.

24. Guidelines for the use of the ILO international classification of the radiographs of pneumoconioses. – Revised edition 2000. – Geneva: Intern. Lab. Office. – P. 43. ISBN: 978-92-2-124541-4
25. «Pneumoconioses | NIOSH | CDC». www.cdc.gov. 2022-03-21. Retrieved 2022-04-01.
26. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G, Environmental, Occupational Health Assembly ATS [2003]. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167(5):787–797. DOI: 10.1164/rccm.812011ST
27. Brichet, Anne; Tonnel, André Bernard; Brambilla, Elizabeth; Devouassoux, Gilles; Rémy-Jardin, Martine; Copin, Marie-Christine; Wallaert, Benoit; Groupe d’Etude en Pathologie Interstitielle (GEPI) de la Société de Pathologie Thoracique du Nord (October 2002). «Chronic interstitial pneumonia with honeycombing in coal workers». *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*. 19 (3): 211–219. ISSN 1124–0490. PMID 12405491.
28. Vallyathan V, Brower PS, Green FHY, et al. Radiographic and pathologic correlation of coal workers’ pneumoconiosis. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1996;154:741–748. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810614. DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810614
29. Bergin CJ, Muller NL, Vedal S, Chan-Yeung M [1986]. CT in silicosis: Correlation with plain films and pulmonary function tests. *Am J Roentgenol* 146(3):477–483. DOI: 10.2214/ajr.146.3.477
30. Akira M, Higashihara T, Yokoyama K, Yamamoto S, Kita N, Morimoto S, Ikezoe J, Kozuka T [1989]. Radiographic type p pneumoconiosis: High-resolution CT. *Radiology* 171(1):117–123. DOI: 10.1148/radiology.171.1.2928514
31. Arakawa, Hiroaki; Honma, Koichi (April 2011). «Honeycomb Lung: History and Current Concepts». *American Journal of Roentgenology*. 196 (4): 773–782. doi:10.2214/AJR.10.4873. ISSN 0361-803X. PMID 21427324.

*Все, що ми чуємо –  
це думка, а не факт,  
Все, що ми бачимо –  
це думка, а не істина.*

Марк Аврелій

---

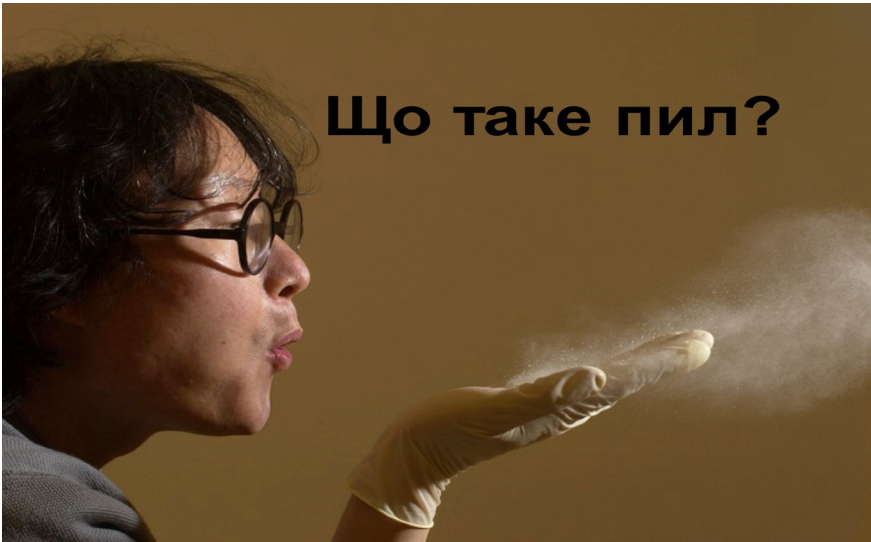
---

## Розділ 10

---

---

# ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПНЕВМОКОНІОЗІВ



Пневмокониоз – це будь-яке захворювання легень, що виникає внаслідок вдихання органічного або неорганічного пилу та волокон. Іншими словами, пневмокониоз – група гетерогенних інтерстиціальних захворювань легень, обумовлених вдиханням мінерального пилу, що призводить до патологічної дисфункції легень, часто необоротної. Основними патологічними характеристиками захворювання є хронічне

запалення легень та фіброз. Пацієнти здебільшого стикаються з політантами на робочому місці, і тому ця набута патологія розглядається як професійне захворювання. Найбільш часто трапляються типи фіброзного пневмоконіозу – азбестоз, силікоз, легені шахтарів, а також бериліоз і талькоз. Профілактика ґрунтується на контролі впливу на робочому місці та на правилах управління охороною здоров'я [1,2].

Історія хвороби пацієнта переважно відображає тривалий вплив шкідливих поллютантів, оскільки викликане пилом інтерстиціальне захворювання легень є латентним. Тривалість роботи корелює із ризиком виникнення пневмоконіозу.

Отже, пневмоконіоз починається із запальної реакції на чужорідні частинки, які вдихнув пацієнт. Пил, що вдихається, активує макрофаги, лімфоцити та епітеліальні клітини. Потім ці клітини виділяють інтерлейкін-1 бета, ФНП-альфа, матриксні металопротеїнази та трансформувальний фактор росту-бета, а фібробласти стимулюються до реплікації, росту та оточення пилу, утворюючи вузлики. Ці вузлики призводять до масивного фіброзу, як це спостерігається при деяких неспецифічних захворюваннях легень, силікозі, у робітників вугільної промисловості та інших [3].

Вдихуваний пил, який осідає в дихальних шляхах, здатен видалятися протягом дня чи двох за допомогою циліарного транспорту. І тільки пил, що досягає альвеол, може спричинити пневмоконіоз, проте більша його частина також видаляється, але швидкість очищення тут набагато повільніша: багато шахтарів продовжують відхаркувати шахтний пил роками після виходу на пенсію. Альвеолярне очищення значною мірою здійснюється макрофагами, здебільшого через дихальні шляхи в глотку, але також через лімфатичні судини в регіональні лімфатичні вузли. Дихальні та інтерстиціальні шляхи з'єднуються на рівні бронхіол [4], де деякі завантажені пилом макрофаги залишають інтерстицій і виділяються в зовнішнє середовище [5]. Цей процес, імовірно, є шляхом, використовуваним циркулюючими макрофагами, які очищають інші частини тіла від ендогенних або екзогенних твердих частинок через легені [6]. Довгі волокна азбесту становлять особливу проблему для очищення макрофагами. Деякі мінерали, зокрема хризотил-азбест, піддаються повільному фізико-хімічному розчиненню в легенях.

Таким чином, тільки невелика частина пилу, який вдихається, досягає інтерстицій, що є необхідним кроком для утворення пневмоконіозу. 21) [7, 8, 9]. Частина цього пилу протягом кількох годин переноситься до лімфатичних вузлів воріт легень [10]. Ця транслокація настільки швидка, що вважається, що в ній не беруть участі фагоцити, хоча інтерстиціальні макрофаги, безперечно, важливі для продовження транспортування пилу до вузлів. Надтонкі частки пилу особливо схильні переноситися через альвеолярний епітелій [11]. Цілісність альвеолярного епітелію дуже важлива для транслокації пилу з повітряних просторів інтерстицій. Набагато більше пилу потрапляє до інтерстицій, якщо епітелій пошкоджено [12, 13].

За складом мінеральний пил різниться, і найбільшу частину становлять оксиди кремнію та алюмінію (алюмосилікати). У глинистих ґрунтах більше алюмінієвих сполук, а піщані – майже чисті крем'яністі субстрати. Велике значення мають домішки. Так, під час видобутку мідних руд значну частину піднятого технікою аерозоллю становлять сульфіді або більш складні сполуки міді.

Захворювання, спричинені органічним пилом, не належать до пневмоконіозів, принаймні в судно-медичній практиці, тому що наявність пилу є недостатньою для вказівки на пневмоконіоз. Під час розгляду компенсацій вважають, що дія мінерального пилу має змінити структуру легень та спричинити інвалідність.

Наголошуємо й ще раз повторюємо, що Британська консультативна рада з виробничих травм визначила пневмоконіоз як «постійну зміну структури легень, спричинену вдиханням мінерального пилу і тканинною реакцією легень на його присутність, за винятком бронхіту та емфіземи» [14]. W.R. Parkes рекомендує також виключити з визначення рак і астму, спричинені мінеральним пилом, і така точка зору варта уваги [15].

Безсумнівно, пневмоконіози характеризуються хронічним дифузним запальним процесом у легенях із розвитком рубцевої тканини, тобто пневмофіброзом. Початкові стадії пневмоконіозу не виявляються під час рентгенографічного обстеження, можуть бути виявлені під час розтину за умови, безумовно, шкідливого стажу не менше 1 року [16,17]. Ця патологія трапляється в робітників гірничорудної, вугільної, машинобудівної та деяких інших галузей промисловості.

## 10.1. Осідання промислового пилу в легенях

---

---

Промисловий пил – це утворені під час виробничого процесу найдрібніші частинки твердої речовини, які, потрапляючи в повітря, перебувають у ньому у зваженому стані протягом більш-менш тривалого часу та можуть бути органічного, неорганічного і змішаного походження. Органічний пил може бути рослинним (борошняним, деревним, бавовняним, тютюновим тощо); тваринним – (вовняним, хутряним, волосяним тощо) та полімерним (пластмасовим, гумовим тощо); неорганічним пилом є аерозолі переважно фіброгенної дії: мінеральний пил (кварцовий, силікатний тощо) та металевий (залізний, алюмінієвий та ін.).

Щоб досягти легень, частинки пилу мають бути дуже маленькими (1–5 мкм, мікрон). Щільність і форма частинок також впливають на аеродинамічні властивості пилу. Фактори господаря, такі як характеристики повітряного потоку, особливості розгалуження дихальних шляхів і захворювання дихальних шляхів, мають значення при осадженні пилу. Визнано три механізми осадження:

1. Інерційне зіткнення: коли повітряні потоки змінюють напрямок або швидкість, інерція захоплених частинок змушує їх зберігати вихідний напрямок на відстані, що залежить від їхньої густини, та квадрата їхнього діаметра.

2. Седиментація (гравітаційне осідання): під дією сили тяжіння частинки осідають зі швидкістю, пропорційною до їхньої густини та квадрату діаметра.

3. Дифузія: дуже маленькі частинки в повітрі набувають хаотичного руху внаслідок бомбардування молекулами навколишнього газу.

Частинки пилу, що вдихаються, можуть осідати в альвеолах, якщо вони мають діаметр у межах 1–5 мкм, мають приблизно сферичну форму і за щільністю наближаються до щільності води. Більші або щільніші частинки вдаряються або осідають на стінках провідних дихальних шляхів і швидко видаляються під дією в'язкого епітелію. Частинки меншого розміру можуть досягати альвеол, але не осідають так легко, і тому багато з них видихаються. Дуже дрібні частинки осідають на стінках альвеол шляхом дифузії, але оскільки вони такі малі, загальна

кількість пилу, що осідає таким шляхом, незначна порівняно з тією, що осідає шляхом седиментації. Прямі вимірювання показують, що більша частина легеневого пилу (96%) має діаметр частинок менше 2,5 мкм [18,19].

Волокнисті частинки пилу поводяться інакше. Волокна завдовжки понад 100 мкм можуть досягати альвеол, якщо вони дуже тонкі та залишаються орієнтованими за потоками повітря. Проникнення волокна обернено пропорційне довжині шляху і кількості біфуркацій. У людей високого росту із довшими дихальними шляхами спостерігається менше відкладення, ніж у людей невисокого зросту, у яких завжди альвеолярне відкладення більше за того ж рівня впливу.

У праву легеню потрапляє трохи більше пилу, ніж у ліву, у зв'язку з тим, що правий головний бронх ближчий до трахеї, ширший та коротший за лівий, і функціонально становить 55% вдихуваного повітря [20,21,22].

## **10.2. Накопичення і виведення пилу з легень**

---

---

Пил, що осідає в дихальних шляхах, видаляється протягом одного-двох днів під дією в'язкого (миготливого) епітелію. Лише пил, який досягає альвеол, може спричинити пневмоконіоз, і більша частина його також видаляється, але швидкість виведення тут набагато повільніша. Наприклад, багато шахтарів продовжують відкашлювати шахтний пил через роки після виходу на пенсію. Альвеолярний кліренс значною мірою здійснюється макрофагами, головним чином, через дихальні шляхи в глотку, а також через лімфатичні судини в регіонарні лімфатичні вузли, а також через бронхіолярний рівень [23], де деякі запилені макрофаги залишають інтерстицій і потрапляють у повітряний простір [24]. Цей взаємозв'язок, імовірно, є шляхом, яким циркулюючі макрофаги очищають інші частини тіла від ендогенних або екзогенних твердих частинок через легені [25]. Довгі азбестові волокна являють собою особливу проблему при видаленні макрофагами. Деякі мінерали, особливо хризотилловий азбест, повільно, з фізико-хімічної точки зору, розчиняється в легенях.

Лише невелика частина вдихуваного пилу досягає інтерстицію, що є необхідним патогенетичним елементом розвитку пневмоконіозу. Деяка кількість вільного пилу проникає через лімфоїдну тканину, пов'язану з бронхами [26], а частина поглинається альвеолярним епітелієм або «дифундує» його [27]. Частина цієї речовини транспортується протягом кількох годин у внутрішньогрудні лімфатичні вузли [28]. Ця транслокація швидка, а тому вважається, що вона не зачіпає фагоцити, хоча інтерстиціальні макрофаги, безсумнівно, відіграють важливу роль у продовженні транспортування пилу до вузлів. Ультрадрібні частинки пилу особливо схильні до транспортування через альвеолярний епітелій [29]. Цілісність альвеолярного епітелію дуже важлива для переміщення пилу з повітряних просторів в інтерстицій. Набагато більше пилу досягає інтерстиція, якщо епітелій пошкоджений [30].

Варто ще раз наголосити на патофізіологічну думку (див. підрозділ б), що макрофаги, які залишили інтерстицій з альвеолярного простору, ніколи не повертаються, але це не підтверджують інші дослідники [31]. Дійсно, макрофаги накопичуються в альвеолах, що межують із термінальними та респіраторними бронхіолами, і в підсумку повністю їх заповнюють. Ерозія альвеолярного епітелію дає змогу цим макрофагам повторно проникнути в інтерстицій [32], дуже близько до вогнищ лімфоїдної тканини, пов'язаної зі слизовою оболонкою бронхів (MALT), які виявляються поблизу термінальних бронхіол. Ці агломерації охороняють гирла лімфатичних судин, які починаються в цій точці, проте альвеоли позбавлені лімфатичних судин. Запилені інтерстиціальні макрофаги накопичуються всередині та навколо бронхіальної MALT, яку CS. Macklin назвав пиловими відстійниками [33]. Більшість пневмоконіотичних уражень виявляються в ділянці пилових відстійників – і тому є вогнищевими. Азбестоз є переважно дифузним, аніж вогнищевим, оскільки довгі волокна азбесту нелегко мобілізуються і не можуть концентруватися в центріацінарних пилових відстійниках. Іноді це й спостерігається у випадку пластинчастого неволокнистого пилу, такого як тальк, слюда, каолініт і польовий шпат [34,35]. Усередині очисників повітря від пилу частинки пилу не статичні. Вони постійно вивільнюються і повторно поглинаються

інтерстиціальними макрофагами, і, оскільки ці клітини рухливі, пил, який послідовно вдихається, незабаром стає густо перемішаним [36]. Таким чином, так чи інакше, але макрофаги відіграють важливу роль у пневмоконіозі, і якщо пил фіброгенний, повторний фагоцитоз незруйнованих мінеральних частинок призводить до постійної стимуляції фібробластів.

### **10.3. Особливості пневмоконіотичної локалізації**

---

---

Пневмоконіоз вражає обидві легені, але рідко рівномірно, а за деяких пневмоконіозів спостерігаються характерні закономірності ураження легень. Здебільшого ураження більш численні й краще розвинені у верхніх частках, ніж у нижніх, але в разі азбестозу спостерігається зворотне. Причини цього складні, але, безсумнівно, пов'язані зі співвідношенням осадження пилу до виведення, оскільки вплив пилу буде залежати як від його кількості, так і від тривалості його перебування в легенях. Відомі регіональні відмінності в розподілі та виведенні вдихуваного матеріалу, які, своєю чергою, залежать від вертикального положення людини, і, як наслідок, гравітаційні сили максимальні у верхівках. У стані спокою верхівки легень майже не кровопостачаються, тому утворення та кліренс лімфи в основах значно кращі [37]. Як відомо, і аерація верхніх часток легень менш інтенсивна, а альвеоли нижніх часток отримують більше повітря, ніж альвеоли верхніх часток. Уважається, що великі дихальні екскурсії біля основ сприяють рухливості макрофагів. Тому слід очікувати, що нижні частки будуть одночасно отримувати і видаляти більше пилу, ніж верхівки, що ускладнює теоретичне передбачення, які частини легень несуть найбільше навантаження пилу. Фактично, найбільше пилу всіх типів виявляється у верхніх частках, тобто тій локалізації, де найсильніше й найчастіше відбувається ураження всіма типами пневмоконіозів, крім азбестозу [38]. Схильність азбесту вражати нижні частки поясню-

ється переважанням у його структурі небезпечних довгих азбестових волокон [39].

Залежність клінічних прояв з боку органів дихання від місця відкладення частинок подано в табл. 1.

Таблиця 1

**Кореляція між відкладенням частинок пилу  
в органах дихання і клініко-морфологічними проявами**

<b>Місце відкладення</b>	<b>Клінічні</b>
Носова порожнина	Риніт, сінна лихоманка, перфорація носової перегородки, рак носа.
Трахея та бронхи	Бронхообструкція. Опосередковано реакцією антиген-антитіло. Індукована фармакологічно. Рефлекторна у зв'язку з роздратуванням. Бронхіт (Неспецифічна реакція на інертний пил).
Легенева паренхіма	Екзогенний алергічний альвеоліт (органічні пилу) Пневмокониоз (мінеральні пилу). Гостре ушкодження легень, бронхіт, набряк легень.

## 10.4. Легенева реакція на мінеральний пил та її верифікація

---

Основною реакцією тканин на мінеральний пил є утворення фіброзу. Кремнезем має високу фіброгенність, і тому він з більшою ймовірністю може викликати пневмокониоз. Вуглець не фіброгенний, і тому, якщо немає ускладнень, вугільний пневмокониоз не може призвести до інвалідності. Олово також нешкідливе, тому станоз не має значення, хоча рентгенограма грудної клітини є аномальною, оскільки олово є дуже рентгеноконтрастним (рис. 1,2).



Рис. 1. Субтотальне затемнення

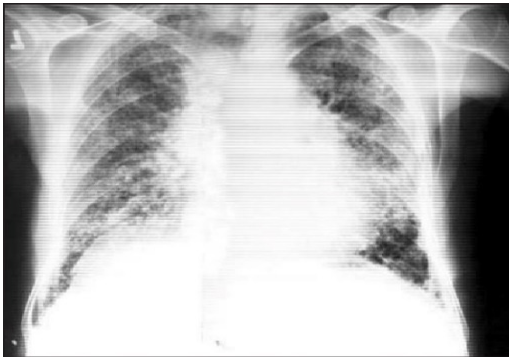


Рис. 2. Дифузні, дрібні, щільні, обох гемісфер, зумовлене альвеоляр- ретикулонодулярні затемнення ним ураженням при станозі при станозі

При рентгенологічному виявленні множинних надзвичайно щільних вузлів слід враховувати легеневий альвеолярний мікролітіаз і легеневий баритоз. Станоз – один із кількох термінів, яким позначають пневмоконіоз, спричинений певним мінералом (оловом). Іншими найвідомішими пневмоконіозами вважають силікоз, азбестоз та антракоз.

Чорний колір вуглецю та червоно-коричневий колір заліза дають достатньо доказів щодо типу та кількості цього пилу, коли він наявний у легенях, але інший неорганічний пил ідентифікувати складніше. Проте підлоговий конденсатор і фільтри Polaroid для перевірки рефракції та подвійного променезаломлення, відповідно, є корисними доповне-

ннями, якими гістопатологи часто нехтують. Кристалічний кремнезем традиційно вважається слабо двопротенезаломлюючим, на відміну від силікатів, які зазвичай яскраво проявляються під час використання простих схрещених поляроїдних фільтрів [40]. Однак у сучасних лампах для мікроскопів, якщо джерело світла встановлене на високу інтенсивність при використанні фільтрів Polaroid, і кремнезем, і силікати стають двозаломлювальними [41]. Мінералоги використовують для аналізу поляризаційну мікроскопію, але тільки під час вивчення великих полірованих кристалів з контрольованою орієнтацією світла. Дрібні частинки пилу, виявлені в зрізах тканин, занадто малі, щоб їх можна було проаналізувати за допомогою цього методу, а втім, він дуже корисний для виявлення їх присутності.

Форма частинок може ідентифікувати тип мінералу, але зовнішній вигляд іноді оманливий: пластинчасті кристали тальку рідко спостерігаються як такі, зазвичай їх розглядають, коли вони здаються голчастими. Іноді для ідентифікації мінералів можна використовувати забарвлення, наприклад, за модифікованою реакцією Perls для заліза, що вдихається, та алюмінієве забарвлення Irwin's для алюмінію, але їх також значною мірою замінено сучасними аналітичними методами.

Аналітична електронна мікроскопія дуже корисна при ідентифікації мінералів. Сканована електронна мікроскопія дає змогу досліджувати більш товсті зрізи, ніж трансмісійна електронна мікроскопія, але вона не виявляє дуже дрібні частинки. Однак сканована електронна мікроскопія дає змогу дослідити більше тканин й уникнути труднощів із розрізанням мінеральних частинок ультрамікротомом.

Мінеральні частинки в депарафінованому зрізі завтовшки 5 мкм можна розпізнати в сканувальному електронному мікроскопі, призначеному для збору зворотно розсіяних електронів [42]. Потім прилад можна сфокусувати на точках потенційного інтересу і переключитися на дифракцію рентгенівських променів, яка дає інформацію про кристалічну структуру. Отже, різні силікати можна відрізнити один від одного, а також від кремнезему, який реєструється як чистий кремній, але при цьому кисень (атомний номер 8) не виявляється. Той факт, що елементи з низьким атомним номером, що становлять органічні хімічні речовини, не виявляються, означає, що будь-які присутні мінерали (крім берилію, атомний номер 4) можна легко розпізнати в зрізах тканин. Однак аналізувати можна тільки частинки, а елементи, наявні

в молекулярних кількостях, не можуть бути виявлені за допомогою променевого аналізу.

Виявлення слідових кількостей берилію вимагає розширеного хімічного аналізу або методів, які не є широко доступними, наприклад, атомно-абсорбційна спектрометрія, нейтронно-активаційний аналіз і мікрозондова мас-спектрометрія [43]. Останній з перерахованих методів може забезпечити молекулярний (на відміну від елементного) аналіз органічних, а також неорганічних частинок [44]. Ще одним аналітичним методом, що вартий уваги, є мікроскопічна інфрачервона спектроскопія, яка дає дані про складну природу мікроскопічних частинок у зрізах тканин. Мікрораманівська спектроскопія також корисна з цього погляду. Деякі метали викликають гіперчутливість, яку можна виявити, піддаючи лімфоцити пацієнта впливу металів і вимірюючи їхню реакцію *in vitro*.

## 10.5. Силікати та інертний пил

Силікати являють собою комплексні сполуки, у яких кремній і кисень утворюють аніон у поєднанні з катіонами, такими як алюміній і магній. Тальк – це гідратований силікат магнію з формулою  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ . До силікатів належать волокнисті форми (азбест і цеоліти), пластинчасті форми (тальк і слюда) і глини (каолінит і фулерова земля). На гістологічних зрізах пластинчасті частинки тальку і слюди зазвичай зрізані по дотичній – і тому мають голчасту форму.

Вони мають сильне подвійне променезаломлення, тоді як глини – слабке. Частинки тальку в легенях, довжина яких перевищує 5 мкм, мають викликати підозру на внутрішньовенне вживання наркотиків.

З волокнистих силікатів цеоліт використовується як будівельний матеріал у деяких виробництвах, особливо в центральній Туреччині. Пневмоконіоз не є проблемою, але цеоліти для медицини важливі, оскільки, як і азбест, вони становлять ризик виникнення мезотеліоми. Цікаво, що пневмоконіоз було описано під час використання різних неволокнистих силікатів, особливо в гумовій промисловості, де як масельні матеріали використовують тальк і, рідше, слюду. Інші професії, що становлять ризик, стосуються видобутку каолініту з порцелянової

глини (каоліну), а також відкритого і підземного видобутку фулерової землі (монтморилонітової, бентонітової та атапульгітової глини, яку спочатку використовувалися під час «валяння» (знежирення) вовни) [45, 46]. Однак усі ці речовини зазвичай забруднені кремнеземом, азбестом або ними обома, і постає питання, чи є вони взагалі в чистому вигляді фіброгенними.

Модифікуючий вплив інертних речовин, таких як залізо і кремнезем, добре відомий, і було висловлено припущення, що тальк, слюда і фулерова земля діють аналогічно щодо їхніх більш фіброгенних домішок. Пневмоконіози, які їм приписують, насправді є змішано-пиловими пневмоконіозами або азбестозами. Протилежні дані отримано з повідомлень про легеневий фіброз у людей, які зазнали сильного впливу чистого тальку, слюди або каоліну [47].

Усі ці силікати проявляються в тканинах у вигляді пластинчастих кристалів із подвійним променезаломленням, які часто викликають реакцію гігантських клітин на чужорідне тіло, що може призвести до утворення фіброзних вузлів. Також можуть виникати великі вогнищеві ураження, що нагадують прогресуючий фіброзний фенотип вугільників, а також дифузну «азбестозоподібну» форму пневмоконіозу, остання з яких пояснюється поганою іммобілізацією макрофагами пластинчастих частинок [48, 49, 50]. У зв'язку з цим може здатися, що силікати дійсно фіброгенні, якщо їх вдихати в достатній кількості. Мабуть, вони розрізняються за фіброгенністю, але в усіх випадках вони менш фіброгенні, ніж кремнезем.

Інертний пил не є фіброгенним і, отже, не має великого клінічного значення, хоча елементи з високим атомним номером можуть викликати яскраві рентгенограми грудної клітини. Слід зазначити, що інертні або слабофіброгенні матеріали можуть бути пов'язані з речовинами, що мають медичне значення, наприклад, каолін, бентоніт і барити (барит), які часто забруднені кремнеземом, а тальк може бути забруднений азбестом [51].

Найвідомішим з інертного мінерального пилу, що вдихається, є вуглець, а з решти найпоширенішим є залізо. Інші містять олово і барій (баритоз). Баритоз – це доброякісний тип пневмоконіозу, який викликаний тривалим впливом барієвого пилу. Барій має високу рентгеноконтрастність, і хвороба може розвинутиися через кілька місяців від початку його впливу. На рентгенограмі видно надзвичайно щільні

дискретні затемнення діаметром 2–4 мм, іноді зіркоподібної конфігурації. Розподіл їх рівномірний. Коли їх дуже багато, накладення може створювати враження злиття, але насправді цього не відбувається. Прикореневі лімфатичні вузли можуть бути непрозорими, але не збільшеними (рис. 3,4).

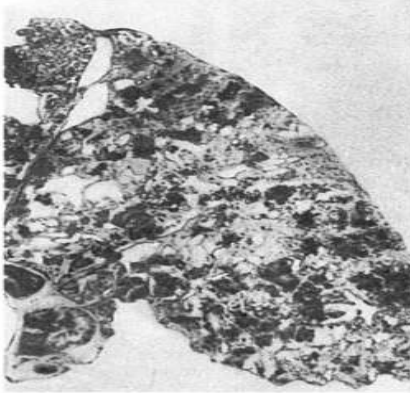


Рис. 3. Силікоз. Численні силікотичні вузли та вузли легені

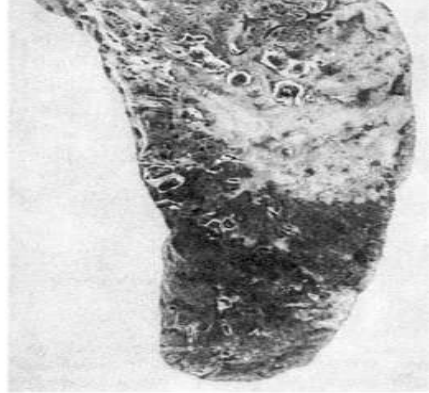


Рис. 4. Пухлиноподібна форма силікозу легені

Частинки пилу, що затримується в легенях, відкладаються в пилових відстійниках Макліна (Macklin's), завантажених макрофагами, які легко зв'язуються з кількома волокнами ретикуліну. Колаген не утворюється, і робітник не страждає від будь-яких побічних ефектів. Легені набувають кольору пилу, а при сидерозі мають інтенсивний цегляно-червоний відтінок.

Відкладення вуглецю спостерігається в паренхімі легень, і більш характерне для міських жителів і курців. Вуглець також є основним компонентом вугілля, який розглядається окремо, і велика кількість чистого вуглецю може вдихатися працівниками, зайнятими у виробництві технічного вуглецю, вугільних електродів і деревного вугілля [52, 53]. Хоча вуглець вважається не фіброгенною речовиною, дуже важкі навантаження на легені, що виникають у таких галузях, можуть призвести до ускладненої форми пневмоконіозу, відомої як прогресуючий фіброзний фенотип, що переважно трапляється в робітників вугільної промисловості (рис. 5).

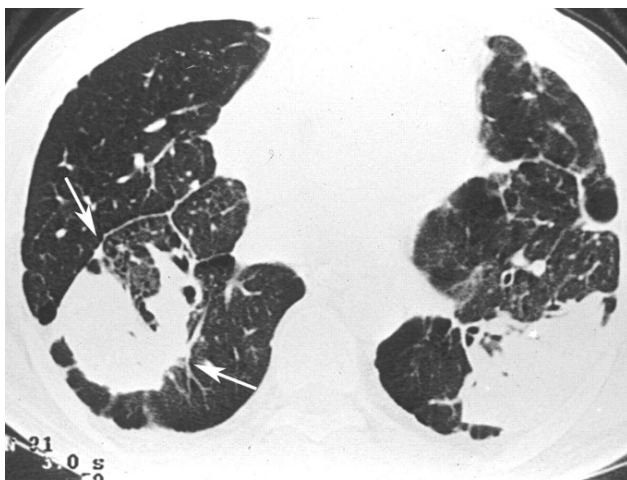


Рис. 5. Прогресуючий фіброзний фенотип, унаслідок силікозу в 53-річного чоловіка

ВРКТ-сканування, отримане з використанням налаштувань вікна легені, показує двосторонні конгломератні маси. Очевидні нерегулярні лінійні затемнення і спотворення архітектури легені (стрілки), що вказують на фіброз.

Аналогічно масивні відкладення чистого вуглецю можуть бути отримані, коли деревину спалюють у приміщеннях без димаря, що набуло образної назви – «хижині легені» (hut lung) [54]. Термін застосовується і при вдиханні вуглецю, який змішаний з кремнеземом або силікатами, що призводить до утворення змішано-пилового пневмокніозу. Також Hut lung розглядають як набутий домашній пневмокніоз, спричинений тривалим вдиханням диму, що виділяють печі, які працюють на біомасі, у погано провітрюваних житлових приміщеннях. Біомасове паливо – це паливо, яке отримують із живих або недавно живих матеріалів, таких як деревина (необроблена і деревне вугілля), гній, залишки врожаю, кукурудзяні качани і трава. Таке паливо широко використовується в країнах, що розвиваються, і було підраховано, що близько 50% населення світу використовує біомасу як основне джерело енергії для приготування їжі, опалення та освітлення будинків. Хоча вважається, що Hut lung широко розповсюджений у країнах, що розвиваються, мало гістологічно підтверджених звітів, і природа осадженого пилу є невідомою.

## 10.6. Клініко-епідеміологічні аспекти антракофіброзу та змішано-пиловий пневмоконіоз

Антракофіброз – термін, уведений китайськими бронхоскопістами для позначення бронхіального стенозу або облітерації, пов’язаної з вуглецевою пігментацією слизової оболонки [40]. Хоча спочатку описували як туберкульоз, проте ймовірнішою причиною стали суміші різних мінеральних пилів, набутих на роботі або в побуті [55, 56, 57].

Залізний пил у легенях уперше описав Фрідріх Альберт фон Ценкер у 1866 році, коли також було уведено терміни сидероз і пневмоконіоз. Ф. Ценкер описував жінку, яка забарвлювала папір порошком оксиду заліза («рум’яна»), тобто речовиною, з якою дотепер стикаються деякі робітники, які займаються поліруванням срібла, скла, каменю та столових приладів. Сидероз також трапляється у зварювальників, ковалів чавуноливарного виробництва, сталеливарників, очищувачів котлів, видобувників гематиту та дробарок. Як відомо, частинки залізного пилу мають червонувато-коричневий колір, але в легенях можуть бути замасковані вуглецем. Коли вони помітні або виявляються під час мікроспалювання, то можуть нагадувати гемосидерин, який дає позитивну реакцію Перлза, але в разі обробки гематиту може знадобитися нагрівання (60-80°C) та концентрована (12N) соляна кислота (мал. 6).



Рис. 6. Різновид гематиту «червона скляна голова». Мічиган (США).

Шахтарі, які видобувають гематит як у Великій Британії (графство Камбрія), так і у Франції (регіон Лотарингія), мають підвищений ризик розвитку бронхіальної карциноми, але підозрюваним канцерогеном є газ радон, а не гематит. Радон – продукт розпаду урану. Незначна кількість наявна у всіх породах, але трапляються локальні концентрації, які можуть накопичуватися в шахтах, якщо вентиляція обмежена.

Срібло, як і залізо, міститься в легенях полірувальників срібла, де воно забарвлює в сірий колір еластин альвеолярних стінок і легневих судин. Такий аргіросидероз так само нешкідливий, як і сидероз.

Видобувачі олова схильні до силікозу, але не до станозу, оскільки руда, що трапляється в поєднанні з кременистими породами, містить лише низькі концентрації металу. З іншого боку, заводи з виплавки олова і фабричні робітники, що піддаються впливу високих концентрацій олов'яного пилу або диму, схильні вдихати велику кількість цього інертного металу і розвивати разючу рентгенограму станозу. Вони в доброму здоров'ї, бо олово абсолютно не фіброгенне. Частинки олова в легенях нагадують вуглець, але мають сильне подвійне променезаломлення і залишаються після мікроспалювання, а мікрозондовий аналіз забезпечує позитивну ідентифікацію (рис. 7).

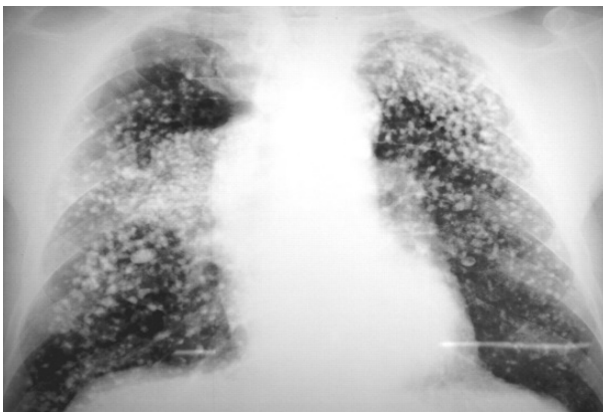


Рис. 7. Станоз у 45-річного чоловіка. Рентгенограма ОГК показує множинні кальциновані легеневі вузлики, безладно розподілені по обох легенях.

Інші інертні пили містять барій, який також має високий атомний номер, і тому є рентгеноконтрастним, і мінерали з низькою радіоактивністю, такі як вапняк, мармур і цемент (усі вони містять переважно

карбонат кальцію) і гіпс (гідратований сульфат кальцію). Проте видобуток барієвої руди (майже повністю у формі сульфату барію, відомого як барити в Європі та барит у США) може спричинити вплив кремнезему та силікатів. Чистий баритоз нагадує станоз і сидероз.

Терміном «пневмоконіоз змішаного пилу» називають зміни, спричинені вдиханням суміші кремнезему та деяких інших менш фіброгенних речовин, таких як залізо, вуглець, каолін або слюда [58]. Частка кремнезему зазвичай становить менше 10%. Типові професії охоплюють ливарну справу та зварювання, а також видобуток вугілля, гематиту, сланцю, сланцю та порцелянової глини.

Дія кремнезему змінена, і, хоча фіброзні вузлики формуються, їм бракує чітко окресленого контуру і концентричного малюнка, властивих класичному силікозу. Ураження розташовуються центріацинарно і мають зірчастий контур із прилеглою парасептальною емфіземою. Ділянки тверді, зазвичай мають діаметр не більше 5 мм і дуже нагадують фіброзні вузлики простого вугільного пневмоконіозу. Іноді трапляються і зливні ураження, які нагадують прогресуючі прогресуючий фіброзний фенотип у робітників-вугільників і являють собою одне велике ураження, а не скупчення окремих вузликів, як при запущеному силікозі. Рясний пил переважно маніфестує ураження будь-якого розміру і складається з чорного вуглецю або бурого заліза, змішаного з кристалами різного ступеня подвійного променезаломлення, причому силікати мають сильне подвійне променезаломлення, а кремнезем – слабке. Кальцифікація незвичайна. Змішано-пиловий пневмоконіоз підвищує ризик розвитку туберкульозу легень, але не так, як силікоз. У деяких випадках зірчасті вузлики супроводжуються дифузним фіброзом, як, наприклад, у разі силікозу, що, можливо, пов'язано із взаємодією пилу та імунологічно опосередкованих реакцій.

Отже, вплив промислового пилу на робочому місці є суттєвою причиною непрацездатності, захворюваності та смертності серед працездатного населення в усьому світі. Основними фіброгенними мінералами, що мають професійне значення, є діоксид кремнію, вугілля (часто забруднене кремнієм) та азбест. Відомо безліч мінералів, зокрема силікати, такі як тальк, каолін і слюда, які є проміжними за своєю здатністю спричинити фіброзні ураження в легенях. Вплив алюмінієвого пилу пов'язують із фіброзом легень, але докази не є послідовними у

визначенні того, чи спричинений фіброгенез чистим алюмінієм або іншими забруднювачами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Perlman DM, Maier LA. Occupational Lung Disease. *Med Clin North Am.* 2019 май; 103 (3):535–548. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.012
2. Басанець А.В. Гвоздецький В.А. Бронхіальна астма як професійне та екологічно-обумовлене захворювання: сучасні погляди на проблему згідно рекомендацій міжнародної організації праці 2022 року астма та алергія • 2 • 2024 DOI: 10.31655/2307-3373-2024-2-25-31
3. Li J, Liang C, Zhang ZK, Pan X, Peng S, Lee WS, Lu A, Lin Z, Zhang G, Leung WN, Zhang BT. TAK1 inhibition attenuates both inflammation and fibrosis in experimental pneumoconiosis. *Cell Discov.* 2017; 3 :17023. DOI: 10.1038/celldisc.2017.23
4. Yang HY, Wang JD, Chen PC, Lee JJ. Pleural plaque related to asbestos mining in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2010 Dec;109(12):928–33. DOI: 10.1016/S0929-6646(10)60142–8
5. Perret JL, Plush B, Lachapelle P, Hinks TS, Walter C, Clarke P, Irving L, Brady P, Dharmage SC, Stewart A. Coal mine dust lung disease in the modern era. *Respirology.* 2017 May;22(4):662–670. DOI: 10.1111/resp.13034
6. Li J, Yao W, Hou JY, Zhang L, Bao L, Chen HT, Wang D, Yue ZZ, Li YP, Zhang M, Yu XH, Zhang JH, Qu YQ, Hao CF. The Role of Fibrocyte in the Pathogenesis of Silicosis. *Biomed Environ Sci.* 2018 Apr;31(4):311–316. <https://doi.org/10.3967/bes2018.040>
7. McBean R, Tatkovic A, Edwards R, Newbiggin K. What does coal mine dust lung disease look like? A radiological review following re-identification in Queensland. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020 Apr;64(2):229–235. DOI: 10.1111/1754–9485.13007
8. Mlika M, Adigun R, Bhutta BS. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 9, 2023. Silica-Induced Pneumoconiosis. [PMC free article] [PubMed]
9. Li J, Liang C, Zhang ZK, Pan X, Peng S, Lee WS, Lu A, Lin Z, Zhang G, Leung WN, Zhang BT. TAK1 inhibition attenuates both inflammation and fibrosis in experimental pneumoconiosis. *Cell Discov.* 2017;3:17023. DOI: 10.1038/celldisc.2017.23
10. Tsang EW, Kwok H, Chan AKY, Choo KL, Chan KS, Lau KS, Chan CCH. Outcomes of community-based and home-based pulmonary rehabilitation for

- pneumoconiosis patients: a retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2018 Aug 09;18(1):133. DOI: 10.1186/s12890-018-0692-7
11. Laney AS, Weissman DN. Respiratory diseases caused by coal mine dust. *J Occup Environ Med.* 2014 Oct;56 Suppl 10(0 10):S18–22. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000260
  12. Navina Deight; Howard Sachs. Pneumoconiosis. Last Update: July 25, 2023. PMID: 32310362 Bookshelf ID: NBK555902
  13. Farzaneh MR, Jamshidiha F, Kowsarian S. Inhalational lung disease. *Int J Occup Environ Med.* 2010 Jan;1(1):11–20. PMID: 23022777
  14. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease – a systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:38–48. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.38
  15. Parkes WR. In: *Occupational Lung Disorders*. 3rd ed. Parkes WR, editor. Butterworth Heinemann; Oxford: 1994. Aerosols: their deposition and clearance; p. 35. <https://doi.org/10.1201/9781315381848>
  16. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* 2009; 64:6–12. DOI: 10.1136/thx.2008.099390
  17. «Pneumoconioses | NIOSH | CDC». [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov). 2022-03-21. Retrieved 2022-04-01.
  18. Churg A, Brauer M. Human lung parenchyma retains PM2.5. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:2109–2111. DOI: 10.1164/ajrccm.155.6.9196123
  19. Pinkerton KE, Plopper CG, Mercer RR, et al. Airway branching patterns influence asbestos fiber location and the extent of tissue injury in the pulmonary parenchyma. *Lab Invest.* 1986; 55:688–695. PMID: 3784538
  20. Becklake MR, Toyota B, Stewart M, et al. Lung structure as a risk factor in adverse pulmonary responses to asbestos exposure. A case-referent study in Quebec chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128:385–388. DOI: 10.1164/arrd.1983.128.3.385
  21. Schlesinger MR, Lippman M. Particle deposition in casts of the human upper tracheobronchial tree. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1972; 33:237–250. DOI: 10.1080/0002889728506636
  22. Pityn P, Chamberlain MJ, King ME, et al. Differences in particle deposition between the two lungs. *Respir Med.* 1995; 89:15–19. DOI: 10.1016/0954-6111(95)90065-9
  23. Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992; 6:535–542. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.5.535
  24. Brundelet PJ. Experimental study of the dust-clearance mechanism of the lung. *Acta Path Microbiol Scand.* 1965:7–141. DOI: 10.1093/ajcp/23.2.116

25. Adamson IYR, Frieditis H. Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increases particle translocation to lymph nodes. *Exp Lung Res.* 1998; 24:293–306. DOI: 10.3109/01902149809041536
26. Corrin B. Phagocytic potential of pulmonary alveolar epithelium with particular reference to surfactant metabolism. *Thorax.* 1970; 25:110–115. doi: 10.1136/thx.25.1.110
27. Brody AR, Hill LH, Adkins B, et al. Chrysotile asbestos inhalation in rats: deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123:670–678. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.6.670
28. Churg A. The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:1124–1140. DOI: 10.1164/ajrccm.154.4.8887617
29. Lehnert BE, Valdez YE, Stewart CC. Translocation of particles to the tracheobronchial lymph nodes after lung deposition: kinetics and particle-cell relationships. *Exp Lung Res.* 1986; 10:245–266. DOI: 10.3109/01902148609061496
30. Adamson IYR, Hedgecock C. Patterns of particle deposition and retention after instillation to mouse lung during acute injury and fibrotic repair. *Exp Lung Res.* 1995; 21:695–709. <https://doi.org/10.3109/01902149509050837>
31. Gross P, Westrick M. The permeability of lung parenchyma to particulate matter. *Am J Pathol.* 1954; 30:195–207. PMID: PMC1942468 PMID: 13138707
32. Corry D, Kulkarni P, Lipscomb MF. The migration of bronchoalveolar macrophages into hilar lymph nodes. *Am J Pathol.* 1984; 115:321–328. PMID: PMC1900527 PMID: 6731584
33. Policard A, Collet A, Pregermain S, et al. Etude au microscope electronique du granulome pulmonaire silicotique experimental. *Presse Med.* 1957; 65:121–124. Doi: <https://doi.org/10.1159/000385910>
34. Emery JL, Dinsdale F. The postnatal development of lymphoreticular aggregates and lymph nodes in infants' lungs. *J Clin Pathol.* 1973; 26:539–545. doi: 10.1136/jcp.26.7.539
35. Macklin CS. Pulmonary sumps, dust accumulations, alveolar fluid and lymph vessels. *Acta Anat.* 1955; 23:1–33. DOI: 10.1159/000140979
36. O'Driscoll BRC, Cooke RDP, Mamtora H, et al. Candida lung abscesses complicating parenteral nutrition. *Thorax.* 1988; 43:418–419. DOI: 10.1136/thx.43.5.418
37. Pintar K, Funahashi A, Siegesmund KA. A diffuse form of pulmonary silicosis in foundry workers. *Arch Pathol Lab Med.* 1976; 100:535–538. PMID: 989274
38. Wagner JC, Pooley FD, Gibbs A, et al. Inhalation of china stone and china clay dusts: relationship between mineralogy of dust retained in the lungs and pathological changes. *Thorax.* 1986; 41:190–196. doi: 10.1136/thx.41.3.190

39. Kleinfeld M, Giel CP, Majeranowski JF, et al. Talc pneumoconiosis. A report of six patients with postmortem findings. *Arch Env Health*. 1963; 7:101–115. DOI: 10.1080/00039896.1963.10663500
40. Chien HP, Lin TP, Chen HL, et al. Right middle lobe atelectasis associated with endobronchial silicotic lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:1619–1622. DOI: 10.5858/2000-124-1619-RMLAAW
41. Rashid AMH, Green FHY. Pleural pearls following silicosis: a histological and electronmicroscopic study. *Histopathology*. 1995; 26:84–87. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00627.x
42. Gibbs AE, Pooley FD, Griffiths DM, et al. Talc pneumoconiosis – a pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol*. 1992; 23:1344–1354. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90053-6
43. Zeren EH, Colby TV, Roggli VL. Silica-induced pleural disease: An unusual case mimicking malignant mesothelioma. *Chest*. 1997; 112:1436–1438. 10.1378/chest.112.5.1436
44. Ng TP, Chan SL. Factors associated with massive fibrosis in silicosis. *Thorax*. 1991; 46:229–232. doi: 10.1136/thx.46.4.229
45. Lynch KM. Silicosis of systemic distribution. *Am J Pathol*. 1942; 18:313–331. PMID: 19970628 PMCID: PMC2032932
46. Langlois SLEP, Sterrett GF, Henderson DW. Hepatosplenic silicosis. *Australas Radiol*. 1977; 21:143–149. DOI: 10.1111/j.1440-1673.1977.tb03185.x
47. Carmichael GP, Targoff C, Pintar K, et al. Hepatic silicosis. *Am J Clin Pathol*. 1980; 73:720–722. DOI: 10.1093/ajcp/73.5.720
48. Eide J, Gylseth B, Skaug V. Silicotic lesions of the bone marrow: histopathology and microanalysis. *Histopathology*. 1984; 8:693–703. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1984.tb02381.x
49. Vallyathan V, Browser PS, Green FHY et al. X-ray and pathological correlation of pneumoconiosis in coal industry workers. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1996; 154 :741–748. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1996; 154 :741–748. DOI: 10.1164/ajrcem.154.3.8810614
50. Miranda RN, McMillan PN, Pricolo VE, et al. Peritoneal silicosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1996; 120:300–302. PMID: 8629911
51. Harding HE, McLaughlin AIG. Pulmonary fibrosis in non-ferrous foundry workers. *Br J Ind Med*. 1955; 12:92–99. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. Cockcroft AE, Wagner JC, Seal EM, et al. Irregular opacities in coalworkers' pneumoconiosis – correlation with pulmonary function and pathology. *Ann Occup Hyg*. 1982; 26:767–787. PMID: 7181305
53. Katabami M, Dosakaakita H, Honma K, et al. Pneumoconiosis-related lung cancers – Preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type

- pneumoconiosis. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:295–300. DOI: 10.1164/ajrcm.162.1.9906138
54. Rowsell EV, Nagelschmidt G, Curran RC. The effects of dusts on peritoneal cells within diffusion chambers. *J Pathol Bacteriol.* 1960; 80:337–344. DOI: 10.1111/j.1749–6632.1960.tb42849.x
  55. Vallyathan V, Castranova V, Pack D, et al. Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation: potential role of free radicals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:1003–1009. DOI: 10.1164/ajrcm.152.3.7663775
  56. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med.* 1966; 124:141–154. DOI: 10.1084/jem.124.2.141
  57. Heppleston AG, Styles JA. Activity of macrophage factor in collagen formation by silica. *Nature.* 1967; 214:521–522. [PubMed] [Google Scholar]
  58. Qi, Xian-Mei; Luo, Ya; Song, Mei-Yue; Liu, Ying; Shu, Ting; Liu, Ying; Pang, Jun-Ling; Wang, Jing; Wang, Chen (2021-04-13). «Pneumoconiosis: current status and future prospects». *Chinese Medical Journal.* 134 (8): 898–907. DOI:10.1097/CM9.0000000000001461. ISSN 2542–5641. PMC 8078400. PMID 33879753.

*Совість – найкраща повчальна  
книга з усіх, які ми маємо;  
до неї слід найчастіше заглядати.*

Блез Паскаль

---

## Розділ 11

---

# КЛІНІКО-ПИЛОВІ АСПЕКТИ ПНЕВМОКОНІОЗІВ: КРЕМНЕЗЕМ, СИЛКАТОЗ, ЗМІШАНИЙ ПИЛ ТА ІНШІ



Пневмокониозі – група незворотних та невиліковних професійних захворювань легень, спричинених тривалим вдиханням високих концентрацій неорганічного виробничого пилу, рідше – диму. Термін «пневмокониоз» є аббревіатурою та етимологічним спотворенням терміну «пневмокониоз Ценкера» (F. A. Zenker, 1966 р), який походить від слів *pneumon* (легеня) та *kopis* (пил) і тому перекладається як пилова

легеня; на практиці це поняття обмежується впливом мінерального пилу на легені (рис. 1).

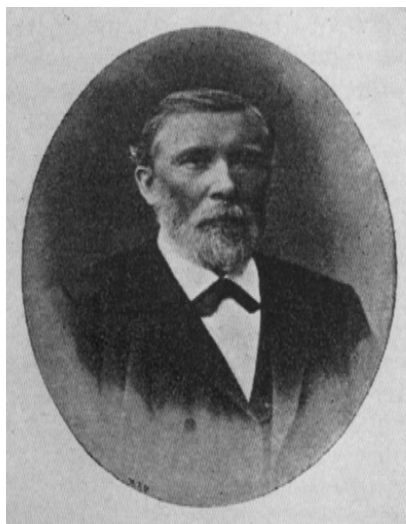


Рис. 1. Фрідерік А. В. Ценкер

Мінеральний пил відрізняється за складом і здебільшого він містить оксиди кремнію та алюмінію (алюмосилікати). У глинистих ґрунтах переважають алюмінієві сполуки, а піщані ґрунти є майже чистими крем'янистими субстратами. Велике значення мають домішки. Так, під час добучу мідних руд значну частину піднятого технікою аерозолі становлять сульфіді або більш складні сполуки міді.

Спричинені органічним пилом захворювання не належать до пневмоконіозів, принаймні в судово-медичній практиці наявності пилу самого по собі недостатньо для свідчення про пневмоконіоз. Під час розгляду компенсацій вважається, що мінеральний пил має змінити структуру легень та призвести до інвалідності.

Британська консультативна рада з виробничих травм визначила пневмоконіоз як «постійну зміну структури легень, спричинену вдиханням мінерального пилу та тканинною реакцією легень на її присутність, виключаючи бронхіт та емфізему» [1]. Паркс (Parkes W. R.) рекомендує також виключити з визначення спричинені мінеральним пилом рак та астму, і ми повністю солідарні з цією точкою зору [2].

Пневмоконіози характеризуються хронічним дифузним запальним процесом у легенях з розвитком рубцевої тканини, тобто пневмофіброзу. Початкові стадії пневмоконіозу не виявляються при рентгенографічному обстеженні і можуть бути встановлені при розтині за умови, звичайно, шкідливого стажу не менше 1 року [3]. Дана патологія трапляється у робітників гірничорудної, вугільної, машинобудівної та деяких інших галузей промисловості.

У 2013 році пневмоконіоз спровокував 260 000 смертей у всьому світі порівняно з 251 000 смертями у 1990 році. З цього числа 46 000 смертей сталися через силікоз, 24 000 – через азбестоз і 25 000 – через пневмоконіоз у працівників вугільної промисловості.

Існування пневмоконіозу ще в давні часи підтверджувалося виявленням пневмоконіотичних змін у єгипетських мумій.

У 1556 р. Георг Агрикола (G. Agrigola, нім.) видав працю «Про гірничу справу та металургію». У 1567 р. Теофраст Парацельс (Paracelsus, швейц.) також видав опус «Про гірські сухоти та інші гірські хвороби», великий внесок у розуміння пневмоконіозів зробив й В. Ramazzini (1705 р.). У цих виданнях автори писали про розвиток захворювань легень у гірників і каменярів («легеня каменяра», «легеня гірника», «гірська хвороба», «гірська астма», «сухоти рудокопів»).

Говорячи про пневмоконіоз (грецьк. *pneuma* – легеня, *konio* – пил), це професійне захворювання, яке спричиняється тривалим вдиханням промислового пилу і характеризується хронічним дифузним асептичним запаленням паренхіми легень (пневмонітом) з розвитком різного ступеня пневмофіброзу аж до прогресуючого фіброзного фенотипу.

### **11.1. Потенційно небезпечні з точки зору розвитку пневмоконіозу виробництва**

---

---

Як відомо, до професійних захворювань легень належать захворювання, які формуються чи ускладнюються внаслідок професійного контакту з патогенними частинками на робочому місці. В результаті у генетично схильних осіб та при тривалому впливі розвиваються професійні патологічні ураження легень різних типів з їх морфологічним та клініко-променевим патерном,

Прикладом є спричинені азбестом хвороби дихальних шляхів. Поряд з тим, що азбестоз спричиняє рестриктивний респіраторний дефект, при цьому захворюванні також спостерігається обмеження повітряного потоку у вигляді обструкції. Більша частина обмежень повітряного потоку пов'язана з курінням цигарок, але вони також спостерігаються у некурячих робітників, які працюють з азбестом, і посилюються у осіб з азбестозом [4]. Патологічною основою цього, певно, є захворювання дрібних безхрящових (<2 мм у діаметрі) дихальних шляхів [5]. Можливо, це неспецифічна реакція на пил, що вдихається, або цигарковий дим. Оскільки не встановлено, чи прогресує це ураження в інтерстиціальний альвеолярний фіброз, пропонується термін «азбестове захворювання дихальних шляхів» [6]. Фіброз, обмежений бронхіолами, спеціально виключений з визначення азбестозу в останніх посібниках (хоча вони зберігають ступінь 0 для фіброзу, обмеженого стінками бронхіол) [7]. Слід також відзначити, що, хоча емфізема вважається скоріше деструктивним, ніж фіброзним захворюванням, цей поширений стан зазвичай проявляється невеликим осередковим фіброзом, який не обов'язково вказує на ранній азбестоз [8].

Що до алюмінію, то він бере участь у розвитку респіраторних захворювань під час переробки його основної руди, бокситу, при отриманні різних оксидів алюмінію (глинозему), при підготовці металу шляхом плавки глинозему, при виготовленні корундового абразиву та у виробництві спеціального алюмінієвого порошку, який використовується у вибухових речовинах.

Боксит, у свою чергу, є сумішшю різних оксидів алюмінію, гідроксидів і силікатів, оксиду заліза і діоксиду титану. Оксиди алюмінію отримують шляхом диференціального нагрівання руди, і респіраторним ефектом цієї роботи є не більш ніж легке подразнення дихальних шляхів. Прийнято вважати, що оксид алюмінію інертний.

Як відомо, алюміній отримують електролітичним відновленням його оксиду, розчиненого у фториді алюмінію-натрію (кріоліті), і при цьому процесі виділяється значна кількість стічних вод багатих на фторид. Робітники, які зазнали впливу, скаржилися на так звану «корпусну астму». Патологія цього стану докладно не описана, але вважається, що його патогенез пов'язаний із подразненням, а не з алергією [9].

Щодо абразивного виробництва, то абразивний корунд утворюється з бокситу, змішаного з коксом і залізом, нагрітим в електродуговій печі.

При цьому процесі робітники можуть зазнавати впливу парів глинозему та вільного кремнезему. В минулому у деяких з цих робочих розвинувся дифузний легеневий фіброз (хвороба Шейвера) [10], і, хоча спочатку це приписувалося алюмінію, зараз визнано, що відповідальним агентом був вільний кремнезем. Вплив вільного кремнезему скоротився, і тепер хвороба вважається історичною.

Алюмінієвий порошок займає парадоксальну позицію щодо захворювань легень. У деяких галузях він викликав дуже тяжкий легеневий фіброз, проте, в інших він виявився нешкідливим. Насправді деякий час канадські гірники перед роботою вдихали алюмінієвий пил, вважаючи, що це знизить загрозу вмісту кремнезему в шахтному пилу [11], а останнім часом такими засобами у Франції лікували силікоз [12]. Виникає багато питань, а саме, чи ефективна така практика, але принаймні можна вважати, що вона не завдає шкоди. Пояснення цих суперечливих спостережень, ймовірно, полягає у різних методах виробництва алюмінієвого порошку.

Металевий алюміній, очевидно, інертна речовина, але ця властивість притаманна йому завдяки високій спорідненості до кисню, в результаті чого утворюється поверхневий шар оксиду алюмінію, міцно пов'язаний з нижчележачим металом, на відміну від оксиду заліза, який сприяє подальшому іржавінню заліза. Отже, гранульовані алюмінієві порошки, отримувані в кульовому млині або із струменя розплавленого алюмінію, набувають захисного шару поверхневого оксиду і є інертними. Однак, у разі штампованих алюмінієвих порошоків окислення поверхні запобігається додаванням мастил, що сприяють відокремленню цих лускатих частинок. Звичайне мастило (стеарин) містить стеаринову кислоту, і ця полярна речовина з'єднується з основним металом, який тим самим захищається як від атмосферного окислення, так і від дії рідин організму при вдиханні такого пилу. Втім, у деяких випадках стеарин замінюють неполярними мастилами у вигляді мінеральних олій. Це відбувалося в Німеччині під час Другої світової війни, коли виробництво боєприпасів було збільшено, але дістати стеарин було важко [13, 14], і у Великій Британії в 1950-х роках, щоб зробити порох темнішим з суто комерційних причин [15]. In vitro покритий олією штампований алюмінієвий порошок реагує з водою з утворенням гідроксиду алюмінію, який не захищає основний метал від подальшого впливу, тому гідроксид алюмінію продовжує утворю-

ватись [16]. Ця речовина є денатуратом білка, що колись використовувався в шкіряній промисловості, і вважається, що ця властивість лежить в основі дуже рідкісних випадків важкого фіброзу легень, які сталися у зв'язку зі штампованим алюмінієвим порошком, отриманим з використанням мінеральної олії, а не стеарину [ 17, 18]. Фіброз має дуже характерну картину, вражає верхні частки (на відміну ІЛФ, у якому вражаються нижні частки) і швидко прогресує, причому інтервал від появи симптомів до смерті становить лише 2 року. Відзначається виражене зморщування легень з різким підйомом діафрагми та вибуханням трахеї (Рис. 7.1.27). Легені сірі (Рис. 7.1.28 ), та мікроскопічно видно численні дрібні чорні зубчасті частинки. Вміст у них алюмінію можна довести за допомогою алюмінієвого фарбування Ірвіна або за допомогою мікрозондової біопсії [19].

Іншим патологічним впливом алюмінієвого пилу на легені є рідкісний розвиток гранулематозної хвороби, що нагадує саркоїдоз та бериліоз [20,21]. Цей стан є гіперчутливістю до металу, що піддається підтвердженню за допомогою тесту на трансформацію лімфоцитів, аналогічного тому, що використовується для діагностики бериліозу.

У зварювальників алюмінію були зареєстровані рідкісні випадки десквамативної інтерстиціальної пневмонії та легеневого фіброзу [17, 19].

Рідкоземельний (церієвий) пневмоконіоз – елементи з атомними номерами від 57 (лантан) до 71 (лютецій) відомі як лантаноїди або рідкоземельні метали. Вони використовуються в багатьох виробничих процесах, включаючи виробництво високотемпературної кераміки та шліфування оптичних лінз. Вугільні дугові лампи, що використовуються в репродукційній фотографії, виділяють значні кількості окислених лантаноїдів, особливо оксиду церію, і є повідомлення про пневмоконіоз у осіб, які зазнали їх впливу. Патологічні зміни, що повідомлялися, варіювалися від гранулематозних вузликів до дифузного інтерстиціального фіброзу, що не відрізняється від ідіопатичного варіанту, за винятком присутності рідкоземельних елементів (зазвичай церію), що виявляються за допомогою поляризаційної світлової мікроскопії та електронного мікрозондового аналізу [19].

Твердометалева хвороба (кобальтові легені). Твердий метал – це вольфрамний сплав, що містить невелику кількість кобальту, титану, молібдену та нікелю. Він виключно міцний, і після формування він

може оброблятися тільки алмазом. Він використовується в наконечниках свердлів, абразивних колах та дисках, а також у озброєнні.

Інтерстиціальні захворювання легень можуть виникнути під час його виробництва або у осіб, які використовують твердий метал як абразив [21]. Експериментальні роботи показують, що небезпечним компонентом є кобальт [22], але цей елемент розчинний, і у разі відсутності недавнього промислового контакту аналіз легеневої тканини зазвичай показує вольфрам і титан, але не кобальт. На роль кобальту вказує також розвиток подібних інтерстиціальних захворювань легень у алмазних полірувальників, які використовують високошвидкісні полірувальні диски, виготовлені з алмазно-кобальтовою поверхнею, позбавленої карбиду вольфраму та інших складових твердого металу [23, 24].

Кобальтові легені приймають дві форми: промислову астму та інтерстиціальний фіброз. Останній має дифузний нижньодольовий розподіл і за зовнішнім виглядом нагадує ідіопатичний легеневий фіброз. Однак, незвичайною особливістю є наявність помірної або, можливо, лише невеликої кількості гігантських клітин [25]. У альвеолярному епітелії розвиваються не тільки багатоядерні альвеолярні макрофаги, а й синцитіальні клітинні форми. Електронна мікроскопія підтверджує, що це багатоядерні пневмоцити II типу [21]. Такі епітеліальні зміни добре відомі при коровій пневмонії, але при твердометалевому пневмоконіозі вірусні тільця, що характеризують цю інфекцію, не виявляються. Первісно ці зміни були описані як особливий зразок ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії, яка називається гігантоклітинною інтерстиціальною пневмонією або ГІП. Елементний аналіз показав, що багато, але не всі випадки ГІП є захворюванням твердих металів. Винятки рідко відображають історію впливу кобальту, і слід думати, що вони є справжніми ідіопатичними випадками. І навпаки, епітеліальні гігантські клітини не завжди виявляються при твердометалевому пневмоконіозі, тому їхня наявність, що дуже характерно, не є ані повністю специфічною, ані повністю чутливою.

Існує досить багато потенційно небезпечних для розвитку пневмоконіозу виробництв:

- вугільна промисловість (прохідники, кріпильники, машиністи вугільних комбайнів);
- гірничорудна промисловість (бурильники, підрильники);
- машинобудівна промисловість (ливарники, формувальники, вогнетривники);

- металообробка (шліфувальники, наждачники);
  - електро- та газозварники;
  - Виробництво будівельних матеріалів (подрібнювачі, бетонники, працівники кар'єрів);
  - рослинництво (трактористи, комбайнери);
  - тваринництво (оператори птахофабрик, тваринники).
- Різні легеневі реакції на мінеральний пил представлені в табл. 1.

Таблиця 1

**Легеневі реакції на мінеральний пил**

Легенева реакція	Приклади
Накопичення макрофагів з невеликим відкладенням ретикуліну.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антракоз</li> <li>• Сидероз</li> <li>• Станноз</li> <li>• Баритоз</li> <li>• Вугільний пневмоконіоз (плями)</li> <li>• Алюмінієвий пневмоконіоз (гранульований алюміній)</li> </ul>
Вузловий чи масивний фіброз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Силікоз</li> <li>• Змішано-пиловий пневмоконіоз</li> <li>• Вугільний пневмоконіоз (вузлики)</li> </ul>
Дифузний фіброз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азбестоз</li> <li>• Твердометалевий пневмоконіоз</li> <li>• Алюмінієвий пневмоконіоз (дим алюмінію та штампований алюміній)</li> </ul>
Епітеліоїдні та гігантоклітинні гранулеми	Хронічний бериліоз
Альвеолярний ліпопротеїноз	«Гострий» силікоз, але також спостерігається при сильному впливі іншого пилу
Хвороба дрібних дихальних шляхів	Різний пил

## 11.2. Осадження і видалення пилу з легень та локальне поширення пневмоконіозів

Щоб досягти легень, частинки пилу мають бути дуже маленькими (1–5 мкм, мікрон). Щільність та форма частинок також впливають на аеродинамічні властивості пилу. Фактори хазяїна, такі як характеристики повітряного потоку, характер розгалуження дихальних шляхів та захворювання дихальних шляхів, мають значення при відкладенні пилу. Визнано три механізми осадження:

1. Інерційне зіткнення: коли повітряні потоки змінюють напрямок або швидкість, інерція захоплених частинок змушує їх зберігати початковий напрямок на відстані, який залежить від їхньої щільності та квадрата їх діаметра. Ті ж правила діють і щодо автомобіля, що надто швидко наближається до повороту: машина врізається в зовнішню сторону повороту.

2. Седиментація (гравітаційне осідання): під дією сили тяжіння частинки осідають зі швидкістю, пропорційною їх щільності та квадрату їх діаметра.

3. Дифузія: дуже маленькі частинки в повітрі набувають хаотичного руху в результаті бомбардування молекулами навколишнього газу.

Частинки пилу, що вдихаються, можуть осідати в альвеолах, якщо вони мають діаметр в межах 1–5 мкм, мають приблизно сферичну форму і за щільністю наближаються до щільності води. Більш великі або щільні частинки вдаряються або осаджуються на стінках дихальних шляхів, що проводять, і швидко видаляються під впливом ресничок. Частинки меншого розміру можуть досягати альвеол, але не осаджуються так легко, і тому багато з них видихається. Дуже дрібні частинки осаджуються на стінках альвеол шляхом дифузії, але вони настільки малі, що загальна кількість пилу, що осаджується таким шляхом, незначна в порівнянні з тим, що осаджується шляхом седиментації. Прямі вимірювання показують, що більша частина легеневого пилу (96%) має діаметр частинок менше 2,5 мкм [26].

Волокнисті частинки пилу поводяться інакше. Волокна довжиною понад 100 мкм можуть досягати альвеол, якщо вони дуже тонкі і залишаються орієнтованими за потоком повітря. Проникнення волокна

обернено пропорційне довжині шляху та кількості біфуркацій. У високих людей з довшими дихальними шляхами спостерігається менше відкладення, ніж у невисоких людей, у яких завжди більше альвеолярне відкладення при тому ж рівні впливу.

У праву легеню потрапляє трохи більше пилу, ніж у ліву, у зв'язку з тим, що правий головний бронх ближче до трахеї, ширший і коротший за лівий і функціонально становить 55% за вдиханням повітря [27,28].

Пил, що вдихається та осідає в дихальних шляхах, видаляється протягом одного-двох днів під впливом в'язкого (миготливого) епітелію. Тільки пил, який досягає альвеол, може викликати пневмоконіоз, і більша частина його також видаляється, але швидкість виведення тут набагато повільніша: багато шахтарів продовжують відкашлювати шахтний пил через роки після виходу на пенсію. Альвеолярний кліренс значною мірою здійснюється макрофагами, головним чином через дихальні шляхи до глотки, а також через лімфатичні судини до регіонарних лімфатичних вузлів. Повітроносні шляхи та інтерстиціальні шляхи з'єднуються на бронхіолярному рівні [29], де деякі запилені макрофаги залишають інтерстицій і потрапляють у повітряний простір [30]. Цей взаємозв'язок, ймовірно, є шляхом, яким циркулюючі макрофаги очищують інші частини тіла від ендогенних або екзогенних твердих частинок через легені [31]. Довгі азбестові волокна є особливою проблемою для видалення макрофагами. Деякі мінерали, особливо хризотилевий азбест, з фізико-хімічної точки зору розчиняються у легенях повільно.

Лише невелика частина пилу, що вдихається, досягає інтерстиція, що є необхідним патогенетичним елементом розвитку пневмоконіозу. Деяка кількість вільного пилу проникає через пов'язану з бронхами лімфоїдну тканину [32], а частина поглинається альвеолярним епітелієм або його «дифундує» [33]. Частина цієї речовини транспортується протягом кількох годин у внутрішньогрудні лімфатичні вузли [34]. Ця транслокація настільки швидка, що вважається, що вона не зачіпає фагоцити, хоча інтерстиціальні макрофаги, напевно, відіграють важливу роль у продовженні транспортування пилу до вузлів. Ультрадрібні частинки пилу особливо підлягають транспортуванню через альвеолярний епітелій. Цілісність альвеолярного епітелію дуже важлива для переміщення пилу з повітряних просторів до інтерстицій. Набагато більше пилу досягає інтерстицію, якщо епітелій пошкоджено [35].

Широко поширена думка, що макрофаги, що залишили інтерстиції з альвеолярного простору, ніколи не повертаються, але це, можливо, невірно [36]. Макрофаги накопичуються в альвеолах, що граничать з термінальними та респіраторними бронхіолами і, зрештою, повністю їх заповнюють. Ерозія альвеолярного епітелію дозволяє цим макрофагам повторно проникнути в інтерстицій [37], дуже близько до осередків лімфоїдної тканини, пов'язаної зі слизовою оболонкою бронхів (MALT), які виявляються поблизу термінальних бронхіол. Ці агломерації охороняють гирла лімфатичних судин, які починаються у цій точці, проте, альвеоли позбавлені лімфатичних судин. Запилені інтерстиціальні макрофаги накопичуються всередині та навколо бронхіальної MALT, яку CS. Macklin назвав пиловими відстійниками [38]. Більшість пневмоконіотичних уражень виявляються в області пилових відстійників і тому є осередковими. Азбестоз є скоріше дифузним, ніж осередковим, оскільки довгі волокна азбесту нелегко мобілізуються і не можуть концентруватися в центріацинарних пилових відстійниках. Іноді це і спостерігається у разі пластинчастого неволокнистого пилу, такого як тальк, слюда, каолініт та польовий шпат [39,40]. Всередині пилозбірників частинки пилу не статичні. Вони постійно вивільнюються і повторно поглинаються інтерстиціальними макрофагами, і, оскільки ці клітини рухливі, пил, що послідовно вдихається, незабаром стає тісно перемішаним [41]. Макрофаги відіграють важливу роль у пневмоконіозі, і якщо пил фіброгенний, повторний фагоцитоз неруйнованих мінеральних частинок призводить до постійної стимуляції фіброblastів.

Пневмоконіоз вражає обидві легені, але рідко рівномірно, а при деяких пневмоконіозах спостерігаються характерні закономірності ураження легень. У більшості випадків ураження більш численні і краще розвинені у верхніх частках, ніж у нижніх, але у разі азбестозу спостерігається протилежне. Причини цього складні, але, певно, пов'язані із співвідношенням осадження пилу до виведення, оскільки вплив пилу залежатиме як від його кількості, так і від тривалості його перебування в легенях. Існують добре відомі регіональні відмінності у розподілі та виведенні матеріалу, що вдихається, які, у свою чергу, залежать від вертикального положення людини, внаслідок чого гравітаційні сили максимальні у верхівках. У стані спокою верхівки легень

майже не кровопостачаються, тому утворення та кліренс лімфи в основах значно кращі [42]. Як відомо, і аерація верхніх часток легень менш інтенсивна, а альвеоли нижніх часток отримують більше повітря, ніж альвеоли верхніх часток. Вважається, що великі дихальні екскурсії біля основ сприяють рухливості макрофагів. Тому слід очікувати, що нижні частки одночасно отримуватимуть і видалятимуть більше пилу, ніж верхівки, що ускладнює теоретичний прогноз, які частини легень несуть найбільше навантаження пилом. Фактично, більше пилу всіх типів виявляється у верхніх частках, ця частина найсильніше вражається всіма типами пневмоконіозів, крім азбестозу [43]. Схильність азбесту вражати периферію нижніх часток пояснюється переважанням там небезпечних довгих азбестових волокон [44].

### **11.3. Верифікація пилу**

---

---

Чорний колір вуглецю та червоно-коричневий колір заліза дають достатньо доказів як неозброєним оком, так і мікроскопічно, говорити про тип і кількість цього пилу, коли він присутній у легенях, але інший неорганічний пил ідентифікувати складніше. Однак висувний підлоговий конденсатор і фільтри Polaroid для перевірки рефрактерності і подвійного променезаломлення відповідно є корисними доповненнями, якими гістопатологи часто нехтують. Кристалічний кремнезем традиційно вважається слабо двоприменезаломлюючим на відміну від силікатів, які зазвичай яскраво проявляються при використанні простих схрещених поляроїдних фільтрів [44]. Проте у сучасних лампах для мікроскопів, якщо джерело світла встановлено на високу інтенсивність при використанні фільтрів Polaroid, як кремнезем, так і силікати мають подвійне променезаломлення [45]. Мінералоги використовують для аналізу поляризаційну мікроскопію, але тільки при вивченні великих полірованих кристалів з контрольованою орієнтацією світла. Дрібні частинки пилу, виявлені в зрізах тканин, занадто малі, щоб їх можна було проаналізувати за допомогою цього методу, але ж таки він дуже корисний для виявлення їх наявності.

Форма частинок дає корисний індикатор типу мінералу, але зовнішній вигляд іноді оманливий: пластинчасті кристали тальку рідко спостерігаються як такі, зазвичай їх розглядають з реберної тканини, коли вони здаються голчастими. Іноді для ідентифікації мінералів можна використовувати фарбування, наприклад, модифіковану реакцію Перлса для заліза, що вдихається, і алюмінієве фарбування Ірвіна для алюмінію, але їх теж значною мірою замінили сучасні аналітичні методи.

Аналітична електронна мікроскопія дуже корисна під час ідентифікації мінералів. В порівнянні з трансмісійною електронною мікроскопією скануюча електронна мікроскопія дозволяє досліджувати товстіші зрізи, проте, не виявляє дуже дрібні частинки. Водночас скануюча електронна мікроскопія дозволяє досліджувати більше тканин і уникати труднощів з розрізанням мінеральних частинок ультрамікротомом.

Мінеральні частинки в депарафінованому зрізі товщиною 5 мкм можна розпізнати в скануючому електронному мікроскопі, призначеному для збору зворотно розсіяних електронів [46,47]. Потім прилад можна сфокусувати на точках потенційного інтересу і переключитися на дифракцію рентгенівських променів, яка дає інформацію про кристалічну структуру. Отже, різні силікати можна відрізнити один від одного, а також кремнезему, який реєструється як чистий кремній, при цьому кисень (атомний номер 8) не виявляється. Той факт, що елементи з низьким атомним номером, що становлять органічні хімічні речовини, не виявляються, означає, що будь-які мінерали (крім берилію, атомний номер 4) можна легко розпізнати в зрізах тканин. А втім, аналізувати можна лише частинки: елементи, присутні лише у молекулярних кількостях, неможливо визначити за допомогою рентгенівського аналізу.

Виявлення слідових кількостей берилію потребує об'ємного хімічного аналізу або методів, які не є широко доступними, наприклад, атомно-абсорбційна спектроскопія, нейтронно-активаційний аналіз та мікрозондова мас-спектроскопія. [48]. Останній із перерахованих методів може забезпечити молекулярний (на відміну від елементного) аналіз органічних, а також неорганічних частинок [49]. Ще одним викликаючим інтерес аналітичним методом є мікроскопічна інфрачервона спектроскопія, яка дає дані про складну природу мікроскопічних частинок у зрізах тканин. Мікроскопічна інфрачервона спектроскопія також корисна

з цього погляду. Деякі метали спричиняють гіперчутливість, яку можна виявити, піддаючи лімфоцити пацієнта впливу металів та вимірюючи їх реакцію *in vitro* [50].

#### **11.4. Альвеолярний ліпопротеїноз у відповідь на сильний вплив пилу та аморфний кремнезем, кізельгур, ізельгур (кейзельгур, діатомова земля), силікати, інертний пил та пневмоконіоз змішаного пилу**

---

---

Ще одним ускладненням впливу кремнезему є розвиток альвеолярного ліпопротеїнозу. [51,52]. Дуже сильний експериментальний вплив кремнезему та інших видів пилу стимулює гіперсекрецію альвеолярного сурфактанту до такого ступеню, що нормальний механізм кліренсу пригнічується [53,54]. Альвеолярні макрофаги збільшені за рахунок численних фаголізосом, роздутих пластинчастими тілами, які є проковтнутими сурфактантами. Альвеоли заповнені такими клітинами і, маючи пінисту цитоплазму, створюють ознаки ендогенної ліпідної пневмонії, подібної до тієї, яка частіше зустрічається при обструктивному пневмоніті, дистальному по відношенню до бронхіальної пухлини. Макрофаги поступово розпадаються, і вільна денатурована поверхнево-активна речовина повільно ущільнюється, і протягом цього часу її фарбування як еозином, так і реагентом (кислотою) Шиффа (H. Schiff), посилюється, у зв'язку з чим маніфестується альвеолярний ліпопротеїноз, тобто накопичення сурфактанту в альвеолах. Цей процес запобігає агрегації та концентрації пилу у звичайних осередках і тим самим перешкоджає розвитку силікозу. Ліпопротеїноз і силікоз можуть спостерігатися поєднано, але найчастіше у різних частках та сегментах легень виявляється один чи інший. Ліпопротеїноз має серйозний вплив на функцію легень, але на відміну від силікозу потенційно зворотний при можливості масивного альвеолярного лаважу.

Штучні субмікронні форми кремнезему, відомі як аморфний, склоподібний, колоїдний, синтетичний або осаджений кремнезем, широко

використовуються в промисловості. Вони складаються із чистого некрystalічного діоксиду кремнію. Розмір частинок коливається від 5 до 200 нм, але розміри агрегатів частинок становлять від 1 до 10 мкм. Промислові дослідження показують, що вдихання такого пилу нешкідливе, і ці спостереження узгоджуються з результатами експериментів на тваринах. Відомо, що аморфний кремнезем є основним компонентом скам'янілих залишків діатомей, складових осадової породи – діатоміту. Зазвичай його видобувають у відкритий спосіб, після чого породу дроблять і обпалюють. Обпалений продукт використовується у фільтрах, ізоляційному матеріалі та як наповнювач. Будучи аморфним, кремнезем у діатоміті нешкідливий, але пропінання (> 1000° С) призводить до його перетворення на кристалічні форми кремнезему. Кизельгуровий пневмоконіоз є незвичайним явищем, і його ризик, певно, пов'язаний з кількістю кристобаліту та тридиміту (дві форми кристалічного кремнезему), що утворюються у процесі випалу [55,56].

Силікати є комплексними сполуками, в яких кремній і кисень утворюють аніон у поєднанні з катіонами, такими як алюміній і магній. У свою чергу, тальк, наприклад, являє собою гідратований силікат магнію з формулою  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ . До силікатів належать волокнисті форми (азбест та цеоліти), пластинчасті форми (тальк та слюда) і глини (каолініт та фуллерова земля). На гістологічних зрізах пластинчасті частинки тальку та слюди зазвичай зрізані по дотичній, і тому мають голчасту форму. Вони мають сильне подвійне променезаломлення, а глини – слабке. Частинки тальку у легенях, довжина яких перевищує 5 мкм, повинні викликати підозру на внутрішньовенне вживання наркотиків.

З волокнистих силікатів цеоліт використовується як будівельний матеріал у деяких виробництвах, особливо в центральній Туреччині. Пневмоконіоз не є проблемою, але цеоліти становлять медичний інтерес, оскільки, як і азбест, вони представляють ризик виникнення мезотеліоми.

Доволі цікаво, що пневмоконіоз був описаний при використанні різних неволокнистих силікатів, особливо в гумовій промисловості, де в якості мастильних матеріалів використовується тальк і рідше слюда. Інші професії, що представляють ризик, включають видобуток

каолініту з порцелянової глини (каоліну), а також відкритий і підземний видобуток фулерової землі (монтморилонітової, бентонітової та аттапульгітової глин, які спочатку використовувалися при «валянні» (знежиренні) вовни) [57,58,59]. Проте усі ці речовини здебільшого забруднені кремнеземом, азбестом або ними обома, і виникає питання, чи є вони взагалі в чистому вигляді фіброгенними.

Модифікуючий вплив інертних речовин, таких як залізо та кремнезем, добре відомий, і було висловлено припущення, що тальк, слюда та фулерова земля діють аналогічним чином до їх більш фіброгенних домішок. Приписувані їм пневмоконіози насправді є змішанопилувими пневмоконіозами або азбестозами. Протилежні дані отримані з повідомлень про легеневий фіброз у людей, які зазнали сильного впливу чистого тальку, слюди або каоліну [39].

Всі ці силікати проявляються в тканинах у вигляді пластинчастих кристалів з подвійним променезаломленням, які часто викликають реакцію гігантських клітин на стороннє тіло, що може призвести до утворення фіброзних вузлів. Також можуть виникати великі осередкові ураження, що нагадують прогресуючий фіброзний фенотип вугільників, а також дифузну «азбестозоподібну» форму пневмоконіозу, остання з яких пояснюється поганою іммобілізацією макрофагами пластинчастих частинок [60, 61, 62]. У зв'язку з цим можна припустити, що силікати дійсно фіброгенні, якщо їх вдихати в достатній кількості. Очевидно, вони різняться за фіброгенністю, але не у всіх випадках вони менш фіброгенні, ніж кремнезем.

Стосовно інертного пилу, він не є фіброгенним і, таким чином, не має великого клінічного значення, хоча елементи з високим атомним номером можуть викликати яскраві (контрастні) рентгенограми органів грудної клітки.

Втім, слід зазначити, що інертні або слабофіброгенні матеріали можуть бути пов'язані з речовинами, що мають медичне значення, наприклад, каолін, бентоніт та барити (барит) можуть бути забруднені кремнеземом [63,64], а тальк може бути забруднений азбестом.

Відкладення вуглецю зазвичай спостерігається у легенях, особливо у міських жителів та курців тютюну. Він також є основним компонентом вугілля, що розглядається окремо нижче, і великі кіль-

кості чистого вуглецю можуть вдихатися робітниками, зайнятими у виробництві технічного вуглецю, вугільних електродів та деревного вугілля [65, 66]. Тяжкі відкладення чистого вуглецю також можуть бути отримані, коли деревина спалюється в цехах без димаря, так звані «хижинні легені» (hut lung) [67]. Цей термін може також застосовуватись і до внутрішнього отримання вуглецю, змішаного з кремнеземом або силікатами, що призводить до утворення змішано-пилового пневмоконіозу.

Термін «пневмоконіоз змішаного пилу» стосується змін, викликаних вдиханням суміші кремнезему та деяких інших менш фіброгенних речовин, таких як залізо, вуглець, каолін або слюда [68, 69]. Частка кремнезему здебільшого становить менше 10%. Типові професії включають ливарну справу та зварювання, а також видобуток вугілля, гематиту, сланцю та порцелянової глини.

Під інертним пилом розуміють тонко розмелений негорючий мінеральний матеріал (вапняк, гіпс, глина та ін.), що використовується у шахтах як засіб захисту від вибуху вугільного пилу. Цей пил знижує температуру середовища при горінні та вибуху вугільного пилу та метану.

Також інертний пил не є фіброгенним і, таким чином, не має великого клінічного значення, хоча елементи з високим атомним номером можуть викликати яскраві, контрастні зображення на рентгенограмі органів грудної клітки.

Слід зазначити, що інертні або слабофіброгенні матеріали можуть бути пов'язані з речовинами, що мають медичне значення, наприклад, каолін, бентоніт та барити (барит), які часто забруднені кремнеземом, а тальк може бути забруднений азбестом. [70].

Найбільш відомим з інертного мінерального пилу, що вдихається, є вуглець, а з решти найбільш поширене залізо. Інші включають олово та барій (баритоз). У свою чергу баритоз – це доброякісний тип пневмоконіозу, спричинений тривалим впливом барієвого пилу.

Барій має високу рентгеноконтрастність, і хвороба може розвинути через кілька місяців від початку його впливу. На рентгенограмі видно надзвичайно щільні дискретні невеликі затемнення діаметром 2–4 мм, іноді зіркоподібної конфігурації. Їх розподіл є рівномірним.

Коли їх дуже багато, накладання може справляти враження злиття, але насправді цього не відбувається. Прикореневі лімфатичні вузли можуть бути непрозорими, але не збільшеними.

Частинки пилу, що затримуються в легенях, відкладаються в пилових відстійниках Макліна (Macklin's), завантажених макрофагами, які легко зв'язуються там кількома волокнами ретикуліну. Колаген не утворюється, і робітник не страждає від будь-яких побічних ефектів. Легені набувають кольору пилу, а при сидерозі мають інтенсивний цегляно-червоний відтінок.

Відкладення вуглецю зазвичай спостерігається у паренхимі легень, і більш характерно для міських жителів та курців тютюну. Вуглець також є основним компонентом вугілля, що розглядається окремо, і великі кількості чистого вуглецю можуть вдихатися робітниками, зайнятими у виробництві технічного вуглецю, вугільних електродів та деревного вугілля [71]. Хоча вуглець вважається не фіброгенною речовиною, дуже важкі навантаження на легені, що виникають у таких галузях, можуть призвести до ускладненої форми пневмоконіозу, відомої як прогресуючий фіброзний фенотип, який частіше зустрічається у робочих вугільної промисловості (рис. 4).



Рис. 4. Прогресуючий фіброзний фенотип. Чоловік, 59 років, з твердометалевим пневмоконіозом. КТВР (а): розрізнені ділянки за типом «матового скла», дрібна сітчастість та тракційні бронхоектази. КТВР, отримана 3 роки по тому (б): збільшення розмірів паренхіматозних аномалій, виражена ретикуляція та прогресування тракційних бронхоектазів. КТВР 5 років по тому (с): щільні збільшені паренхіматозні помутніння, «стільниковість», фіброз, тракційні бронхоектази.

## **11.5. Гематит, рак легень та захворювання нирок, спричинені кремнеземом**

У 1987 році Міжнародне агентство з дослідження раку розглянуло серію досліджень, що припускають наявність зв'язку між вдиханням кремнезему та раком легень, та дійшло висновку, що доказів канцерогенності кристалічного кремнезему у експериментальних тварин було достатньо, тоді як у людей їх було обмежено [72]. Подальші епідеміологічні публікації були розглянуті в 1996 році, коли було зроблено висновок, що епідеміологічні дані, що пов'язують вплив кремнезему з ризиком раку легень, стали дещо переконливішими, але за відсутності фіброзу легень залишалися мізерними. [73]. Патологічні дані також незначні, оскільки передракові зміни навколо кремнієвих вузликів рідко бувають очевидними. І все ж, на підставі цих досить необґрунтованих доказів, рак легень за наявності силікозу (але не пневмоконіозу, спричиненого вугіллям або змішаним пилом) було визнано у Великій Британії протокольним промисловим захворюванням з 1992 року [74]. Деякі подальші дослідження підтвердили це рішення [75]. На відміну від мізерних даних про класичний силікоз докази, що пов'язують бронхокарциному з рідкісною дифузною картиною фіброзу, що приписується кремнезему і змішаному пилу, набагато переконливіше і здаються незаперечними.

У деяких пацієнтів, які зазнали впливу кремнезему, розвивається захворювання нирок. Певно, діють два механізми. По-перше, транслокація частинок кремнезему з легенів призводить до їх відкладення в інтерстиції нирок з подальшою нефротоксичністю. По-друге, кремнезем стимулює аутоімунну відповідь, що характеризується утворенням різних антитіл, зокрема, ревматоїдного фактора та антинуклеарних антитіл, що призводить до розвитку гломерулонефриту, опосередкованого імунними комплексами [76, 77].

Інші інертні пили включають барій, який також має високий атомний номер і тому є рентгенконтрастним, та мінерали з низькою радіоактивністю, такі як вапняк, мармур та цемент (усі вони складаються в основному з карбонату кальцію) та гіпс (гідратований сульфат кальцію). Втім, видобуток барієвої руди (майже повністю у формі сульфату

барію, відомого як барити в Європі та барит у США) може потягти за собою вплив кремнезему і силікатів. Чистий баритоз нагадує станноз та сидероз.

Вплив кремнезему змінено, і хоча фіброзні вузлики формуються, їм не вистачає чітко окресленого контуру і концентричного рисунка, властивих класичному силікозу. Ураження розташовуються центріацінарно і мають зірчастий контур із прилягаючою рубцевою емфіземою. Вони тверді і здебільшого мають діаметр не більше 5 мм і дуже нагадують фіброзні вузлики простого вугільного пневмоконіозу. Іноді зустрічаються і зливні ураження, які нагадують прогресуючий масивний фіброз у робітників-вугільників і є одним великим ураженням, а не скупченням окремих вузликів, як при запущеному силікозі. Сильний пил зазвичай маніфестується в ураженнях будь-якого розміру і складається з чорного вуглецю або бурого заліза, змішаного з кристалами різного ступеня подвійного променезаломлення, причому силікати зазвичай мають сильне подвійне променезаломлення, а кремнезем – слабке. Кальцифікація незвичайна. Змішано-пиловий пневмоконіоз підвищує ризик розвитку туберкульозу легень, але не настільки, як силікоз. У деяких випадках зірчасті вузлики супроводжуються дифузним фіброзом, як, наприклад, при силікозі, що також можливо пов'язане із взаємодією пилу та імунологічних факторів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Industrial Injuries Advisory Council. HMSO; London: 1973. Pneumoconiosis and byssinosis. p. 1. [Google Scholar]
2. Parkes WR. In: Occupational Lung Disorders. 3rd ed. Parkes WR, editor. Butterworth Heinemann; Oxford: 1994. Aerosols: their deposition and clearance; p. 35 <https://doi.org/10.1201/9781315381848>
3. Meiklejohn A. The origin of the term 'pneumonokoniosis' Br J Ind Med. 1960; 17:155–160. PMID: PMC1038042
4. Begin R, Cantin A, Berthiaume Y, et al. Airway function in lifetime-nonsmoking older asbestos workers. Am J Med. 1983; 75:631–638. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90449-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90449-7)
5. Wright JL, Churg A. Severe diffuse small airways abnormalities in long term chrysotile asbestos miners. Br J Ind Med. 1985; 42:556. DOI: 10.1136/oem.42.8.556

6. Wright JL, Churg A. Morphology of small-airway lesions in patients with asbestos exposure. *Hum Pathol.* 1984; 15:68–74. DOI: 10.1016/s0046-8177(84)80332–9
7. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis: an update of the diagnostic criteria. Report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 34:462–480. PMID: 20196674 DOI: 10.5858/134.3.462
8. Thurlbeck WM. In: Chronic airflow obstruction in lung disease. Thurlbeck WM, editor. Saunders; Philadelphia: 1976. Morphology of emphysema and emphysema-like conditions; pp. 98–99. PMID: 2404712
9. Abramson MJ, Wlodarczyk JH, Saunders NA, et al. Does aluminum smelting cause lung disease? *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139:1042–1057. PMID: 2648910 DOI: 10.1164/ajrccm/139.4.1042
10. Shaver CG, Riddell AR. Lung changes associated with the manufacture of alumina abrasives. *Am J Med Sci.* 1947; 29:145–157. PMID: 20296238
11. Crombie DW, Blaischell JL, MacPherson G. The treatment of silicosis by aluminum powder. *Can Med Assoc J.* 1944; 50:318–328. PMID: 20323057
12. Duchange L, Bricchet A, Lamblin C, et al. Silicose aigue. Caractéristiques cliniques, radiologiques, fonctionnelles et cytologiques du liquide broncho-alvéolaire. A propos de 6 observations. *Rev Mal Resp.* 1998; 15:527–534. [PubMed] [Google Scholar]
13. Goralewski G, Jaeger R. Zur Klinik, Pathologie and Pathogenesis der Aluminiumlunge. *Arch Gewerbepath Hyg.* 1941; 11:102–105. [Google Scholar]
14. Goralewski G. Die Aluminiumlunge – eine neue Gewerbeerkrankung. *Z f d ges Inn Med.* 1947; 2:665–673. [Google Scholar]
15. Corrin B. Aluminium pneumoconiosis I. in vitro comparison of stamped aluminium powders containing different lubricating agents and a granular aluminium powder. *Br J Ind Med.* 1963; 20:264–267. doi: 0.1136/oem.20.4.264
16. Corrin B. Aluminium pneumoconiosis II. Effect on the rat lung of intratracheal injections of stamped aluminium powders containing different lubricating agents and of a granular aluminium powder. *Br J Ind Med.* 1963; 20:268–276. DOI: 10.1136/oem.20.4.268
17. Herbert A, Sterling G, Abraham J, et al. Desquamative interstitial pneumonia in an aluminum welder. *Hum Pathol.* 1982; 13:694–699. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(82\)80291-8](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(82)80291-8)
18. Vuyst P, Dumortier P, Schandene L, et al. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminum dusts. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135:493–497. DOI: 10.1164/arrd.1987.135.2.493

19. Chen W-J, Monnat RJ, Chen M, et al. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Hum Pathol.* 1978; 9:705–711. DOI: 10.1016/s0046-8177(78)80053–7
20. McDonald JW, Ghio AJ, Sheehan CE, et al. Rare earth (cerium oxide) pneumoconiosis: analytical scanning electron microscopy and literature review. *Mod Pathol.* 1995; 8:859–865. PMID: 8552576
21. Davison AG, Haslam PL, Corrin B, et al. Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax.* 1983; 38:119–128. DOI: 10.1136/thx.38.2.119
22. Schepers GWH. The biological action of tungsten carbide and cobalt: studies on experimental pulmonary histopathology. *Arch Ind Health.* 1955; 12:140–146. PMID: 14397858
23. Demedts M, Gheysens B, Nagels J, et al. Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130:130–135. PMID: 6742597 DOI: 10.1164/arrd.1984.130.1.130
24. Nemery B, Nagels J, Verbeken E, et al. Rapidly fatal progression of cobalt lung in a diamond polisher. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:1373–1378. PMID: 2160215 DOI: 10.1164/ajrcm/141.5\_Pt\_1.1373
25. Rolfe MW, Paine R, Davenport RB, et al. Hard metal pneumoconiosis and the association of tumor necrosis factor-alpha. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146:1600–1602. PMID: 1456582 DOI: 10.1164/ajrcm/146.6.1600
26. Churg A, Brauer M. Human lung parenchyma retains PM2.5. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:2109–2111. PMID: 9196123 DOI: 10.1164/ajrcm.155.6.9196123
27. Schlesinger MR, Lippman M. Particle deposition in casts of the human upper tracheobronchial tree. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1972; 33:237–250. PMID: 5080675 DOI: 10.1080/0002889728506636
28. Pityn P, Chamberlain MJ, King ME, et al. Differences in particle deposition between the two lungs. *Respir Med.* 1995; 89:15–19. PMID: 7708974 DOI: 10.1016/0954–6111(95)90065–9
29. Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992; 6:535–542. PMID: 1581076 DOI: 10.1165/ajrcmb/6.5.535
30. Brundelet PJ. Experimental study of the dust-clearance mechanism of the lung. *Acta Path Microbiol Scand.* 1965:7–141. doi: 10.1016/B978-0-7020-3369-8.00007–0
31. Cordingley JL, Nicol T. The lung: an excretory route for macromolecules and particles. *J Physiol (London)* 1967; 190:7. PMID: 6049019

32. Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992; 6:535–542. PMID: 1581076 DOI: 10.1165/ajrcmb/6.5.535
33. Churg A. The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:1124–1140. PMID: 8887617 DOI: 10.1164/ajrccm.154.4.8887617
34. Lehnert BE, Valdez YE, Stewart CC. Translocation of particles to the tracheobronchial lymph nodes after lung deposition: kinetics and particle-cell relationships. *Exp Lung Res.* 1986; 10:245–266. PMID: 3698927 DOI: 10.3109/01902148609061496
35. Adamson IYR, Prieditis H. Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increases particle translocation to lymph nodes. *Exp Lung Res.* 1998; 24:293–306. PMID: 9635252 DOI: 10.3109/01902149809041536
36. Corry D, Kulkarni P, Lipscomb MF. The migration of bronchoalveolar macrophages into hilar lymph nodes. *Am J Pathol.* 1984; 115:321–328. PMID: 6731584
37. Policard A, Collet A, Pregermain S, et al. Etude au microscope electronique du granulome pulmonaire silicotique experimental. *Presse Med.* 1957; 65:121–124. doi: <https://doi.org/10.1159/000385910>
38. Macklin CS. Pulmonary sumps, dust accumulations, alveolar fluid and lymph vessels. *Acta Anat.* 1955; 23:1–33. PMID: 14349530 DOI: 10.1159/000140979
39. Gibbs AE, Pooley FD, Griffiths DM, et al. Talc pneumoconiosis – a pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol.* 1992; 23:1344–1354. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90053-6](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90053-6)
40. Honma K, Chiyotani K. Diffuse interstitial fibrosis in nonasbestos pneumoconiosis – a pathological study. *Respiration.* 1993; 60:120–126. PMID: 8341854 DOI: 10.1159/000196185
41. Heppleston AG. The disposal of coal and haematite dusts inhaled successively. *J Pathol Bacteriol.* 1958; 75:113–126. <https://doi.org/10.1136/oem.37.4.337>
42. Goodwin RA, Des Prez RM. Apical localization of pulmonary tuberculosis, chronic pulmonary histoplasmosis, and progressive massive fibrosis of the lung. *Chest.* 1983; 83:801–805. PMID: 6839825 DOI: 10.1378/chest.83.5.801
43. Sebastien P, Fondimare A, Bignon J, et al. In: *Inhaled Particles IV.* Walton WH, editor. Pergamon; Oxford: 1977. Topographic distribution of asbestos fibres in human lung in relation to occupational and non-occupational exposure; pp. 435–446. PMID: 1236233 Accession: 041820024
44. Churg A. The distribution of amosite asbestos in the periphery of the normal human lung. *Br J Ind Med.* 1990; 47:677–681. doi: 10.1136/oem.47.10.677

45. Silicosis and Silicate Disease Committee Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112:673–720. OSTI ID:7138498
46. McDonald JW, Roggli VL. Detection of silica particles in lung tissue by polarizing light microscopy. *Arch Pathol Lab Med.* 1995; 119:242–246. PMID: 7887777
47. Crocker PR, Toulson E, Levison DA. Particles in paraffin sections demonstrated in the backscattered electron image [BEI] *Micron.* 1982; 13:437–446. [https://doi.org/10.1016/0047-7206\(82\)90095-4](https://doi.org/10.1016/0047-7206(82)90095-4)
48. Jones-Williams W, Wallach ER. Laser probe mass spectrometry (LAMMS) analysis of beryllium, sarcoidosis and other granulomatous diseases. *Sarcoidosis.* 1991; 6:111–117. PMID: 2602683
49. DeNollin S, Poels K, VanVaeck L, et al. Molecular identification of foreign inclusions in inflammatory tissue surrounding metal implants by Fourier transform laser microprobe mass spectrometry. *Pathol Res Pract.* 1997; 193:313–318. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(97\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(97)80009-X)
50. Jones Williams W, Williams WR. Value of beryllium lymphocyte transformation test in chronic beryllium disease and in potentially exposed workers. *Thorax.* 1983; 38:41–44. DOI: 10.1136/thx.38.1.41
51. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis. *Dis Chest.* 1969; 55:274–284. DOI: 10.1378/chest.55.4.274
52. Xipell JM, Ham KN, Price CG, et al. Acute silicolipoproteinosis. *Thorax.* 1977; 32:104–111. DOI: 10.1136/thx.32.1.104
53. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, et al. Case report: pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130:312–315. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.2.312
54. Miller BE, Bakewell WE, Katyal SL, et al. Induction of surfactant protein (SP-A) biosynthesis and SP-A mRNA in activated type II cells during acute silicosis in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990; 3:217–226. DOI: 10.1165/ajrcmb/3.3.217
55. Chien HP, Lin TP, Chen HL, et al. Right middle lobe atelectasis associated with endobronchial silicotic lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:1619–1622. DOI: 10.5858/2000-124-1619-RMLAAW
56. Rashid AMH, Green FHY. Pleural pearls following silicosis: a histological and electronmicroscopic study. *Histopathology.* 1995; 26:84–87. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00627.x
57. Argani P, Ghossein R, Rosai J. Anthracotic and anthracosilicotic spindle cell pseudotumors of mediastinal lymph nodes: Report of five cases of a reactive lesion that simulates malignancy. *Hum Pathol.* 1998; 29:851–855. DOI: 10.1016/s0046-8177(98)90456-7

58. Chien HP, Lin TP, Chen HL, et al. Right middle lobe atelectasis associated with endobronchial silicotic lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:1619–1622. DOI: 10.5858/2000-124-1619-RMLAAW
59. Rashid AMH, Green FHY. Pleural pearls following silicosis: a histological and electronmicroscopic study. *Histopathology.* 1995; 26:84–87. DOI: 10.1111/j.1365–2559.1995.tb00627.x
60. Zeren EH, Colby TV, Roggli VL. Silica-induced pleural disease: An unusual case mimicking malignant mesothelioma. *Chest.* 1997; 112:1436–1438. DOI: 10.1378/chest.112.5.1436
61. Ng TP, Chan SL. Factors associated with massive fibrosis in silicosis. *Thorax.* 1991; 46:229–232. doi: 10.1136/thx.46.4.229
62. Lynch KM. Silicosis of systemic distribution. *Am J Pathol.* 1942; 18:313–331. PMID: 19970628 PMCID: PMC2032932
63. Langlois SLEP, Sterrett GF, Henderson DW. Hepatosplenic silicosis. *Australas Radiol.* 1977; 21:143–149. DOI: 10.1111/j.1440–1673.1977.tb03185.x
64. Carmichael GP, Targoff C, Pintar K, et al. Hepatic silicosis. *Am J Clin Pathol.* 1980; 73:720–722. DOI: 10.1093/ajcp/73.5.720
65. Eide J, Gylseth B, Skaug V. Silicotic lesions of the bone marrow: histopathology and microanalysis. *Histopathology.* 1984; 8:693–703. DOI: 10.1111/j.1365–2559.1984.tb02381.x
66. Miranda RN, McMillan PN, Pricolo VE, et al. Peritoneal silicosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120:300–302. PMID: 8629911
67. Vallyathan V, Castranova V, Pack D, et al. Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation: potential role of free radicals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:1003–1009. DOI: 10.1164/ajrcm.152.3.7663775
68. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med.* 1966; 124:141–154. DOI: 10.1084/jem.124.2.141
69. Heppleston AG, Styles JA. Activity of macrophage factor in collagen formation by silica. *Nature.* 1967; 214:521–522. DOI: 10.1038/214521a0
70. Carmichael GP, Targoff C, Pintar K, et al. Hepatic silicosis. *Am J Clin Pathol.* 1980; 73:720–722. DOI: 10.1093/ajcp/73.5.720
71. Eide J, Gylseth B, Skaug V. Silicotic lesions of the bone marrow: histopathology and microanalysis. *Histopathology.* 1984; 8:693–703. DOI: 10.1111/j.1365–2559.1984.tb02381.x
72. Miranda RN, McMillan PN, Pricolo VE, et al. Peritoneal silicosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120:300–302. <https://doi.org/10.1080/08958370701479448>
73. International Agency for Research on Cancer (Lyons) Silica and some silicates. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. 1987; 42 ISBN-13 978-92-832-1242-3

74. Weill H, McDonald JC. Occupational lung disease: 1. exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax*. 1996; 51:97–102. doi: 10.1136/thx.51.1.97
75. Department of Social Security. HMSO; London: 1992. Lung cancer in relation to occupational exposure to silica. Report by the Industrial Injuries Advisory Council in accordance with Section 171 of the Social Security Administration Act 1992 on the question whether lung cancer in relation to occupational exposure to silica should be prescribed. p. 1–5. [Google Scholar]
76. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, et al. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax*. 1999; 54:56–59. DOI: 10.1136/thx.54.1.56
77. Osorio AM, Thun MJ, Novak RF, et al. Silica and glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1987; 9:224–230. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(87\)80059-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80059-8)
78. Sherson D, Jorgensen F. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in a sandblaster with silicosis. *Br J Ind Med*. 1989; 46:675–676. doi: 10.1136/oem.46.9.675
79. Chung MP, Kim H, Rhee CH, et al. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. *Chest*. 1998; 113:344–350. DOI: 10.1378/chest.113.2.344
80. Naccache JM, Monnet I, Nunes H, et al. Anthracofibrosis attributed to mixed mineral dust exposure: report of three cases. *Thorax*. 2008; 63:655–657. DOI: 10.1136/thx.2006.070243
81. Wynn GJ, Turkington PM, O’Driscoll BR. Anthracofibrosis, bronchial stenosis with overlying anthracotic mucosa: possibly a new occupational lung disorder. *Chest*. 2008; 134:1069–1073. DOI: 10.1378/chest.08-0814
82. Naccache JM, Monnet I, Guillon F, et al. Occupational anthracofibrosis. *Chest*. 2009; 135:1694. DOI:10.1378/chest.08-2864

---

---

**Розділ 12**

---

---

**ВУГІЛЬНИЙ ПНЕВМОКОНІОЗ  
(CWP – COAL WORKERS  
PNEUMOCONIOSIS)**



CWP визначається як паренхіматозне захворювання легень, що виникає внаслідок вдихання пилу вугільних шахт, який включає як вуглецеві (вугілля), так і невуглецеві мінерали, такі як кремнезем і силікати. Склад шахтного пилу і тяжкість впливу варіюються залежно від посадової інструкції шахтаря [1]. Як і силікоз, CWP класифікується як простий або ускладнений залежно від розміру окремих уражень.

Термін «антракоз» спочатку застосовували до змін, які спостерігають у легенях шахтаря, але тепер його часто розширюють, включивши до нього звичайну вуглецеву пігментацію легень міських жителів. В свою чергу, термін «вугільний пневмоконіоз» більше підходить для особливої форми пневмоконіозу, якому підлягають працівники вугільної промисловості, особливо ті, хто працює під землею. Основний компонент вугілля, вуглець, не є фіброгенним, тому підозра, природньо, падає на зольність шахтного пилу, частина якого походить із вугілля, частина – з прилеглих пластів гірських порід, а частина – з кам'яного пилу, який покладено у виробках для мінімізації ризику вибуху вугільного пилу. Відповідальним збудником, мабуть, є саме вугілля, оскільки у вугільних тримерів, які працюють у доках і не піддаються впливу кам'яного пилу, також розвивається захворювання. Шахтарі, які зіткнулися з кременистими породами, також схильні до розвитку силікозу, як і інші підземні робітники.

## **12.1. Мінералогія вугілля та патанатомія вугільного пневмоконіозу**

---

---

Вугілля складається, здебільшого, з елементарного вуглецю, кисню і водню зі слідами залізної руди і глин, таких як каолінит, мусковіт і іліт, але не містить кремнезему. Вміст мінералів варіюється залежно від типу і рангу (теплової здатності) вугілля. Усе вугілля видобувається з торфу, наймолодшим типом якого є буре вугілля, а найстарішим – антрацит, а між ними – бітумінозне (домашнє) вугілля. У міру старіння вугілля кількість кисню і мінеральних компонентів зменшується, а вугілля твердне. Лігніт м'який і вважається низькосортним, антрацит твердим і високосортним, з проміжним вмістом бітумінозного вугілля.

Хоча високосортне вугілля має низьку мінералізацію, його пил більш токсичний для макрофагів *in vitro* і повільніше елімінується *in vivo*. Це спостереження може пояснити, чому у Великій Британії вугілля високої якості пов'язане з вищою поширеністю вугільного пневмоконіозу.

Низька мінералізація високосортного вугілля позначається на мінералізації легеневої тканини тих, хто точить таке вугілля у Великій Британії, але в Рурському регіоні (Німеччина) та в штаті Пенсільванія (США) легені шахтарів містять більше кремнезему, ніж у тих, хто видобуває бітумінозне вугілля, причому кремнезем, імовірно, надходить з інших джерел. Не дивно, що присутність кремнезему відбивається на реакції тканин на пил, що вдихається, приводячи до більш фіброзної реакції, дуже схожої на пневмоконіоз зі змішаного пилу. Таким чином, у легенях шахтарів спостерігається цілий спектр змін: від вугільного пневмоконіозу через пневмоконіоз змішаного пилу до силікозу. Результати захворюваності кожної людини залежать від природи видобутого вугілля і типу виконуваної роботи.

Мінерологи використовують поляризаційну мікроскопію для аналізу, але тільки шляхом вивчення великих полірованих кристалів з контрольованою орієнтацією світла. Дрібні частинки пилу, виявлені в зрізах тканин, занадто малі, щоб можна було провести аналіз за допомогою цієї техніки, але вона, тим не менш, дуже корисна для їхнього виявлення (рис. 1).

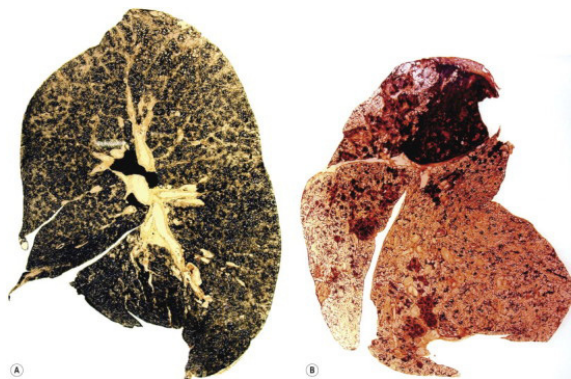


Рис. 1. (А) Легені шахтаря, який видобуває вугілля, і (В) гематит. Відповідні чорний і червоний кольори цих легень дають гарне уявлення про їхній мінеральний вміст.

Форма частинок дає корисну вказівку на тип мінералу, але зовнішній вигляд іноді оманливий: пластинчасті кристали тальку рідко спостерігають як такі, зазвичай їх розглядають з ребра, коли вони здаються голчастими (мал. 2).

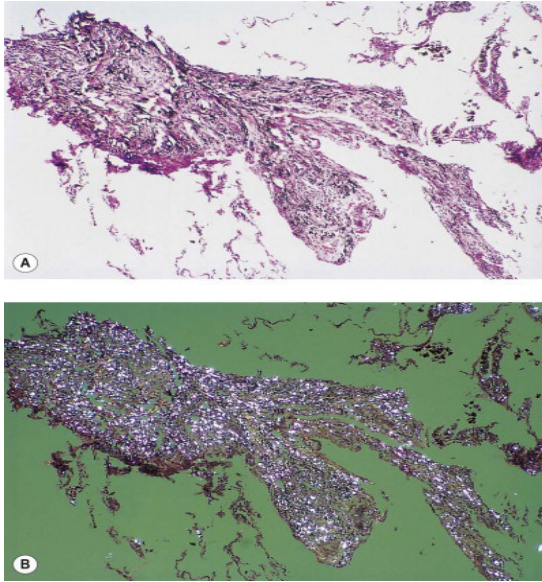


Рис. 2. Тальковий пневмоконіоз. При огляді уражень у (А) неполяризованому світлі видно тільки вуглець, тоді як рясні частинки тальку добре видно при використанні (В) поляризованого світла.

Іноді для ідентифікації мінералів можна використовувати забарвлення, наприклад, модифіковану реакцію Перлса для заліза, що вдихається, та забарвлення алюміноном Ірвіна для алюмінію, але їх також значною мірою було замінено сучасними аналітичними методами.

На високорозвинених британських вугільних шахтах розвиток вугільного пневмоконіозу, мабуть, залежить від загальної маси вдихуваного пилу, тоді як на низькорангових британських вугільних шахтах більше значення має мінеральний склад легеневого пилу [2]. Це може пояснити явно протилежні дані, отримані з різних вугільних родовищ, тобто ці дані ґрунтуються на вугіллі різного складу, яке не є суворо порівнянним. Деякі дослідники наголошували на важливості вмісту кремнезему в пилу, тоді як інші, особливо на великих вугільних родовищах Південного Уельсу (Австралія), не змогли виявити жодного зв'язку між кремнеземом і рівнем пневмоконіозу. Обидва висновки можуть бути правильними, але тільки для конкретної групи шахтарів, обстежених у кожному випадку [3].

Легеневий інтерстиціальний фіброз, задокументований під час аутопсії, різною мірою відзначався в легенях шахтарів у 33% випадків. Інтерстиціальний фіброз може макроскопічно нагадувати стільникову легеню. Гістологічно відкладення чорного пігменту і мінералів у ділянках інтерстиціального фіброзу відмічалися в 53% випадків (рис. 3).

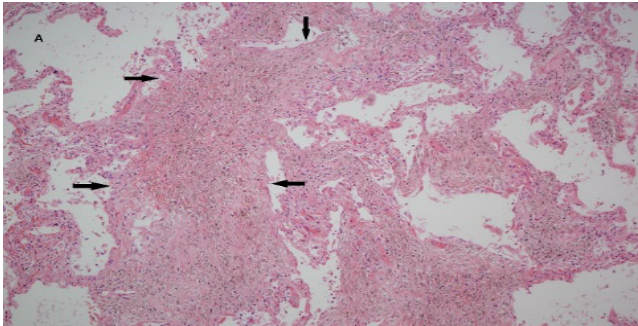


Рис. 3. Дифузний інтерстиціальний фіброз і альвеолярна реконструкція з рясним відкладенням мінерального пилу під час роботи у вугільній шахті. Нормальна альвеолярна архітектура (А) замінена сполучними смужками фіброзної тканини (позначені стрілками).

Однак у решти 47% інтерстиціальний фіброз був непігментованим, що нагадувало тип фіброзу, який спостерігається при ідіопатичному легеневому фіброзі [4]. Хронічну інтерстиціальну пневмонію та фіброз, що нагадують звичайну інтерстиціальну пневмонію, також було виявлено в частини французьких шахтарів із клінічними та рентгенологічними ознаками інтерстиціального захворювання легень зі стільниковою структурою [5].

## 12.2. Простий CWP в морфологічному аспекті

---

Морфологічні ураження вугільного пневмоконіозу, як правило, мають осередковий характер і поділяються на один або інший із двох основних типів: простий і складний, залежно від того, чи досягають розміри уражень до або більше 1 см; простий відповідає категоріям 1–3

класифікації МОП, а складний, відомий також як фіброзний фенотип, що прогресує, – категоріям А-С МОП. Значний дифузний дифузний інтерстиціальний фіброз був зареєстрований приблизно у 16% шахтарів Уельсу та Західної Вірджинії. Зазвичай це стосується тих, хто несе особливо важке заповнене навантаження. Незважаючи на інтенсивне пилове навантаження, вугільний пневмоконіоз протікає більш доброякісно, ніж ідіопатичний легеневий фіброз [6]. Аналогічні результати були отримані з Франції [7].

Простий вугільний пневмоконіоз складається з вогнищевої пилової пігментації легень, яка може бути пов'язана з невеликим фіброзом і різним ступенем емфіземи. Його клінічні ефекти відносно незначні. Деякий ступінь чорної пігментації (антракозу) легень поширений серед загального міського населення, особливо в промислових районах, але значно щільніша пігментація спостерігається в шахтарів, легені яких під час розтину мають чорний або аспідно-сірий колір. Чорний пігмент виражений на вісцеральній плеврі за ходом лімфатичних судин і на поверхні розрізу, де він окреслює міжчасточкові перегородки і концентрується в центріацинарних пилових відстійниках Макліна. Тканинна заповненість зазвичай більша у верхніх частках легень і в прикореневих лімфатичних вузлах, можливо, через погану перфузію, а, отже, гірший лімфатичний дренаж [7] (рис. 4).

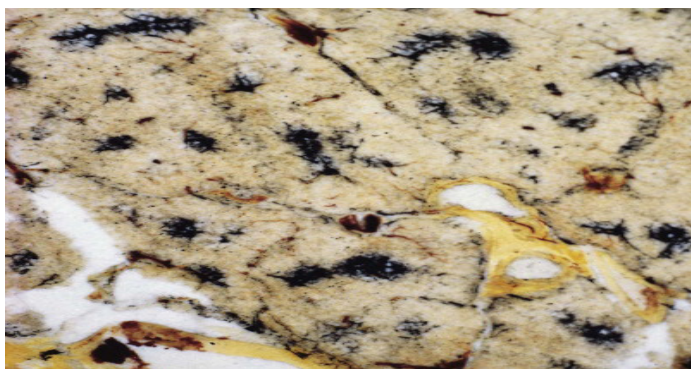


Рис. 4. Легеня шахтаря з яскравим відкладенням пилу в центрах ацинусів (пилові відстійники Макліна). Під час пальпації відкладення пилу відчувалися м'якими і тому були описані як плями, а не вузлики. Незважаючи на яскраве відкладення пилу, спостерігається мінімальний пневмоконіоз.

Найбільш раннім і найбільш характерним ураженням простого CWP є вугільна пляма («макула»). При макроскопічному дослідженні вугільні плями виглядають як темно-пігментовані осередки розміром приблизно від 1 до 5 мм (рис. 5).

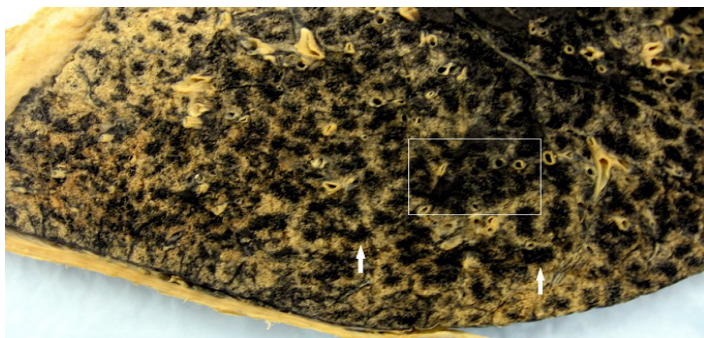


Рис. 5. Простий пневмоконіоз вугільників. Вугільні плями виглядають як чорні пігментні відкладення неправильної форми. Видно окремі (стрілки) і зрощені, всередині прямокутника, плями.

Мікроскопічно плями утворюються внаслідок відкладення чорного пігменту з мінімальним супутнім фіброзом усередині та навколо стінок респіраторних бронхіол і альвеолярних ходів. Розширення повітряного простору навколо макули, що називається фокальною емфіземою, є невід’ємним компонентом ураження і вважається формою центрилобулярної емфіземи (рис. 6).

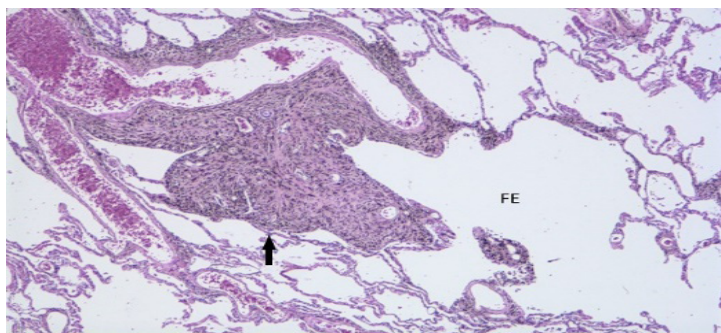


Рис. 6. Розширення повітряного простору навколо макули, що називається фокальною емфіземою (FE), є невід’ємним компонентом ураження і вважається формою центрилобулярної емфіземи.

Проста ХВП може включати також наявність дрібних, сильно пігментованих, фіброзних вузлових уражень двох морфологічних форм: зірчастих вогнищ змішано-пилового фіброзу (рис. 21) або округлих вузлів, що нагадують силікотичні вузлики (рис. 7,8).

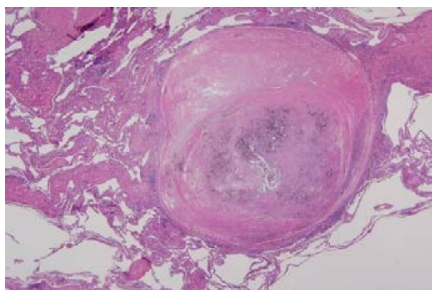


Рис. 7. Простий СВП патологічно проявляється округлими пігментованими вузликами і може нагадувати кремнієві вузлики.

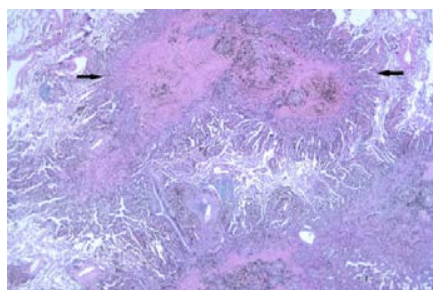


Рис. 8. Злиті зірчасті вузлики змішаного пилу (між стрілками) у шахтаря з простим пневмоконіозом.

Вважається, що утворення фіброзних вузликів пов'язане з вмістом кремнезему у вдихуваному вугільному пилу [1,8]. Частинки вугілля в легенях, які вдихають, – великі, неправильної форми, часто кутасті й чорні частинки (рис. 9).

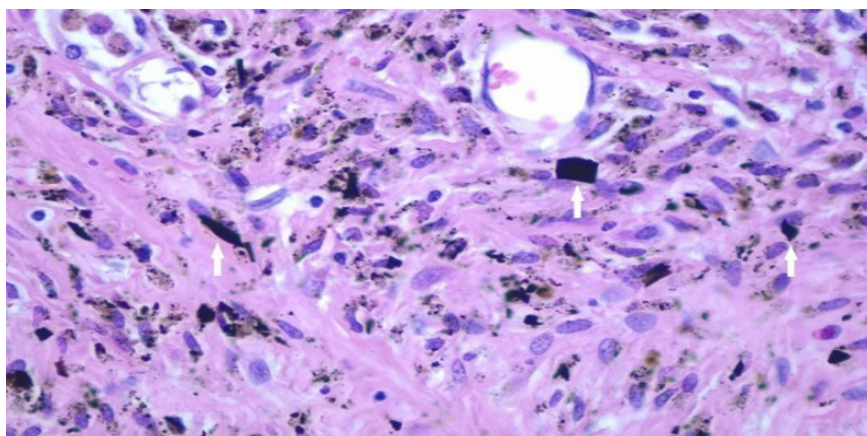


Рис. 9. Дрібні та великі кутасті чорні частинки (стрілки) при вузловому ураженні пневмоконіозом робітників-шахтарів.

Мікроскопічно плями утворюються внаслідок відкладення чорного пігменту з мінімальним супутнім фіброзом усередині та навколо стінок респіраторних бронхіол і альвеолярних ходів. Розширення повітряного простору навколо макули, що називається фокальною емфіземою, є невід’ємним компонентом ураження і вважається формою центрилобулярної емфіземи (рис. 10,11) [1].

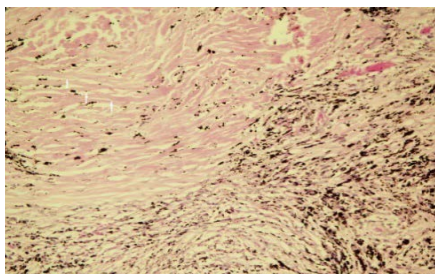


Рис. 10. Розширення повітряного простору навколо макули, що називається фокальною емфіземою, є невід’ємним компонентом ураження і вважається формою центрилобулярної емфіземи.



Рис. 11. Пневмоконіоз вугільників – простий тип, що складається з вугільних плям і вузликів, пов’язаних з осередковою емфіземою.

Нещодавно були зареєстровані важкі варіанти CWP, що характеризуються прискореним зниженням функції легень і швидким рентгенологічним прогресуванням CWP серед шахтарів США [9]. Патологічні дослідження в підгрупі шахтарів із пневмоконіозом, що швидко прогресує, показали, що в більшості PMF спостерігаються ознаки силікозу та змішані пилові ураження, пов’язані з великою кількістю двопротензаломлюючих часток мінерального пилу, що відповідають кремнезему та силікатам. Менша частина випадків патологічно характеризувалася як дифузний інтерстиціальний фіброз (рис. 12) [10].

Проста ХВП може включати також наявність дрібних, сильно пігментованих, фіброзних вузлових уражень двох морфологічних форм. У зв’язку з цим виділяють дві форми осередків вугільного пилу: плями та вузлики, причому перші м’які й невідчутні, а другі – тверді через значну кількість колагену. Обидва ураження, зазвичай, мають зірчасту форму, але що фібрознішими є вузлики, то більш округлими вони ста-

ють, аж поки їх стає важко відрізнити макроскопічно від вузликів силікозу. За цих обставин доводиться покладатися на макульозний малюнок колагену, який мікроскопічно виявляється за силікозу. Зірчасті вузлики аналогічні тим, які спостерігаються за пневмоконіозу змішаного пилу, спричиненого сумішами кремнезему та інертного пилу, відмінного від вуглецю. За допомогою поляризаційних фільтрів можна побачити невелику кількість двоприменезаломлюючих кристалів як у плямах, так і у вузликах, що зазвичай являють собою слюду або каолінит, які утворилися з породи, що межує з вугіллям.



Рис. 12. Прогресуюче фіброзування. Дезорганізовані переплетені пучки колагену (стрілки), що переплітаються, сильно просякнуті частинками чорного пігменту.

«Макули» складаються з щільно упакованих частинок пилу, вільних або всередині сильно навантажених макрофагом, тому ураження всюди має чорний вигляд. Відповідні забарвлення показують, що макрофаги, які містять пил, і вільний пил слабо зв'язуються ретикуліном, що може пояснюватися дуже малою кількістю колагену. Незважаючи на вражаючий зовнішній вигляд, пилові плями, як вважають, мало впливають на функцію легенів.

Вузлики містять значну кількість колагену і, як вважають, мають несприятливий, але обмежений вплив на дихання. Вони варіюються від сильно пігментованих зірчастих уражень, які, за винятком вмісту колагену, нагадують пилову пляму, до менш пігментованих і більш обмежених. Зірчастий, сильно пігментований тип вузлика спостерігається в легенях із відносно низьким вмістом золи, тоді як округліший і менш пігментований вузол спостерігається в легенях із відносно високою зольністю [11].

Рентгенологічно помутніння р-типу відповідають плямам, помутніння q-типу – зірчастим вузлам, що нагадують такі в разі пневмоконіозу змішаного пилу, а помутніння r-типу – округлим вузлам, що нагадують вузлики в разі силікозу [12]. Таким чином, радіологічні зміни за простого пневмоконіозу вугільників зумовлені пилом і невеликою кількістю присутнього колагену і не відображають будь-якої емфіземи, яка також може бути присутня. Однак осередки легеневого пилу часто поєднуються з емфіземою, а тяжкість емфіземи, мабуть, корелює з пиловим навантаженням. У вугільній промисловості поширеність хронічного бронхіту та емфіземи висока, і вже давно обговорюється, чи є професія або куріння основним фактором, що сприяє емфіземі в шахтарів [13, 14, 15, 16]. Крім мінерального пилу, ще однією професійною небезпекою під час видобутку вугілля є азотисті пари від пострілів.

### **12.3. Ускладнений вугільний пневмоконіоз, асоційований з прогресуючим фіброзним фенотипом**

---

---

У той час як простий вугільний пневмоконіоз, особливо його макулярний різновид, мало впливає на функцію легень, ускладнений вугільний пневмоконіоз, асоційований із прогресуючим фіброзним фенотипом, може мати дуже серйозні наслідки. Особливо великі ураження паренхіми легень супроводжуються продуктивним кашлем, задишкою, значним порушенням функції легень і передчасною смертю. Основним фактором, відповідальним за розвиток прогресуючого фіброзного фенотипу, мабуть, є сама маса вугільного пилу в легенях, а не вміст вугілля або вміст кремнезему в шахтному пилу [17]. Фіброзний фенотип, що прогресує, час від часу реєстрували в докерів, які завантажують вугілля, що не містить кремнезему, у трюми кораблів, а також у робітників, які зазнавали впливу чистого вуглецю під час виробництва технічного вуглецю та вугільних електродів.

Ускладнене CWP (PMF) має схожість з ускладненим силікозом через наявність фіброзних вузликів, що проявляються у вигляді великих помутнень діаметром не менше 1 см на задньо-передній рентгенограмі

ОГК. Мінімальний стандарт для діагностики ПМФ у легеневій тканині варіюється в різних звітах і становить 1 або 2 см у максимальному вимірі, при цьому в більшості звітів пропагують тканинний стандарт в 1 см [1].

Ускладнений СWP зазвичай виникає на тлі простого СWP, обидва з яких виражені в двосторонніх верхніх частках. Макроскопічно ураження ПМФ являють собою сильно пігментовані деструктивні фіброзні вузлики, які можуть виходити за межі міждольових щілин (рис. 27).

Фіброзний фенотип, що прогресує, характеризується великими (>1 см) чорними масами, розташованими у будь-якій частині легень, але найчастіше у верхніх частках. Ураження можуть бути поодинокими або множинними і дуже великими, займаючи більшу частину частки і навіть перетинаючи міжчасткову щілину і залучаючи сусідню частку. (Рис. 13).

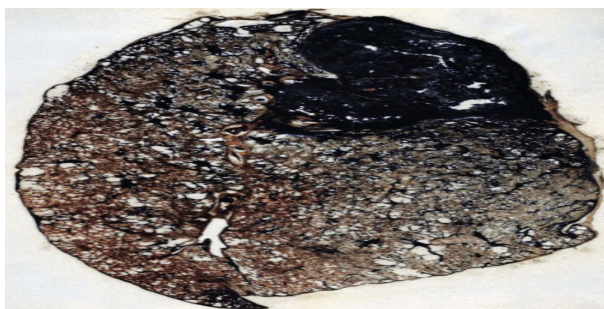


Рис. 13. Вугільний пневмоконіоз – ускладнений тип. Крім осередкових пилових відкладень у верхній частці є велика ділянка масивного фіброзу.

Вони розрізаються досить легко, часто з виділенням із центральної частини чорної рідини, поцяткованої кристалами холестерину. Протягом багатьох років вважалося, що це захворювання є результатом синергізму між мікобактеріальною інфекцією та пилом, але відсутність зниження захворюваності в міру зниження захворюваності на туберкульоз спростувала цю точку зору [18]. Сьогодні більше уваги приділяється загальному пиловому навантаженню, оскільки ураження, як правило, вражають легені, які несуть надмірно велике пилове навантаження. Якщо в решті частини легені ознак накопичення пилу мало, слід враховувати можливість формування утворень, що являють собою ураження типу синдрому Каплана.

Мікроскопічно ураження складаються з пилу і сполучної тканини, перемішаних у випадковому порядку. Часто спостерігаються центральний некроз і кавітація. Некроз вважається ішемічним [19]. Він аморфний або дрібнозернистий і еозинофільний, за винятком рясних частинок пилу і тріщин кристалів холестерину. Фіброзний компонент ускладненого пневмоконіотичного ураження багатий на фібронектин, а колагену найбільше на периферії [20]. Виділяють два типи прогресуючого фіброзного фенотипу, що відповідають двом типам вузликів, описаних при простому вугільному пневмоконіозі. Перший, мабуть, виник у результаті збільшення одиночного вузла, тоді як другий являє собою скупчення окремих уражень, кожне з яких відповідає більш обмеженому типу вузликів, який спостерігається при простому вугільному пневмоконіозі. Зольність легень при цих двох типах прогресуючого фіброзного фенотипу, що прогресує, варіює так само, як і при двох типах простих пневмоконіотичних вузликів: збільшене поодинокі ураження виявляється в легенях з відносно низькою зольністю, а конгломератне ураження – в легенях з відносно високою зольністю. Другий тип нагадує конгломератні вузлики великих силікотичних уражень, але не має характерного для останніх макульозного малюнка.

Дифузний інтерстиціальний фіброз, що виявляється у меншості робітників-вугільників, пов'язаний із сильним відкладенням пилу. Він може прогресувати до стільникової легені, але, як і при вогнищевих формах, на відміну від ідіопатичного легеневого фіброзу, краще розвинений у верхніх частках.

Порівняно з ускладненим силікозом, вузлові ураження ПМФ мають тенденцію мати більш рясний чорний пігмент, менше кристалів подвійного променезаломлення і нерівні межі. Однак при сильному впливі кремнезему вузлики можуть бути більш округлими через злиття фіброгіалінових вузликів силікотичного типу. Парарубцева емфізема з буллами або без них зазвичай оточує великі осередки ПМФ. І ПМФ, і ускладнений силікоз можуть проявляти центральний ішемічний некроз і кавітацію. Мікроскопічно ураження ПМФ складаються з грубих пучків колагену, розташованих хаотично, із вкрапленнями чорного пігменту (мал. 28).

## 12.4. Патогенез та очагова емфізема вугільників

Патогенез вугільного пневмоконіозу має багато спільного з патогенезом силікозу, та й багатьох інших пневмоконіозів. Він охоплює стимулювання синтезу і вивільнення фіброгенного фактора клітинами, які фагоцитують пил, що вдихається. Нині ідентифіковано кілька таких чинників, причому ступінь фіброзу варіюється залежно від кількості вдихуваного пилу і здатності його компонентів стимулювати вироблення відповідальних цитокінів. До них належать фактор росту тромбоцитів, інсуліноподібні фактори росту 1 і 6, трансформувальний фактор росту- $\beta$  і фактор некрозу пухлини- $\alpha$ . Подібно до інших мінералів неруйнівність пилу увічнює цей процес.

Як і в разі силікозу, мабуть, тут задіяні імунологічні чинники, оскільки спостерігається підвищена поширеність ревматоїдного артриту і циркулюючих аутоантитіл у шахтарів із вугільним пневмоконіозом. Ревматоїдний фактор також був виявлений в уражених легенях [21]. Ці порушення зазвичай більш виражені у шахтарів з ускладненим пневмоконіозом, але також трапляються й у шахтарів, у яких пневмоконіоз не ускладнювався. Можливо, для імунологічного процесу за вугільного пневмоконіозу має значення те, що деякі легеневі прояви ревматоїдного захворювання більш виражені в шахтарів. На це вперше вказав А. Сарлан (Англія), що й буде розглянуто далі.

Встановлено, що вдихання шахтного пилу є незалежним фактором ризику розвитку емфіземи [1,22,23]. Прогресуюча центрилобулярна емфізема, що прогресує, являє собою продовження фокальної емфіземи, пов'язаної з вугільною макулою. Панацинарна емфізема являє собою менш поширений варіант, пов'язаний із впливом вугільного пилу.

У дослідженні, в якому оцінювали тяжкість емфіземи в товстих зрізах усієї легені під час аутопсій 616 шахтарів і 106 не шахтарів, проведених із 1957 по 1973 рік, ED. Kuempel et al. виявили, що емфізема легенів значно частіше зустрічалася в шахтарів порівняно з не шахтарями, незалежно від пачки/років куріння. Крім того, у дослідженні повідомлялося, що кумулятивний вплив вдихуваного вугільного пилу та вугільного пилу, що залишається в легенях, є значущим предиктором тяжкості емфіземи [24].

А. Г. Heppleston провів спеціальне дослідження емфіземи, виявленої в шахтарів, стверджуючи, що вона відрізняється від центріацинарної емфіземи, що спостерігається в курців у загальній популяції, і приписується її пилу [25,26]. Для опису цього особливого процесу він ввів термін «осередкова емфізема вугільників». Іншим дослідникам виявилось дуже важко виявити будь-яку переконливу відмінність між емфіземою у вугільників та емфіземою, яка трапляється поза межами неспецифічної патології, але Хеплстон ґрунтував свої твердження на вивченні серійних зрізів. Таким чином, він показав, що, хоча обидві форми вражають респіраторні бронхіоли, осередкова емфізема в робітників-вугільників вражає проксимальніші відділи цих дихальних шляхів і не пов'язана з бронхіолітом, який спостерігається за центріацинарної емфіземи. Крім того, осередкова емфізема є дилатаційним ураженням, тоді як центріацинарна емфізема включає руйнування альвеолярних стінок. Таким чином, за визначенням осередкова емфізема взагалі не є істинною емфіземою. Однак було показано, що мінеральний пил викликає розпад еластину та колагену в легенях щурів [27]. Осередкова емфізема може прогресувати до деструктивної центріацинарної форми, і це посилює твердження про те, що шахтний пил відіграє причинну роль у центріацинарній емфіземі [28, 29, 30]. У Великій Британії ці твердження були прийняті, а хронічний бронхіт і емфізема в шахтарів і робітників металургійної промисловості були визнані протокольними промисловими захворюваннями з 1992 року. У Німеччині хронічна обструктивна хвороба легень, наразі, може розглядатися і як професійне захворювання.

Своєю чергою, умови компенсації у Великій Британії від самого початку розглядали за умови: підземного видобутку вугілля протягом щонайменше 20 років; ОФВ1, щонайменше, на 1 літр знижений від очікуваного або загалом менше ніж 1 літр; радіологічна категорія не нижча за 1/1.

Однак останній із цих критеріїв тепер виключено. Включення тимчасового елемента і упущення деяких оцінок пилового навантаження (наприклад, радіологічної категорії) зазнали критики, причому не без підстав [31]. Як і у випадку раку легень, спричиненого хроматами, допомога виплачується незалежно від звички курити.

У той час як простий вугільний пневмоконіоз, особливо його макулярний різновид, мало впливає на функцію легень, ускладнений

вугільний пневмоконіоз, асоційований із прогресуючим фіброзним фенотипом, може мати дуже серйозні наслідки. Особливо великі ураження паренхіми легень супроводжуються продуктивним кашлем, задишкою, значним порушенням функції легень і передчасною смертю. Основним фактором, відповідальним за розвиток прогресуючого фіброзного фенотипу, мабуть, є сама маса вугільного пилу в легенях, а не вміст вугілля або вміст кремнезему в шахтному пилу [32]. Прогресуючий фіброзний фенотип час від часу реєстрували в докерів, які завантажували вугілля, що не містить кремнезему, у трюми кораблів, а також у робітників, які зазнавали впливу чистого вуглецю під час виробництва технічного вуглецю та вугільних електродів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Green FHY, Vallyathan V [1998]. Coal workers' pneumoconiosis and pneumoconiosis due to other carbonaceous dusts. In: Churg A, Green FHY, eds. *Pathology of Occupational Lung Disease*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 129–208 DOI 10.17226/25111
2. Aalto M, Kulonen E. Fractionation of connective-tissue-activating factors from the culture medium of silica-treated macrophages. *Acta Path Microbiol Scand Sect C*. 1979; 87:241–250. PMID: 225924
3. Aalto M, Turakainen H, Kulonen E. Effect of SiO<sub>2</sub>-liberated macrophage factor on protein synthesis in connective tissue in vitro. *Scand J Clin Lab Invest*. 1979; 39:205–213. DOI: 10.1080/00365517909106095
4. McConnochie K, Green FHY, Vallyathan V, Wagner JC, Seal RME, Lyons JP [1988]. Interstitial fibrosis in coal workers – experience in Wales and West Virginia. *Ann Occup Hyg*, 32:553–560.
5. Bricchet A, Tonnel AB, Brambilla E, et al; Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle (GEPI) de la Société de Pathologie Thoracique du Nord [2002]. Chronic interstitial pneumonia with honeycombing in coal workers. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 19(3):211–219.
6. Lugano EM, Dauber JH, Elias JA, et al. The regulation of lung fibroblast proliferation by alveolar macrophages in experimental silicosis. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129:767–771. DOI: 10.1164/arrd.1984.129.5.767
7. Donaldson K, Slight J, Brown GM, et al. The ability of inflammatory bronchoalveolar leucocyte populations elicited with microbes or mineral dust to injure alveolar epithelial cells and degrade extracellular matrix in vitro. *Br J Exp Pathol*. 1988; 69:327–338. PMID: 3390385 PMID: PMC2013108

8. Green FHY, Laqueur WA. Coal workers' pneumoconiosis. *Pathol Annu.* 1980; 15:333–410. PMID: 7005843
9. Petsonk EL, Rose C, Cohen R [2013]. Coal mine dust lung disease. New lessons from an old exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(11):1178–1185. DOI: 10.1164/rccm.201301-0042CI
10. Cohen RA, Petsonk EL, Rose C, et al. [2016]. Lung pathology in U. S. coal workers with rapidly progressive pneumoconiosis implicates silica and silicates. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(6):673–680. DOI: 10.1164/rccm.201505-1014OC
11. Vanhee D, Gosset P, Boitelle A, et al. Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur Respir J.* 1995; 8:834–842. PMID: 7656959
12. Claudio E, Segade F, Wrobel K, et al. Activation of murine macrophages by silica particles in vitro is a process independent of silica-induced cell death. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995; 13:547–554. DOI: 10.1165/ajrcmb.13.5.7576690
13. Mariani TJ, Roby JD, Mecham RP, et al. Localization of type I procollagen gene expression in silica-induced granulomatous lung disease and implication of transforming growth factor-beta as a mediator of fibrosis. *Am J Pathol.* 1996; 148:151–164. PMID: 8546202 PMCID: PMC1861615
14. Jagirdar J, Begin R, Dufresne A, et al. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in silicosis. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:1076–1081. DOI: 10.1164/ajrcm.154.4.8887610
15. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1666–1680. DOI: 10.1164/ajrcm.157.5.9707141
16. Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med.* 1957; 3:209–231. PMID: 13495613
17. Weill H, McDonald JC. Occupational lung disease: 1. exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax.* 1996; 51:97–102. <https://doi.org/10.1177/1420326X9900800207>
18. Craighead JE. Do silica and asbestos cause lung cancer? *Arch Pathol Lab Med.* 1992; 116:16–20. PMID: 1310377
19. Department of Social Security . HMSO; London: 1992. Lung cancer in relation to occupational exposure to silica. Report by the Industrial Injuries Advisory Council in accordance with Section 171 of the Social Security Administration Act 1992 on the question whether lung cancer in relation to occupational exposure to silica should be prescribed. p. 1–5. [Google Scholar]
20. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, et al. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax.* 1999; 54:56–59. DOI: 10.1136/thx.54.1.56

21. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis. *Dis Chest*. 1969; 55:274–284. DOI: 10.1378/chest.55.4.274
22. Cockcroft A, Seal RM, Wagner JC, Lyons JP, Ryder R, Andersson N [1982]. Post-mortem study of emphysema in coalworkers and non-coalworkers. *Lancet*, 2(8298):600–603. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)90671-7
23. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. [2010]. Pathology of asbestosis – an update of the diagnostic criteria. Report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*, 134(3):462–480. DOI: 10.5858/134.3.462
24. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, Vallyathan V, Green FH [2009]. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(3):257–264. DOI: 10.1164/rccm.200806-840OC
25. Heppleston AG. The pathogenesis of simple pneumokoniosis in coal workers. *J Path Bact*. 1954; 67:51–63. DOI: 10.1002/path.1700670106
26. Vigliani EC, Pernis B. Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of silicosis. *Br J Ind Med*. 1958; 15:8–14. doi: 10.1136/oem.15.1.8
27. Scheule RK, Holian A. Mini-review – immunologic aspects of pneumoconiosis. *Exp Lung Res*. 1991; 17:661–685. DOI: 10.3109/01902149109062872
28. Beckett W, Abraham J, Becklake M, et al. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:761–768. [PubMed] [Google Scholar]
29. Powell DEB, Gough J. *Br J Exp Pathol*. 1959; 40:40–43. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69521-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69521-6_16)
30. Kato T, Usami I, Morita H, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis – clinical and radiologic findings in 10 patients. *Chest*. 2002; 121:118–127. [PubMed] [Google Scholar]
31. International Agency for Research on Cancer (Lyons) Silica and some silicates. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. 1987; 42 ISBN-13 978-92-832-1242-3
32. Weill H, McDonald JC. Occupational lung disease: 1. exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax*. 1996; 51:97–102. <https://doi.org/10.1177/1420326X9900800207>

*Те, що ми знаємо – обмежено, а те,  
чого ми не знаємо – нескінченно.*

П'єр-Сімон Лаплас

*Поміляються не тому, що  
не знають, а тому, що  
думають, що знають...*

Жан-Жак Руссо

---

---

## Розділ 13

---

---

# СИЛІКОЗ (ВИВЧЕННЯ, ПАТОМОРФОЛОГІЯ, КЛІНІКО-ПРОМЕНЕВА ХАРАКТЕРИСТИКА, УСКЛАДНЕННЯ)



Силікоз або халікоз розвивається внаслідок тривалого вдихання пилу, який містить вільний двоокис кремнію в аморфному або кристалічному вигляді.

Термін «силікоз» (від лат. *Silicium* – кремній) або халікоз (від грец. *Chalix* – вапняний камінь) уперше запропонував італійський анатом Вісконті в 1870 році, а німецький лікар і анатом Фрідріх Альберт фон Ценкер пропонує поняття пневмоконіоз як «пилова легень» (*Über Staubinhalationskrankheiten der Lungen. Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1867, II: 116–172.* / Про пилові інгаляційні захворювання легень). На його честь також названо дивертикул стравоходу.

У 1875 році Ф. Ф. Ерісман (*Friedrich Huldreich Erismann*) описав хворобу легень у рудокопів.

На сьогоднішній день під силікозом розуміють форму пневмоконіозу, що розвивається під час вдихання й осадження в легенях фіброгенного пилу, що містить кристалічний діоксид кремнію ( $\text{SiO}_2$ ) (кремнезем). Захворювання характеризується дифузним розростанням у легенях сполучної тканини й утворенням характерних силікотичних вузликів. Найбільшого поширення силікоз набув наприкінці XIX – першій половині XX ст.

Кремній є найпоширенішим мінералом на Землі і є основним компонентом, понад 95%, гірських порід і каменів. Форма кремнію, що вдихається, досить мала, щоб досягти термінальних бронхіол і альвеол бронхолегеневої системи. Типові імунні механізми не можуть очистити ці частинки з легень, ініціюючи патологічний цикл запалення і паренхіматозного ушкодження, що в кінцевому підсумку призводить до силікозу. Силікоз є найпоширенішим у світі професійним захворюванням легень і характеризується необоротним прогресуючим легенеvim фіброзом, що призводить до рестриктивного порушення функції зовнішнього дихання. Не викликає сумніву, що силікоз може бути захворюванням, якому можна запобігти, проте паралельно зі значною захворюваністю та смертністю, яке не має лікування. Навчання профілактиці, скринінгу, своєчасній діагностиці, уникненню факторів, що посилюють, та лікуванню ускладнень є обов'язковим. У цій діяльності розглядають етіологію, епідеміологію, патогенез, патофізіологію, клінічну оцінку та ведення силікозу і підкреслюють роль міжпрофесійної команди в догляді за пацієнтами з цим професійним пневмоконіозом.

Актуальна сторінка в розумінні виникнення силікозу – професія та умови роботи. І на це запитання відповідають епідеміологічні дослідження, які фіксують розвиток силікозу в тих, хто працює в машинобудівній промисловості під час оброблення та плавки металу (обруб-

ники, стриженники, сталеливарники тощо); в тих, хто працює під час оброблення кварцу, граніту, розмелюванні піску, під час огранювання й шліфування каміння, і, зрештою, у виробництві вогнетривких і керамічних матеріалів, гончарних виробів, порцеляни та скла.

### **13.1. Мінералогія та професії, що піддаються силікотичному ризику**

---

---

Силікоз спричиняється вдиханням кремнезему (діоксиду кремнію, SiO<sub>2</sub>), який слід відрізнити від силікатів, оскільки це більш складні сполуки, в яких кремній і кисень утворюють аніон у поєднанні з катіонами, такими як алюміній і магній. Тальк, наприклад, являє собою гідратований силікат магнію з формулою Mg<sub>3</sub>Si<sub>4</sub>O<sub>10</sub>(OH)<sub>2</sub>. Елемент кремній також слід відрізнити від синтетичного органічного полімеру силікону, використовуваного в імплантатах.

Кристалічний кремнезем має високу фіброгенність, тоді як аморфний кремнезем і силікати, крім азбесту, відносно інертні. Кремнезем існує в декількох кристалічних формах, з яких найбільш важливими є кварц, кристобаліт і тридиміт: тридиміт є найбільш фіброгенним, а кристобаліт – більшою мірою, ніж кварц [1,2].

Силікотичні ураження були виявлені в легенях єгипетських мумій, а шкідливий вплив вдихання шахтного пилу на легені було визнано понад 400 років тому. Ще в шістнадцятому столітті в Йоахімсталі, Богемії (нині Яхимов, Чехія), легеневі хвороби шахтарів приписували пилу, яким вони дихали. Зараз відомо, що серед шахтарів цього регіону широко поширені силікоз, туберкульоз і рак легенів, причому рак багато в чому пояснюється високим рівнем радіоактивності в шахтах.

Силікоз був визнаний у Великій Британії незабаром після відкриття 1720 року того, що додавання обпаленого кременю до глини, з якої виготовляють порцеляну, дає змогу отримати тонший, біліший і міцніший посуд. Виготовлення та використання цього крем'яного порошку було дуже небезпечним, оскільки спричиняло стан, відомий як «гончарна гниль» – одна з перших і багатьох торгових назв, під якими відтоді став відомий силікоз. Оксид алюмінію (глинозем) тепер забезпечує безпечну та ефективну заміну кременю в цій галузі.

У 1830 році було відзначено, що шеффілдські (Шеффілд – місто в Англії, в графстві Саут-Йоркшир) точильники вил, які використовували сухий точильний камінь, рано вмирили. З профілактичною метою рекомендувалося на цих роботах використовувати кримінальників. На щастя для них, заміна пісковика карборундом (карбідом кремнію) виявилася досить ефективною. Однак силікоз усе ще трапляється в деяких гірників, прохідників тунелів, кар’єрних робітників, каменеобробників і робітників-металообробників.

Кремнезем у тому чи іншому вигляді застосовують у багатьох виробництвах – під час виробництва скла і гончарних виробів, у формах, які використовують на чавуноливарних заводах, як абразив під час шліфування та піскоструменевої обробки, а також як футерування (облицювання) печей, стійке до високих температур. Такі породи, як граніт і піщаник, є кременистими, і їхній пил трапляється в багатьох гірничодобувних і кар’єрних роботах. Під час видобутку вугілля у Великій Британії найвища захворюваність спостерігалася в кар’єрах, де глибина вугільних пластів вимагала видалення великої кількості кременистої породи – процес, відомий як «тверде вироблення». У Південній Африці силікоз є причиною високої смертності серед золотошукачів Вітватерсранда (низький гірничий ланцюг у провінції Гаутенг у ПАР), де металева руда укладена в кварці.

Сланець – це метаморфічна порода, що містить як кремній, так і силікати, і в сланцевидобувників розвивається як силікоз, так і пневмоконіоз від змішаного пилу [3, 4]. Сільські виробництва також не застраховані від цієї хвороби, особливо якщо вентиляція недостатня, як це відбувається в деяких африканських колибах, де для подрібнення борошна використовують кам’яні знаряддя, і в мешканців розвивається пневмоконіоз від змішаного пилу [5]. Силікоз і змішано-пиловий пневмоконіоз також були зареєстровані у зубних техніків [6].

Пісок пустелі являє собою чистий кремнезем, але його частинки зазвичай занадто великі, щоб досягти периферичних відділів бронхолегеневої системи. Однак силікоз був зареєстрований у жителів пустель Сахара, Лівії та Негев, а також у тих, хто живе у вітряних долинах високо в Гімалайських горах (Гімалаї розкинулися на території Індії, Непалу, Тибетського автономного району Китаю, Пакистану, Бутану та М’янми) [7, 8], в той час як, в Каліфорнії (США) вдихання пилу,

піднятого від земля, призвело до силікатного пневмоконіозу в сільсько-господарських робітників, коней і безлічі тварин у зоопарках [9,10].

Кремнезем у таких породах, як граніт, сланець і пісковик, здебільшого міститься у формі кварцу, і тому саме цей тип кремнезему трапляється в більшості галузей промисловості, розглянутих вище. Кристобаліт і тридиміт, які, можливо, більш фіброгенні, ніж кварц, частіше трапляються в керамічній, вогнетривкій і діатомітовій промисловості, де обробка передбачає високі температури.

Своєю чергою, формування силікозу, безумовно, вимагає необхідних умов. До них відносяться агресивність вдихуваного пилу: 70% кварцового пилу – ГДК 1  $\text{мг/м}^3$ , 30–70% кварцового пилу – ГДК 2  $\text{мг/м}^3$  і обов'язкова наявність респірабельної фракції, тобто 1–5 мікрон. Має значення і тривалість впливу пилового фактора – 20–25 років; також генетична схильність, шкідливі звички (паління, зловживання алкоголю), а також має значення вік працівника – дуже молоді та після і 40 років.

## 13.2. Патогенетичні та імунологічні особливості силікозу

---

---

Патогенез силікозу викликає постійний інтерес і за минулі роки було висунуто безліч різних його теорій. Рання теорія патогенезу покладала відповідальність на твердість кремнезему, але це було спростовано спостереженням, що карбід кремнію (карборунд) твердіший за кремнезем, але не є фіброгенним. Теорії, засновані на п'єзоелектричних властивостях і розчинності кремнезему, були також відкинуті, хоча остання мала тривалий період популярності. Це отримало підтвердження в експериментах Kettle, які показали, що фіброз розвивається в камерах, поміщених у черевну порожнину тварини, якщо камери містять порошок кремнезему, запечатаний колодієвою мембраною, через яку можуть проходити розчинені речовини, такі як кремнієва кислота. Однак пізніше було показано, що пори в колодієвій мембрані мають абсолютно нерівномірний розмір, і коли експерименти було повторено з використанням камер, захищених міліпоровими мембранами, фіброз не розвинувся, попри те, що роз-

чинені речовини могли дифундувати [11]. Теорія розчинності також не враховує різну фіброгенність різних форм кремнезему, незважаючи на те, що вони мають однакову розчинність. Крім того, якщо зовнішній, більш розчинний шар частинок видаляється травленням, фіброгенність збільшується, хоча розчинність знижується. Відповідно до цього, свіжорозламаний кристалічний кремнезем є більш патогенним у всіх відношеннях, ніж його старий еквівалент, що може частково пояснити тяжкість силікозу в таких галузях, як піскоструминна обробка. Ці спостереження дозволяють припустити, що фіброгенність кремнезему пов'язана з конфігурацією його поверхні.

Тепер відомо, що поглинання кремнезему макрофагами необхідне для розвитку силікозу. Якщо кремнезем і макрофаги ув'язнені разом у очеревинних міліпорових камерах, розчинний продукт макрофагів дифундує і викликає фіброз. Це спостереження привело до усвідомлення того, що фіброгенність різних кристалічних форм кремнезему добре корелює з їхньою токсичністю для макрофагів. Ба більше, певний час вважали, що загибель макрофагів, у зв'язку з цим, необхідна [12]. Наразі вважається, що перш, ніж макрофаги загинуть від поглинутого кремнезему, вони стимулюються до секреції чинників, які одночасно ушкоджують інші компоненти паренхіми легень і сприяють фіброзу [13, 14, 15, 16]. Трансформуючий фактор росту- $\beta$  є одним із фіброгенних чинників, який бере участь у патогенезі силікозу [17].

Токсичне ушкодження макрофагів відбувається через те, що частинки кремнезему пошкоджують мембрани фаголізисом, спричиняючи вивільнення кислих гідролаз у цитоплазму [12]. Це має важливе значення в патогенезі захворювання, оскільки, коли макрофаги руйнуються, частинки кремнезему захоплюються свіжими макрофагами та фіброгенний процес триває. Висловлено припущення, що раннє залучення прикореневих лімфатичних вузлів до фіброгенного процесу сприяє розвитку захворювання в легенях за рахунок затримки пилоочищення.

Отже, розуміння будь-якого захворювання особливо наочне і відчутне, коли воно відображається через призму патогенезу. Пневмокоңіози, в цьому плані, не стали винятком і включають у своїй історії розвитку такі теорії: механічна («теорія скалки») (1), токсико-хімічна (теорія розчинності та утворення кремнієвої кислоти) (2), теорія поверхневої активності (3), імунологічна теорія (4) і вільнорадикальна теорія (4).

Своєю чергою, фіброгенна дія «пилу» належить до первинних молекулярних механізмів, що полягає в тривалому та надмірному утворенні в легенях активних форм кисню (АФК). Генерація АФК зовнішньою мембраною запальних клітин, які фагоцитували пил (коніоцити). АФК постійно трансформуються на каталітичних центрах прикордонного шару пилової частинки. У результаті в коніофазі (макрофаг, гістіоцит) розвивається енергодефіцитний стан і АТФ розпадається в цитозолі макрофага.

Для того, щоб розуміти патогенетичні розвиток силікозу, фахівець повинен знати багато механізмів фіброгенного пилу у вигляді його мутагенного впливу. Передбачається, що мутагенний ефект опосередкований АФК і має як місцевий, так і генералізований прояв. Можливі механізми таких проявів полягають у: індукції пиловими частинками АФК і ПОЛ – накопиченні мутагенів – малонового діальдегіду та гідроперекису ліпідів – реалізації мутагенної та канцерогенної дії.

Які ж патогенетичні механізми характерні для трансформації АФК на каталітичних центрах прикордонного шару пилової частинки? 1. Не всякий пил має каталітичні центри! 2. Пил, що має каталітичні центри, більш агресивний! 3. Від виду АФК залежить ступінь посилення перекисного окислення ліпідів. 4. Різні види радикалів, що утворюються, можуть мати і не мати каталітичні центри: супероксидний аніон-радикал – (вугільний пил не має каталітичних центрів); пероксид водню –  $H_2O_2$  (пил кварцу має каталітичні центри); гідроксильний радикал –  $HO\cdot$  і «криптогідроксильний» радикал (волокна азбесту мають каталітичні центри).

Говорячи про генерацію АФК слід зазначити, що вони постійно утворюються в живій клітині як продукти нормального метаболізму кисню. Активні форми кисню утворюються також під дією іонізуючого випромінювання. Деякі АФК можуть відігравати роль медіаторів важливих внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Нормальні функції АФК включають індукцію імунної системи та мобілізацію систем іонного транспорту. Однак підвищена продукція АФК призводить до оксидативного стресу. Наприклад, клітини крові на місці пошкодження починають продукувати АФК, що рекрутує тромбоцити, необхідні для початку процесу загоєння рани. АФК також запускають програмовану клітинну смерть (апоптоз) і можуть генерувати. У процесі генерації

АФК є два типи відповіді: повільна, коли макрофаги зберігають життєздатність, і що притаманна для пилу з низькою токсичністю, до яких відносяться вуглецевий пил і окис титану. Швидка відповідь пов'язана з небезпекою пошкодження клітин, що характерно для пилу з високою цитотоксичністю, а це – аерозоль кварцу, азбесту, цеоліту.

Оцінка перекисного окислення визначається ефективністю ініціювання вільно-радикальних реакцій шляхом додавання люмінолу та іонів двовалентного заліза, з подальшим аналізом індукованої хемілюмінесценції. Встановлено, що величина піка хемілюмінесценції залежить від фагоцитарної активності клітин, а опсонізувальна здатність крові визначається часом досягнення максимуму хемілюмінесценції та її амплітудою.

Слід зазначити, що досягнути гіпотетичні механізми розвитку захворювання можна вивчивши класичні дослідження. У цьому плані вже стали класичними шляхи виведення промислового пилу і принципи локалізації процесу. Так, високотоксичний пил виводиться позаклітинно внутрішньотканинними лімфатичними шляхами, і в цьому разі процес локалізується в легеневій тканині. Низькотоксичний пил видалається всередині коніофагів мукоциліарним кліренсом респіраторного тракту, і в цих випадках розвивається хронічний пиловий бронхіт, бо саме гіпертрофовані коніофаги, що продукують АФК, є причиною процесу, а не сам пил.

Імунологічні фактори залучені до патогенезу силікозу, оскільки в багатьох пацієнтів із силікозом спостерігається поліклональна гіпергаммаглобулінемія, ревматоїдний фактор або антинуклеарні антитіла, а також оскільки існує загальноновизнаний зв'язок між аутоімуними захворюваннями, такими як системний склероз і ревматоїдний артрит, і впливом кремнію [18,19,20,21]. Зв'язок імунітету з впливом пилу, мабуть, є взаємним: з одного боку, присутність пилу призводить до того, що ревматоїдні ураження легень стають яскравішими, в той час як, з іншого боку, неспецифічна імунізація кроликів кінською сироваткою призводить до того, що експериментальні силікотичні ураження стають більшими та більш колагеновими. Сумнівно, що пневмоконіоз і аутоімуне захворювання відіграють причинну роль одне для одного, але одне, очевидно, поглиблює інше і може призвести до його більш раннього розвитку.

### 13.3. Патологічна анатомія силікозу та шляхи утворення силікотичної гранульоми

Макроскопічно патоморфологія силікозу характеризується: збільшенням легень в об'ємі; ущільненням легеневої тканини; збільшенням маси легень на 20–30%; потовщенням плеври з наявністю зрощень; полверхня легень нерівна, горбиста: ділянками емфіземи (часто бульозна); хрускотом під час розрізу; збільшенням, ущільненням, малою рухливістю трахеобронхіальних та бронхопультмональних лімфовузлів; дифузною зміною слизової оболонки бронхів; великими ділянками ущільнення при вузловій формі.

Доведено, що з патогенетичної точки зору, захворіти на силікоз неможливо без фагоцитоза кварцових частинок макрофагами. Загибель макрофагів – перший і обов'язковий етап утворення силікотичного вузлика, тобто гранульоми. Швидкість загибелі макрофагів пропорційна фіброгенній агресивності пилу; макрофаг гине безславно, а пил – ні. Нові макрофаги рекрутуються з кровотоку. Повторюване фагоцитування пилу також призводить до формування силікотичної гранульоми (вузлика) (1997 р.). Для гістогенезу силікатичного вузлика характерне формування клітинно-пилового вогнища (вузлика), основні елементи якого складаються з гістіоцитів і альвеолярних макрофагів із фагоцитованими частинками кварцу, а також лімфоцитами й опасистими клітинами (1); з'являються фіброblastи та фіброцити (2); збільшується кількість колагенових волокон, які становлять 50% маси гранульоми (3); присутні клітини фібропластичного ряду, небагато макрофагів за максимального розвитку колагенових волокон (рис. 1, 2).

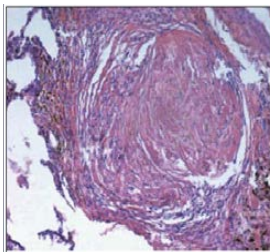


Рис. 1. Фіброblast і колагенові волокна



Рис. 2. Альвеола вгорі, силікотичні вузлики, нижче (стрілки).

Частинки кремнезему, що мають, приблизно, сферичну форму і діаметр 1–5 мкм, досягають і осідають в альвеолах і концентруються всередині макрофагів у пилових відстійниках Macklin, як пояснювалося раніше. Ранні ураження, які спостерігаються за так званого прискороеного або клітинного, тобто «гострого» силікозу, складаються зі скупчень макрофагів, розділених лише рідкісними шматочками колагену. Ранні ураження порівнююють із гранульомами та інколи помилково приймають за гістіоцитоз клітин Лангерганса (Langerhans) або порушення накопичення, але клітин Лангерганса мало, а гістіоцити містять частинки пилу, а не накопичені ліпіди чи полісахариди. Макрофаги раннього ураження поступово замінюються фібробластами, і колаген відкладається за характерною схемою. Зрілий силікотичний вузлик здебільшого безклітинний і складається з гіалінового колагену, розташованого у вигляді завитків, при цьому весь осередок ураження добре відмежований та іноді кальцинується (мал. 3).

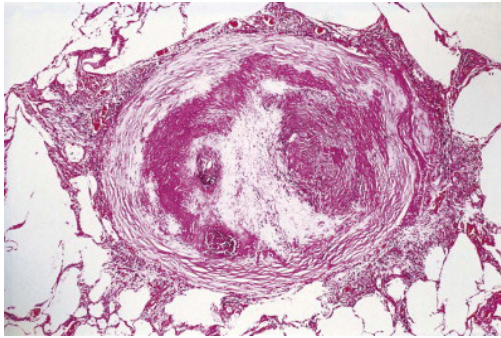


Рис. 3. Силікотичний вузлик, що складається з гіалінового колагену, розташований у вигляді завитків.

Під час використання поляризаційних фільтрів усередині вузликів зазвичай виявляють невелику кількість кристалів подвійного променезаломлення, але здебільшого вони являють собою силікати, такі як слюда і тальк, які вдихають разом із кремнеземом. Частинки кремнезему зазвичай вважаються лише слабо двоприменезаломлюючими, але досить сильне подвійне променезаломлення проявляється в сильному світлі.

Силікотичні вузлики розташовуються в центрах легених ацинусів, у верхніх частках їх більше, ніж у базальних. Вони мають діаметр до 5 мм, тверді й легко пальпуються, а колір їхній сірий, якщо вони

спричинені відносно чистим кремнеземом, і чорні в шахтарів та червоні у видобувників гематиту (мал. 4).

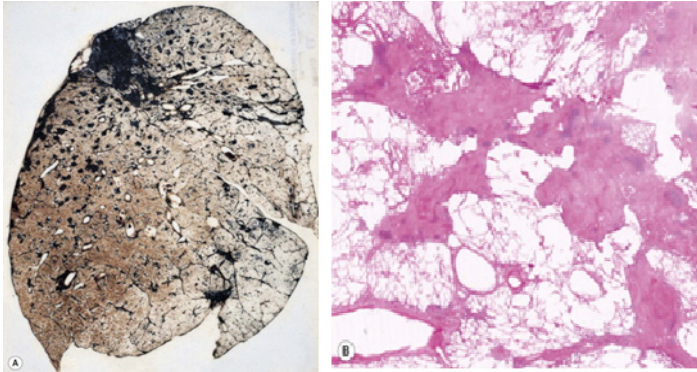


Рис. 4. Силікоз. А. Вузлики найбільш численні у верхній частці легені, де в одній точці є конгломерат силікотичної маси. В. Мікроскопія відображає силікотичні вузлики, розкидані по всій паренхімі легені.

Ураження лімфатичних вузлів силікотичними вузликами часто супроводжує силікоз легень і часто присутнє як ізольована знахідка в осіб, які зазнали впливу, без рентгенологічних або гістологічних параметрів силікозу легень. Морфологія вузликів у лімфатичних вузлах ідентична такій у паренхімі легень. Поширення осередків ураження за межі капсули лімфатичного вузла у ворота легені може призвести до фіброзу і бронхіального стенозу. Периферична кальцифікація силікотичних лімфатичних вузлів може спричиняти класичну рентгенографічну картину «кальцифікації у вигляді ячної шкаралупи», приблизно, у 10% випадків [Комитет по силікозу и силикатным заболеваниям, 1988]. Ерозія та перфорація кальцинованих лімфатичних вузлів у сусідні дихальні шляхи є нечастою причиною обструктивного бронхолітазу [22].

Силікотичні вузлики спочатку вражають прикореневі лімфатичні вузли і, зазвичай, там їх більше, ніж у паренхімі легень [23, 24]. Дійсно, кремнієві вузлики іноді виявляються в прикореневих лімфатичних вузлах у людей, у яких в анамнезі не було професійного впливу кремнезему і чий легені не мають таких уражень. Передбачається, що кремнеземні вузли являють собою вдихувані частинки, отримані з багатого кварцом ґрунту [25]. Паратрахеальні лімфатичні вузли часто кальцифікуються по периферії, утворюючи характерну рентгенологічну картину, що нагадує «ячну шкаралупу» (рис. 5).

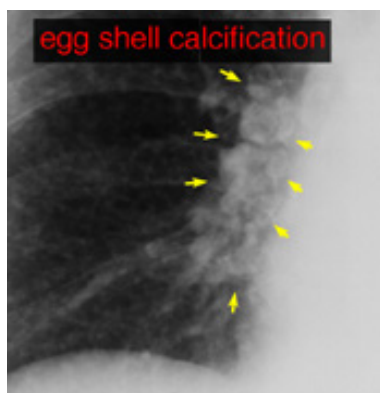


Рис. 5. Силікоз. Зміни лімфатичних вузлів за типом «яєчної шкаралупи» (стрілки).

Іноді це єдина радіологічна аномалія. Такі збільшені лімфатичні вузли можуть іноді здавлювати і блокувати прилеглі великі бронхи або призводити до паралічу поворотного гортанного нерва, симулюючи таким чином злоякісне новоутворення [26, 27]. Іноді вузлики розвиваються в стінках великих бронхів, викликаючи синдром середньої частки [28]. Силікотичні вузлики також виявляють уздовж ліній плевральних лімфатичних судин [29], де їх порівнюють із краплями «свічкового воску» на вісцеральній плеврі (рис. 6). Дуже рідко фіброз, викликаний кремнеземом, більш виражений у плеврі, ніж у легенях [30].

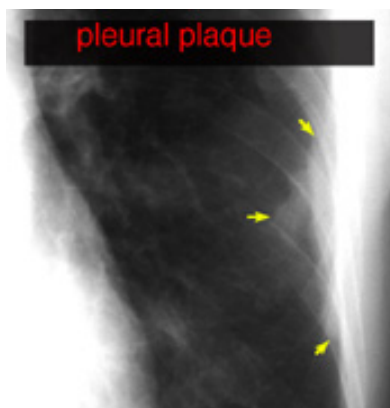


Рис. 6. Силікоз плеври. Потовщення плеври за типом «свічкового воску» (стрілки).

Легенева тканина між вузлами часто цілком нормальна, і тільки, коли процес досягає пізньої стадії, яка проявляється через роки після припинення контакту з кварцовим пилом, клініко-функціональна картина маніфестується. Гострий силікоз є рідкісним захворюванням (1:100.000), пізній силікоз становить не більш як 0.1% усіх випадків силікозу. У важких випадках утворюються великі маси фіброзної тканини, яка може піддаватися центральному некрозу і деструкції (рис. 7) [31].

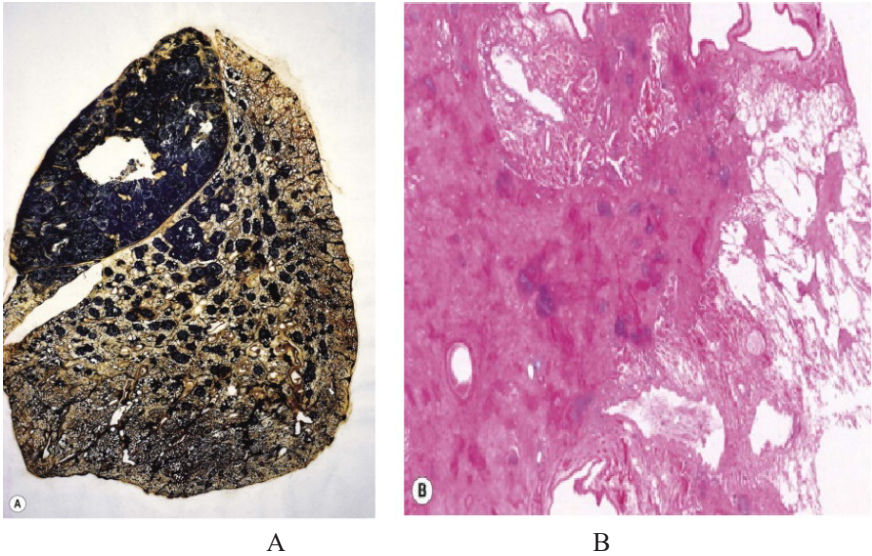


Рис. 7. Силікоз. А. Вузлики великі та зливаються. Деструкція великого силікотичного конгломерату у верхній частці легені.  
В. Мікроскопічно – силікотичні конгломерати.

При уважному розгляді стає очевидним, що силікотичні конгломерати складаються зі скупчень безлічі кремнієвих вузликів, щільно упакованих разом. У таких важких випадках розвивається хронічне легеневе серце з його декомпенсацією. Іноді кремнієві вузлики розвиваються в черевних і грудних лімфатичних вузлах, а також у печінці, селезінці, очеревині та кістковому мозку [32, 33].

Приблизно в 10% випадків типові легеневі вузлики, що вражають, переважно, верхні частки, супроводжуються дифузним фіброзом, хоча

не виключено залучення до цього патологічного процесу і нижніх легеневиx часток [34, 35]. Останній може мати «стільникову структуру» і дуже нагадувати ідіопатичний легеневиx фіброз. Таке поєднання є надто поширеним, щоб його можна було пояснити випадковістю, і тому дифузний фіброз розглядають як подальший прояв пневмоконіозу, можливо, через взаємодію між пилом та імунологічними факторами, обговорюваними нижче.

Інакше кажучи, силікотична гранульома формується в легенях за умови наявності великої кількості альвеолярних макрофагів (макрофагів-резидентів), з якими контактують частинки двоокису кремнію. Вони поглинаються макрофагами і переповнюють їхню цитоплазму, частина з них у лізосомах (фагосомах) перетворюються на кремнієву кислоту.

Гістогенетично для силікотичного вузла характерно: формування клітинно-пилового вогнища. Основні елементи – гістіоцити та альвеолярні макрофаги з фагоцитованими частинками кварцу, лімфоцити та опасисті клітини (1); з'являються фібробласти та фіброцити (2); збільшується кількість колагенових волокон, що становлять 50% маси гранульоми (3); присутні, в основному, клітини фібропластичного ряду, трохи макрофагів при максимальному розвитку колагенових волокон (4).

За мікроскопічного вивчення будови та змін силікотичної легені виявляється пневмофіброз, який має дві морфологічні форми: інтерстиціальну та інтерстиціально-гранулематозну (вузликову). Цей патоморфологічний процес має два періоди розвитку: запально-дистрофічних порушень (рентгенологічно негативний) і продуктивно-склеротичних змін (рентгенологічно позитивний).

Макроскопічно патоморфологія силікозу характеризується: збільшенням легень в об'ємі (1), ущільненням легеневої тканини (2), ширші за вузлової форми (3); збільшенням маси легень на 20–30% (4), потовщенням плеври з наявністю зрощень (шварт) (5), нерівною, горбистою поверхнею легенів (6), емфіземою легень, зокрема панацінарною, центрилобулярною, бульозною (7); «хрускотом» при розрізі (8), збільшенням, ущільненням, малою рухливістю трахеобронхіальних і бронхопульмональних лімфовузлів (10); дифузними катаральними змінами слизової оболонки бронхів (11).

### **13.4. Клініко-променева характеристика силікозу та його ускладнення у вигляді силікотуберкульозу**

Силікоз може протікати в гострій, хронічній (класичній), прогресуючій, прискореній формі. Гострий силікоз розвивається в разі масивного впливу кремнієвого пилу в строки менш як 2 роки. Хоча рентгенограма ОГК є чудовим методом оцінки ступеня ураження легень у разі ХВП і силікозу, проте визнаються певні обмеження. Окремі осередки розміром менше 3 мм у максимальному розмірі зазвичай не візуалізуються рентгенологічно. Таким чином, за ранньої макулярної СWP або вузлового силікозу рентгенограма ОГК може виглядати як «нормальна», через рентгенологічний ефект підсумовування («накладення»). Водночас можлива візуалізація у вигляді більших або менших невеликих круглих помутнінь у вигляді вузликів, що залежить від клініко-морфологічної форми силікозу, яких три: вузликова, дифузно-склеротична та змішана.

За вузликової форми силікозу в легенях формуються силікотичні гранульоми, представлені пучками сполучної тканини. Гранульоми можуть розташовуватися концентрично або вихреподібно, іноді зливаються у великий вузол (вузлова або пухлиноподібна форма силікозу). Вузлики можуть піддаватися некротичним змінам і при прориві в бронх утворювати силікотичні каверни. Дифузно-склеротична форма протікає з розвитком міжальвеолярного, периваскулярного і перибронхіального фіброзу, формування бронхоектазів, емфіземи, плевральних шварт. За змішаної форми силікозу на тлі поширеного склерозу виявляються вузликові гранульоми (мал.).

Система МОП слугує засобом класифікації рентгенограм грудної клітки осіб із пневмоконіозом. Він не визначає патологічні утворення. Розрізнити СWP і силікоз тільки за допомогою рентгенографії грудної клітки зазвичай неможливо. Вузлові ураження за простого ХВП і простого силікозу на рентгенограмі грудної клітки проявляються у вигляді округлих помутнінь діаметром до 1 см. Невеликі нерівномірні помутніння зустрічаються рідше. Ураження ускладненого пневмоконіозу рентгенологічно представлені великими затемненнями, що перевищують 10 мм у найдовшому вимірі.

Дослідження, що корелюють патологію легень із класифікацією МОП за СWR, показали, що невеликі помутніння р-типу (до 1,5 см у діаметрі) корелюють із пиловими плямами та емфіземою (рис. 8).

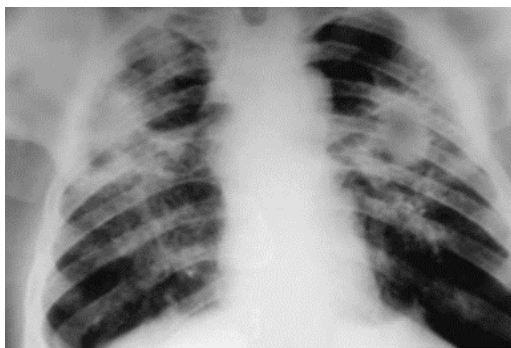


Рис. 8. С. Силікоз II ст. В обох легенях розсіяні численні вузликіві утворення діаметром приблизно 1–3 мм. Зміни переважають у середніх легневих полях. Коріння легень розширені й ущільнені. У верхівках і базальних відділах легень – емфізема.

Більші помутніння q- (від 1,5 до 3 см у діаметрі) і r-типу (від 3,0 до 10,0 см у діаметрі) розглядаються як фіброзно-вузликіві ураження. [36, 37,38,39] (рис. 9).

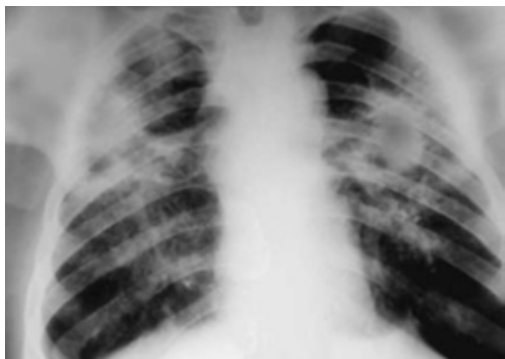


Рис. 9. Силікоз III ст. Рентгенограма ОГК того ж хворого через 5 років. У середніх полях обох легень зберігаються ділянки масивної консолидації, що свідчить про їх фіброзування. Верхівки та базальні відділи емфізематозні.

Помутніння типу q були пов'язані з вузликовими ураженнями розміром від 1 до 7 мм, тоді як помутніння типу r корелюють з макровузлами розміром від 7 до 10 мм [37]. Ruckley et al. корелювали зірчасті вузлики (рис. 21) з помутніннями q-типу, а круглі вузлики кремнієвого типу – з помутніннями r-типу [40,41]. Представлена рентгенологічна класифікація малих округлих утворень за системою «р», «g», «г» мають чіткі форми, розташовані симетрично, дифузно і переважно в середніх і верхніх полях (рис. 10, 11).



Рис. 10. Хворий Д. Стаж підземних робіт 6 років. Силікоз II стадії. По всіх левених полях густо розсіяні вузликові утворення. Променевий патерн – «снігова буря». Верхівки легень емпізематозні.

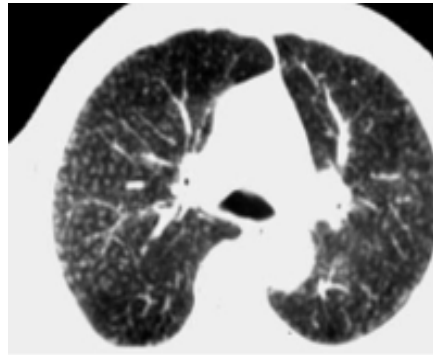


Рис. 11. КТ ОГК на рівні біфуркації трахеї. Силікоз II ст В обох легенях розпорознені множинні вузликові утворення діаметром 2–3 мм. Зміни переважають у правій легені. Коріння легень поширене та ущільнене.

Рентгенологічні затемнення за силікозу можуть мати й лінійний (інтерстиційний) вигляд, тобто це малі, неправильної форми затемнення, що мають дрібносітчастий, чарункоподібний та тяжистостійкий малюнок, розміщений у середніх і нижніх полях: «s» – тонкі, лінійні до 1,5 мм завширшки, «t» – середні, лінійні від 1,5 до 3,0 мм завширшки та «u» – грубі, плямисті, неправильного вигляду від 3. 0 до 10,0 мм завширшки (Міжнародна рентгенологічна класифікація пневмоконіозів, 2000) (рис. 12).



Рис. 12. Пневмоконіоз, інтерстечійна форма 1t/1t

Рентгенологічна класифікація пневмоконіозів, згідно міжнародної рентгенологічної класифікації пневмоконіозів (2000), оцінює і розміри ураження паренхіми легень. Так, великі затемнення: А – окремі (або одиночні) затемнення до 5 см у діаметі; В – одне або кілька великих затемнень від 5 до 10 см (не перевищує розмір правої верхньої частки); С – одне або кілька великих затемнень 10 см і більше (перевищує розмір правої верхньої частки) (рис. 13).



Рис. 13. Пневмоконіоз конгломеративна форма С 3р/3р. бу. Em.cl

Міжнародна рентгенологічна класифікація пневмоконіозов (2000) оцінює і плевральні потовщення. Так, а – ширина до 5 мм; в – ширина від 5 до 10 мм; с – ширина понад 10 мм (рис. 14).



Рис. 14. Силікоз. Хворий Т. Працював шахтарем 21 рік. Численні силікотичні вузлики розташовані під плеврою.

Міжнародна рентгенологічна класифікація пневмоконіозів (2000) розробила додаткові рентгенологічні ознаки, які представлені в табл. 1.

Таблиця 1

#### Додаткові рентгенологічні ознаки

- са- рак легені або плеври
- ррс- плевральні звапніння
- со– зміни розмірів, форми серця
- ем– емфізема легень
- hі- Збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів
- рqr- плевроперикаримальні спайки
- rq- Плевродіафрагмальні спайки
- tb– туберкульоз

Існує також позитивна кореляція між середньою вагою залишкового легеневого пилу і рентгенологічним показником рясності невеликих круглих помутнінь при СWP [41]. Невеликі помутніння неправильної форми у працівників вугільної промисловості трапляються дещо рід-

ше, ніж помутніння округлої форми, і пов'язані з емфіземою та/або пігментним інтерстиціальним фіброзом [41,42] (рис. 15, 16).

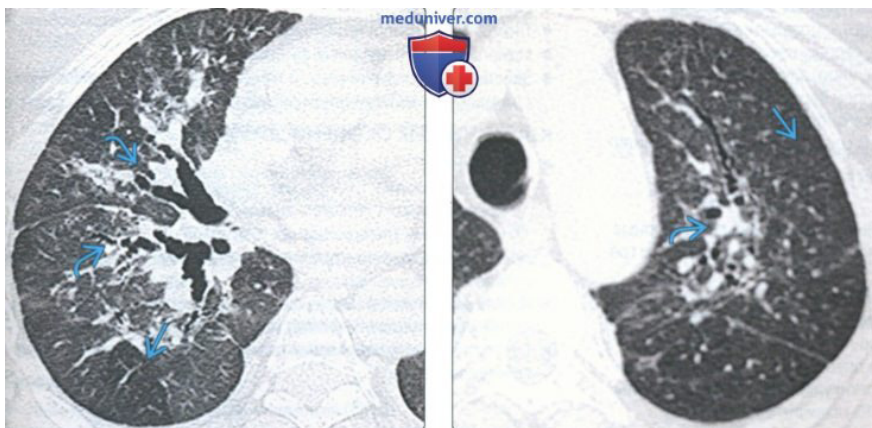


Рис. 15. Справа на аксіальній КТ без КУ у пацієнта з перибронхіальним інтерстиціальним фіброзом визначається потовщення перибронховаскулярних тканин. Краї бронховаскулярних пучків нерівні. Визначаються також структурні порушення і слабо виражені ділянки «матового скла» з нечіткими межами у верхній частці лівої легені.

Рис. 16. Зліва на аксіальній КТ без КУ в пацієнта з перибронхіальним інтерстиціальним фіброзом визначається потовщення перибронховаскулярних тканин поряд із тракційними бронхоектазами і повітряними «пастками». Була виконана кріобіопсія, підтвердився перибронхіальний інтерстиціальний фіброз.

У пацієнтів зі швидко прогресуючим пневмоконіозом ознаки силікозу були значною мірою пов'язані з округлими (р, q, г) помутніннями під час візуалізації органів грудної клітки, тоді як інтерстиціальний фіброз високого ступеня був пов'язаний із наявністю нерівномірних (s, t, u) помутнінь [43].

Захворювання на силікоз можливе у працівників гірничорудної промисловості, тобто гірників копалень: бурильників, прохідників, підривників тощо. Робітників ливарних цехів машинобудівної промисловості: обрубувальники, піскоструйники. У металургійній про-

мисловості при виробництві вогнетривких і керамічних матеріалів, ремонті печей тощо.

Переважає вік для моніфестації силікозу – 40–75 років, а переважна стать – чоловіки. У професійному плані силікоз виникає через контакт з помірними концентраціями пилу оксиду кремнію протягом 10–12 років, а за великих концентрацій – 3–6 років. І не малий інтерес становить те, що ця хвороба може протікати латентно.

Патогенетично має значення інгаляція частинок кремнію розміром менше 5 мкм, тому що при цьому розмірі вони можуть проникати в термінальні відділи трахеобронхіального дерева (bronхіоли, альвеоли). Найагресивнішими є частинки розміром 1–2 мкм, які досягають легеневої паренхіми і затримуються в ній. Не менш патогенетичне значення має поступова атрофія миготливого епітелію, природне зниження виділення пилу (трахеобронхіальний кліренс бронхогенним і лімфогенним шляхом) і затримка пилу в альвеолах (- фіброзування), що має, на сьогоднішній час, чотири патогенетичні теорії: механічну, токсико-хімічну, біологічну та імунологічну (фагоцитарну). Сукупність об'єктів, що описує, пояснює та передбачає імунологічну теорію силікозу, подано в табл. 2.

Таблиця 2

### Імунологічна теорія силікоза

- **Захоплення макрофагами** частинок двоокису кремнію
- **Спроба знищення** чужорідним макрофагом – спроба окислення частинок активними формами кисню
- **Загибель макрофагу** - Окислення власних цитоплазматичних білків
- **Активізація колагену** - утворення фіброзних змін легеневої тканини

Велике клінічне значення є вивчення та розуміння в організмі людини патологічних процесів, які сприяють встановленню діагноза та/або причин смерті. Так, патоморфологічно пневмоконіоз – дифузний або дифузно-гранулематозний пневмоніт; з розвитком та надмірною освітою сполучної тканини; втратою еластичності легеневої тканини та дихальних шляхів.

Підрозділом патологічної анатомії є патоморфологія, яка вивчає як загальні патологічні зміни органів і тканин під дією загальних факторів (запалення, травма, промисловий пил тощо), так і їхні особливості при окремих хворобах. Наприклад, силікоз, силікотуберкульоз, азбестоз, антракоз тощо.

У багатьох працівників силікоз протікає безсимптомно. Як правило, вплив кремнеземного пилу триває протягом багатьох років, часто 20-ть і більше, перш ніж вперше з'являться симптоми силікозу. На той час, коли захворювання стає клінічно очевидним, легеням уже завдано великої непоправної шкоди. Початковими симптомами є кашель і задишка. З цього моменту дихальна недостатність прогресує, навіть якщо пацієнт більше не піддається впливу кремнеземного пилу. Зрештою навіть за найменшого фізичного навантаження може виникнути значна задишка.

Силікоз іноді розвивається швидше, можливо, протягом року або близько того після першого зараження. Подібний «гострий силікоз» спостерігався в промисловості з виробництва порошків для чищення в 1930-х роках, коли ці засоби для чищення склалися з меленого пісковика, змішаного з невеликою кількістю мила і пральної соди [41:69, 42:70]. Вважалося, що добавки зробили кремнезем у пісковіку більш небезпечним, але можливо, що швидкість початку захворювання просто відображала інтенсивність хмари пилу, впливу якої зазнали пакери. Що збиває з пантелику, то це термін «гострий силікоз», який відтоді почали застосовувати до подальшого ефекту впливу сильного пилу в прохідників тунелів, піскоструминних апаратів і робітників із кварцовим борошном, а саме до легеневого альвеолярного ліпопротеїнозу [44, 45], тоді як терміни «прискорений силікоз» або «клітинно-фазовий силікоз» були замінені на «гострий силікоз», маючи на увазі швидкий розвиток ранніх клітинних уражень [46].

Час від першого впливу до розвитку симптомів (латентний період) обернено пропорційний рівню впливу. Однак очевидно, що певна кількість кремнезему може переноситися в легені без розвитку фіброзу, що вказує або на часовий фактор патогенетичного процесу, або на порогове пилове навантаження, яке має бути досягнуте для розвитку фіброзу [47].

Одним із найчастіших і найнебезпечніших ускладнень силікозу є туберкульоз дихальних шляхів. Як тільки ця інфекція приєднується до силікозу, прогноз швидко погіршується. Вважається, що

в присутності кремнезему туберкульозні палички розмножуються швидше, оскільки проковтнуті частинки кремнезему пошкоджують мембрани фаголізосом і тим самим перешкоджають захисній активності макрофагів. Синергічну дію кремнеземного пилу вже давно вважають причиною надзвичайно високої захворюваності на легеневий туберкульоз у гірничодобувних громадах. Багато колишніх південноафриканських золотошукачів тепер захворіли на синдром імунодефіциту (СНІД), а також на силікоз, і туберкульоз серед цих чоловіків, як наслідок, досяг майже епідемічних масштабів. Пошкодження фагоцитів проковтнутими частинками пилу також може спричиняти деякі випадки хронічного некротизуючого аспергільозу, що ускладнює пневмоконіоз [48].

До групи силікотуберкульозу (коніотуберкульозу) (coniosis – грецьк. – пил, прах) – запилення і туберкульоз включаються всі форми туберкульозу легень за одночасної наявності пилових професійних захворювань: силікозу, азбестозу тощо. Розглядати силікотуберкульоз слід як мультифакторіальне захворювання, що виникло через взаємодію силікозу й туберкульозу. Силікотуберкульоз – туберкульоз органів дихання, що розвивається на тлі кварцового пневмоконіозу. При формулюванні діагнозу слід спочатку писати коніотуберкульоз, потім дати розгорнуту характеристику коніозу – антракоз, силікоз тощо і розгорнуту характеристику туберкульозного процесу. За кордоном силікотуберкульоз є самостійною нозологічною формою. У 40–60% випадків туберкульоз ускладнює вузликову та вузлову форми хвороби при впливі пилу з високим вмістом вільного діоксиду кремнію.

Силікотуберкульоз найчастіше трапляється в осіб певних професійних груп: піскоструйників, робітників золотодобувних гірничорудних комплексів з великим вмістом кварцу в породі, шахтарів-вугільників, робітників ливарних цехів, робітники виробництва динасових вогнетривів. Велику роль у захворюваності на силікотуберкульоз відіграють житлово-побутові умови, рівень інфікованості туберкульозом у колективі, умови праці. В етіології силікотуберкульозу найбільше значення мають мікобактерії людського та бичачого типу, менше – пташиного типу та атипові штами.

Відомо, що в осіб, які страждають на силікоз, туберкульоз виникає в 3–7 разів частіше, ніж в осіб без його проявів. Фтизіо-пульмонологічні

характеристики свідчать про те, що найчастіше туберкульозна інфекція обтяжує перебіг вузликового силікозу II–III стадії, рідше – інтерстиціальної форми пневмоконіозу (рис. 17) [49].

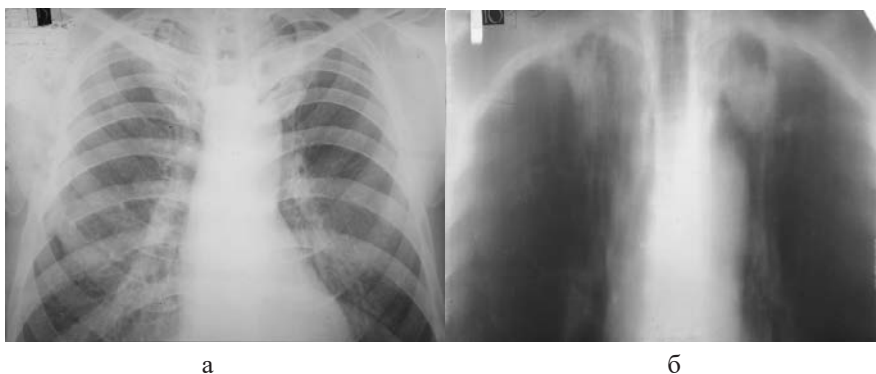


Рис. 17. Коніотуберкульоз: Силікоз I стадія. ВДТБ, інфільтративний туберкульоз легень, МБТ+. ОР ОГК (а) і томограма, зріз 9 см (б).

На фоні вузликового пневмоконіотичного фіброзу на обох верхівках легень виявляються інфільтративні тіні малої інтенсивності, однорідної структури з нечіткими контурами. Корені легень ущільнені.

Якщо вузликовий силікоз I стадії ускладнюється туберкульозом легень у 15–20% пацієнтів, то II стадії – вже у 25–30% хворих, а III стадії – у 60–70% випадків. При цьому в ранній стадії в більшості випадків виникає осередковий або інфільтративний туберкульоз легень, а в пізніх – фіброзно-кавернозна або дисемінована форма. Для силікотуберкульозу характерне обтяження перебігу як силікотичного, так і туберкульозного процесів.

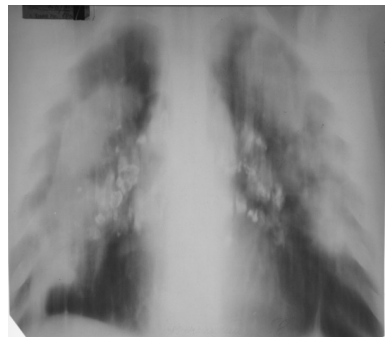
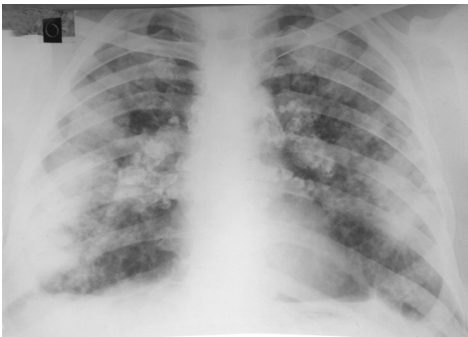
Розвиток силікотуберкульозу пов'язаний із реактивацією старих осередків туберкульозної інфекції в легенях і внутрішньогрудних лімфовузлах або масивним повторним зараженням хворих на силікоз. Умовами, що сприяють виникненню туберкульозу на тлі силікозу, є: великий стаж роботи з кварцовим пилом, вузликовий або інтерстиціальний силікоз другої-третьої стадії, зниження загального й ослаблення специфічного протитуберкульозного імунітету.

За ступенем активності туберкульозного компонента розрізняють активну і неактивну стадії захворювання; за наявністю/відсутністю

бациловиділення – відкрито (МБТ+) і закрито (МБТ-) форму. При формулюванні діагнозу також враховується фаза туберкульозного процесу: інфільтрація, розпад, обсіменіння, ущільнення, розсмоктування, заплінення. З урахуванням клініко-рентгенологічної картини виокремлюють силікотуберкульоз: з розмежовуваними формами туберкульозу (інфільтративний, вогнищевий, кавернозний, дисемінований туберкульоз легень) (1); без розмежування форм (силікотуберкульозний бронхоаденіт, силікотуберкулома, конгломеративний і деструктивний силікотуберкульоз) (2).

Клінічний перебіг силікотуберкульозу проходить два періоди. Під час першого з них виражені клінічні ознаки відсутні. У другому періоді на перший план виходять ознаки, зумовлені прогресуванням туберкульозної інфекції (інтоксикація, поява мікобактерій у мокротинні, зміни в гемограмі та на рентгенограмі).

Для того щоб переконатися в діагнозі силікотуберкульозу, слід з'ясувати тривалість праці в умовах пилового забруднення, ретельно дослідити мокротиння, промивні води бронхів на мікобактерії туберкульозу. Діагностиці допомагає бронхоскопія, що виявляє нерідко бронхо-залістисті фістули, пилові пігментації, активні туберкульозні зміни на слизовій бронхів. При диференціальній діагностиці достовірною діагностичною ознакою є позитивні туберкулінові проби. Велике значення має рентгенологічне дослідження. Асиметрія тіней, локалізація їх у ділянці верхівок, розмитість і нечіткість контурів осередків, інфільтративні зміни, наявність каверн свідчать про туберкульозний процес, а в разі розвитку силікотичних змін – про силікотуберкульоз (мал. 18) [49].



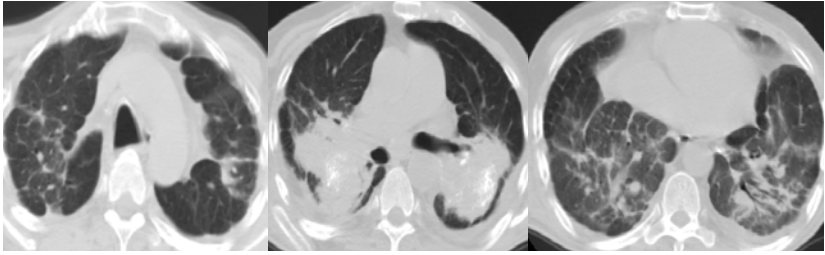


Рис. 18. Силікоз, 3 стадія. Прохідник, стаж 12 років. ОР ОГК и томограма (серединний зріз) – множинні великоосередкові утворення місцями зливного характеру, в обох легенях формують гомогенні великі конгломерати (силікоми) розміром  $4,3 \times 10,5$  см; корені легень розширені, безструктурні з множинними кальцинаціями лімфовузлів по типу «ячної шкаралупи» (а-б).

### **13.5. Особливі форми силікозу та пневмоконіоз із ревматоїдним артритом (силікоартрит, ревматоїдний пневмоконіоз, синдром Каплана)**

Силікоз має свої особливі форми: 1. Гостра форма. 2. Форма пізнього розвитку: через багато років після припинення роботи з великої концентрацією кварцовмісного пилю; часто з звапнінням лімфатичних вузлів коріння легень на кшталт «ячної шкаралупи». 3. Односторонній силікоз, іноді у вигляді конгломератів. 4. З переважним ураженням прикореневиx лімфатичних вузлів – лімфозаліста форма. 5. Ревматоїдний силікоз або силікоартрит – синдром Каплана

Англійський лікар Е. Каплан у 1953 р. виявив взаємозв'язок прогресуючого поліартриту з роботою у вугільних шахтах і виникненням пневмоконіозу. Під час обстеження великого контингенту шахтарів він відзначив у 0,4% хворих на пневмоконіоз ревматоїдний артрит. При цьому в 1/4 випадків поєднаного захворювання він виявив особливу клініко-рентгенологічну форму ураження легень.

Однак ще в 1950 році, тобто до відкриття «синдрому Каплана», бельгійський лікар Едвард Коліне (Edward Colinet) виявив в одного хворого випадок пневмоконіозу з прогресуючим неспецифічним

інфекційним поліартритом, що прогресує. Але про професію того хворого згадок не було, отже, і зв'язок зі шкідливим виробництвом не було встановлено. І ось, дещо пізніше, 1953 року, англійський лікар Ентоні Каплан (Anthony Caplan, 1907–1976 рр.) виявив і описав подібну клінічну картину у вуглекопів у Південному Уельсі. Саме тому синдром носить ім'я Каплана, проте в деяких джерелах його називають «синдром Каплана – Коліне», за іменем обох учених.

Цей синдром був описаний у гірників, піскоструйників, робітників ливарних цехів та в осіб інших силікозонебезпечних професій. Він описав характерні рентгенологічні помутніння в легенях шахтарів із ревматоїдним артритом, і тепер визнано, що подібні ураження можуть розвиватися в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які піддаються впливу кремнеземистого пилу [50].

На рентгенограмі ОГК з'являються множинні чітко окреслених округлих затемнень від 0,5 до 5,0 см у діаметрі, головним чином по периферії легеневої тканини (рис. 19).

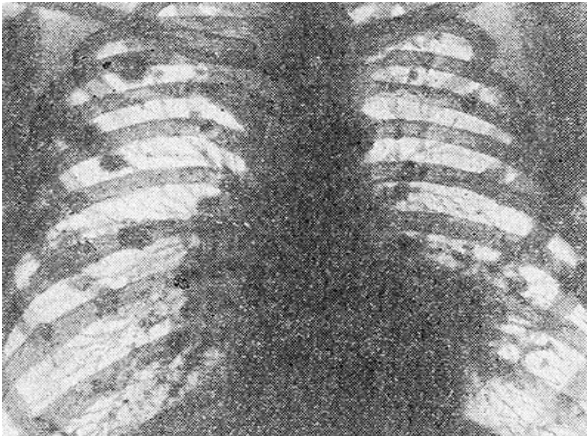


Рис. 19. Рентгенограма ОГК хворого із синдромом Каплана: видно множинні затемнення округлої форми.

Розвиток ревматоїдного пневмоконіозу не корелює з позалегеновою або серологічною активністю ревматоїдного процесу. Також немає достатньої кореляції з пиловим навантаженням: ураження Каплана зазвичай виявляються на рентгенограмах органів грудної клітки, на яких мало ознак простого вугільного пневмоконіозу.

Патологи розпізнають ці ураження як особливо великі некробіотичні вузлики, подібні до тих, що спостерігаються в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які не піддаються впливу пилу. Однак через великі розміри (до 5 см у діаметрі) їх можна сплутати з прогресуючим фіброзом, що переходить у центральний ішемічний некроз, або силікозом, ускладненим казеозним туберкульозом. Такі помилки будуть менш імовірні, якщо взяти до уваги радіологічну еволюцію уражень, оскільки вони мають тенденцію до утворення порожнин і швидкої ремісії, після чого на зміну їм приходять інші. Вони також добре розмежовані рентгенологічно. Патологічно вони нагадують ревматоїдні вузлики за периферичним типом, але вирізняються більшими розмірами та наявністю пилу [51]. Пил накопичується у вигляді смуг або дуг по колу в некротичних центрах ураження (Мал. 18), яке передбачає періодичні епізоди запальної активності.

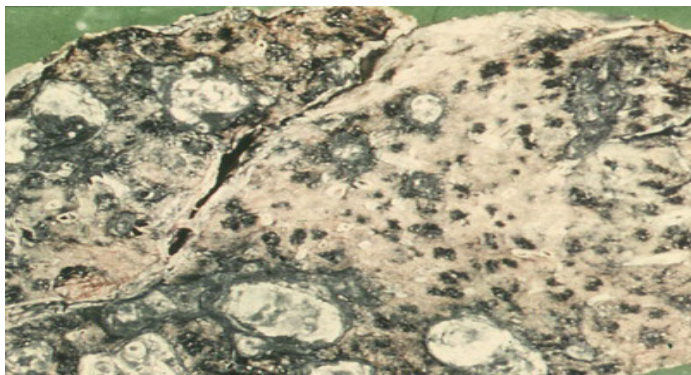


Рис. 20. Ураження Каплана в легенях шахтаря, для яких характерне лише незначне відкладення пилу.

Ураження Каплана відрізняються від туберкульозу відсутністю сателітних уражень і туберкульозних бацил, а від прогресуючого фіброзу – наявністю характерних смуг пилової пігментації та лише незначним відкладенням пилу в навколишніх легенях.

Отже, ревматоїдний пневмоконіоз є формою пневмоконіозу, що вражає шахтарів (та інших осіб, які піддаються впливу мінерального пилу), у яких також наявний ревматоїдний артрит або серологічні ознаки ревматоїдного фактора. Вузлики різного розміру, що швидко розви-

ваються, макроскопічно мають вигляд гігантських кремнієвих вузликів, але мають м'якшу текстуру і часто мають шаруватий вигляд. Також можуть зустрічатися тонкостінні порожнини, подібні до некробіотичних вузлів, які можна спостерігати за ревматоїдного артрити (мал. 21).

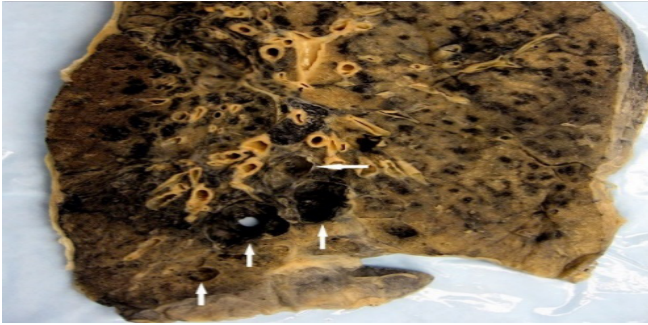


Рис. 21. Ревматоїдний пневмоконіоз. Тонкостінні порожнини (стрілка) в нижній частці на тлі простого пневмоконіозу вугільних робітників з вугільними плямами.

Гістологічні особливості вузликів Каплана включають шаруватий чорний пігмент із центральним некрозом, кавітацію, еозинофільну дегенерацію колагену і палисадовані гістіоцити та/або хронічне запалення навколо некротичної зони (рис. 20).

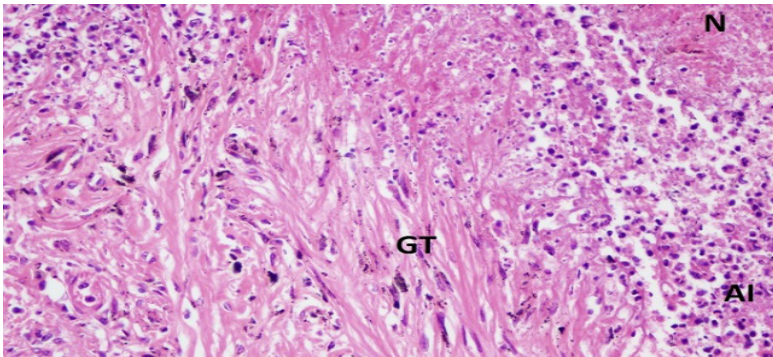


Рис. 22. Ревматоїдний пневмоконіоз. Ураження складається з гострого запалення (AI), некрозів (N) і організуючої грануляційної тканини (GT).

Вузлики Каплана слід відрізняти від мікобактеріальних уражень. Оцінка наявності мікобактерій та інших інфекційних організмів необ-

хідна при будь-якому некротичному та/або кавітаційному ураженні CWP, навіть якщо гранулематозне запалення відсутнє.

Оцінка наявності мікобактерій та інших інфекційних організмів необхідна за будь-якого некротичного та/або кавітаційного ураження CWP, навіть якщо гранулематозне запалення відсутнє.

Синдром Каплана (1) виділяють у особливу форму силікозу, до якої також відносять, в клінічному перебігу, гостру форму (2), пізніший розвиток (3), коли через багато років після припиння роботи з великою концентрацією кварцовмісного пилу, маніфестується клініко-пропенева картина, часто з звапненням лімфатичних вузлів коріння легень на кшталт «яєчної шкарлупи»; односторонній силікоз, іноді у вигляді конгломератів (4); з переважним ураженням прикорневих лімфатичних вузлів, тобто лімфозаліста форма (5) [52].

Отже, синдром Каплану це силікоз, що поєднується із ревматоїдним артритом. Суглобовий синдром може передувати легенеvim проявам, з'являтися одночасно або виникати після встановлення діагнозу. Зустрічається цій синдром у 0,1–0,6% випадків силікозу. Ураження за синдромом Каплана відрізняються від туберкульозу відсутністю сателітних уражень і туберкульозних бацил, а від прогресуючого фіброзу – наявністю характерних смуг пилової пігментації та лише незначним відкладенням пилу в навколишній легеневій тканині.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Silicosis and Silicate Disease Committee Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. Arch Pathol Lab Med. 1988; 112:673–720. PMID: 2838005
2. King EJ, Mohanty GP, Harrison CV, et al. The action of different forms of pure silica on the lungs of rats. Br J Ind Med. 1953; 10:9–17. DOI: 10.1136/oem.10.1.9
3. Gibbs AR, Craighead JE, Pooley FD, et al. The pathology of slate workers' pneumoconiosis in North Wales and Vermont. Ann Occup Hyg. 1988; 32:273–278. DOI: 10.1016/0046–8177(92)90053–6
4. Craighead JE, Emerson RJ, Stanley DE. Slateworker's pneumoconiosis. Hum Pathol. 1992; 23:1098–1105. DOI [https://doi.org/10.1016/0046–8177\(92\)90027-Z](https://doi.org/10.1016/0046–8177(92)90027-Z)

5. Palmer PES, Daynes G. Transkei silicosis. *S Afr Med J*. 1967; 41:1182–1188. PMID: 6080164
6. Selden A, Sahle W, Johansson L, et al. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure: diagnosis and follow-up. *Chest*. 1996; 109:837–842. DOI: 10.1378/chest.109.3.837
7. Norboo T, Angchuk PT, Yahya M, et al. Silicosis in a Himalayan village population – role of environmental dust. *Thorax*. 1991; 46:341–343. DOI: 10.1136/thx.46.5.341
8. Saiyed HN, Sharma YK, Sadhu HG, et al. Non-occupational pneumoconiosis at high altitude villages in central Ladakh. *Br J Ind Med*. 1991; 48:825–829. DOI: 10.1136/oem.48.12.825
9. Schwartz LW, Knight HD, Malloy RL, et al. Silicate pneumoconiosis and pulmonary fibrosis in horses from the Monterey-Carmel peninsula. *Chest*. 1981; 80:82S – 85S. DOI: 10.1378/chest.80.1\_supplement.82s
10. Brambilla C, Abraham J, Brambilla E, et al. Comparative pathology of silicate pneumoconiosis. *Am J Pathol*. 1979; 96:149–170. PMID: 223447
11. Policard A, Collet A. Deposition of silicosis dust in the lungs of the inhabitants of the Sahara regions. *Arch Ind Hyg Occup Med*. 1952; 5:527–534. PMID: 14922986
12. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med*. 1966; 124:141–154. DOI: 10.1084/jem.124.2.141
13. Lugano EM, Dauber JH, Elias JA, et al. The regulation of lung fibroblast proliferation by alveolar macrophages in experimental silicosis. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129:767–771. DOI: 10.1164/arrd.1984.129.5.767
14. Donaldson K, Slight J, Brown GM, et al. The ability of inflammatory bronchoalveolar leucocyte populations elicited with microbes or mineral dust to injure alveolar epithelial cells and degrade extracellular matrix in vitro. *Br J Exp Pathol*. 1988; 69:327–338. [PMC free article] PMID: 3390385 PMID: PMC2013108
15. Vanhee D, Gosset P, Boitelle A, et al. Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur Respir J*. 1995; 8:834–842. PMID: 7656959
16. Claudio E, Segade F, Wrobel K, et al. Activation of murine macrophages by silica particles in vitro is a process independent of silica-induced cell death. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995; 13:547–554. DOI: 10.1165/ajrcmb.13.5.7576690
17. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1666–1680. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9707141

18. Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med.* 1957; 3:209–231. PMID: 13495613
19. Vigliani EC, Pernis B. Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of silicosis. *Br J Ind Med.* 1958; 15:8–14. [PMC free article] doi: 10.1136/oem.15.1.8
20. Scheule RK, Holian A. Mini-review – immunologic aspects of pneumoconiosis. *Exp Lung Res.* 1991; 17:661–685. DOI: 10.3109/01902149109062872
21. Beckett W, Abraham J, Becklake M, et al. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:761–768. [PubMed] [Google Scholar]
22. David G. Cahill, S. K. Watson, and R. O. Pohl Lower limit to the thermal conductivity of disordered crystals *Phys. Rev. B* 46, 6131 – Published 1 September 1992 DOI:<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.46.613>
23. Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Lee SL. Distribution of silicotic collagenization in relation to smoking habits. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:297–301. DOI: 10.1164/ajrccm/144.2.297
24. Baldwin DR, Lambert L, Pantin CFA, et al. Silicosis presenting as bilateral hilar lymphadenopathy. *Thorax.* 1996; 51:1165–1167. [PMC free article] doi: 10.1136/thx.51.11.1165
25. Tosi P, Franzinelli A, Miracco C, et al. Silicotic lymph node lesions in non-occupationally exposed lung carcinoma patients. *Eur J Respir Dis.* 1986; 68:362–369. PMID: 3732431
26. Lardinois D, Gugger M, Balmer MC, et al. Left recurrent laryngeal nerve palsy associated with silicosis. *Eur Resp J.* 1999; 14:720–722. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c37.x
27. Argani P, Ghossein R, Rosai J. Anthracotic and anthracosilicotic spindle cell pseudotumors of mediastinal lymph nodes: Report of five cases of a reactive lesion that simulates malignancy. *Hum Pathol.* 1998; 29:851–855. DOI: 10.1016/s0046-8177(98)90456-7
28. Chien HP, Lin TP, Chen HL, et al. Right middle lobe atelectasis associated with endobronchial silicotic lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:1619–1622. DOI: 10.5858/2000-124-1619-RMLAAW
29. Rashid AMH, Green FHY. Pleural pearls following silicosis: a histological and electronmicroscopic study. *Histopathology.* 1995; 26:84–87. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00627.x
30. Zeren EH, Colby TV, Roggli VL. Silica-induced pleural disease: An unusual case mimicking malignant mesothelioma. *Chest.* 1997; 112:1436–1438. DOI: 10.1378/chest.112.5.1436

31. Ng TP, Chan SL. Factors associated with massive fibrosis in silicosis. *Thorax*. 1991; 46:229–232. doi: 10.1136/thx.46.4.229
32. Eide J, Gylseth B, Skaug V. Silicotic lesions of the bone marrow: histopathology and microanalysis. *Histopathology*. 1984; 8:693–703. DOI: 10.1111/j.1365–2559.1984.tb02381.x
33. Miranda RN, McMillan PN, Pricolo VE, et al. Peritoneal silicosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1996; 120:300–302. PMID: 8629911
34. Cockcroft AE, Wagner JC, Seal EM, et al. Irregular opacities in coal workers' pneumoconiosis – correlation with pulmonary function and pathology. *Ann Occup Hyg*. 1982; 26:767–787. PMID: 7181305
35. Katabami M, Dosakaakita H, Honma K, et al. Pneumoconiosis-related lung cancers – Preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. *Amer J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:295–300. DOI: 10.1164/ajrccm.162.1.9906138
36. Green FHY, Vallyathan V [1998]. Coal workers' pneumoconiosis and pneumoconiosis due to other carbonaceous dusts. In: Churg A, Green FHY, eds. *Pathology of Occupational Lung Disease*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 129–208
37. Vallyathan V, Brower PS, Green FH, Attfield MD [1996]. Radiographic correlation of coal workers' pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 154(3 pt 1):741–748 DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810614
38. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. [2010]. Pathology of asbestosis – an update of the diagnostic criteria. Report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*, 134(3):462–480. <https://doi.org/10.5858/134.3.462>
39. Victor Roggli, MD; Allen R. Gibbs, MD; Richard Attanoos, MD; Andrew Churg, MD; Helmut Popper, MD; Bryan Corrin, MD; Teri Franks, MD; Françoise Galateau-Salle, MD; Jeff Galvin, MD; Philip Hasleton, MD; Koichi Honma, MD Pathology of Asbestosis: An Update of the Diagnostic Criteria Response to a Critique *Arch Pathol Lab Med* (2016) 140 (9): 950–952. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0503-SA>
40. Ruckley VA, Fernie JM, Chapman JS, et al. [1984a]. Comparison of radiographic appearances with associated pathology and lung dust content in a group of coalworkers. *Br J Ind Med*, 41(4):459–467.
41. Ruckley VA, Gauld SJ, Chapman JS, et al. [1984b]. Emphysema and dust exposure in a group of coal workers. *Am Rev Respir Dis*, 129(4):528–532. PMID: 6711995
42. Lyons JP, Ryder RC, Campbell H, Clarke WG, Gough J [1974]. Significance of irregular opacities in the radiology of coalworkers' pneumoconiosis. *Br J Ind Med*, 31(1):36–44. doi: 10.1136/oem.31.1.36

43. Cohen RA, Petsonk EL, Rose C, et al. [2016]. Lung pathology in U. S. coal workers with rapidly progressive pneumoconiosis implicates silica and silicates. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(6):673–680 DOI: 10.1164/rccm.201505-1014OC
44. MacDonald G, Piggot AP, Gilder FW. Two cases of acute silicosis – with a suggested theory of causation. *Lancet*. 1930; 2:846–848. [Google Scholar]
45. Chapman EM. Acute silicosis. *JAMA*. 1932; 98:1439–1441. doi:10.1001/jama.1932.02730430015006
46. Vincent M, Arthaud Y, Crettet G, et al. Silicose aigue fatale par inhalation volontaire de poudre à recurer. *Rev Mal Resp*. 1995; 12:499–502. [PubMed] [Google Scholar]
47. Suratt PM, Winn WC, Brody AR, et al. Acute silicosis in tombstone sandblasters. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115:521–529. DOI: 10.1164/arrd.1977.115.3.521
47. Seaton A, Legge JS, Henderson J, et al. Accelerated silicosis in Scottish stonemasons. *Lancet*. 1991; 337:341–344. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90956-p
48. Kato T, Usami I, Morita H, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis – clinical and radiologic findings in 10 patients. *Chest*. 2002; 121:118–127. DOI: 10.1378/chest.121.1.118
49. Коніотуберкульоз. Навчально-методичний посібник для самостійної роботи слухачів / С. І. Ткач, П. І. Потейко. – Харків, ХМАПО, 2020. – 55 с.
50. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953; 8:29–37. [PMC free article] doi: 10.1136/thx.8.1.29
51. Gough J, Rivers D, Seal RME. Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal-miners with rheumatoid arthritis (Caplan's syndrome) *Thorax*. 1955; 10:9–18. doi: 10.1136/thx.10.1.9
52. Rheumatoid pneumoconiosis: MedlinePlus Medical Encyclopedia». [medlineplus.gov](https://medlineplus.gov). Retrieved 2022-04-01.

*Маси ніколи не знали спра-  
ги істинні. Вони вимага-  
ють ілюзій, без яких не  
можуть жити.*

Зігмунд Фрейд

---

## Розділ 14

---

# ПРОФЕСІЙНІ ТА КЛІНІКО- МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АЗБЕСТОЗУ



Азбестоз визначається як дифузний інтерстиціальний фіброз легень, спричинений впливом азбестового пилу. Сюди не входять карцинома легень, спричинена азбестом, або захворювання плеври (мезотеліома), спричинене азбестом. Розвиток азбестозу залежить від наявності доволі великої кількості пилу: на відміну від мезотеліоми та інших форм захворювань плеври, спричинених азбестом, які хоча й залежать від пилової дози, але виникають за умови вдихання набагато менших кількостей азбестового пилу.

На відміну від компактних мінеральних частинок кремнезему і вугільного пилу, азбест являє собою сімейство волокнистих силікатів, що являють собою тонкі нитки з високим співвідношенням сторін

(довжини до ширини). Двома мінералогічними формами азбесту є амфіболи (наприклад, крокидоліт і амозит) і серпентини, з яких хризотил є єдиною комерційно важливою формою. Хоча в розвинених країнах було накладено обмеження на використання азбесту, вплив азбесту, як і раніше, залишається важливою причиною захворювань легень і плеври в людей, які раніше зазнавали впливу азбестових волокон, які переносяться повітрям, а також у тих, хто продовжує піддаватися впливу під час оброблення, застосування або видалення азбестових волокон (азбест або вироби з нього) (рис. 1).

Через свою неправильну або довгу ниткоподібну конфігурацію волокна азбесту мають тенденцію відкладатися в розгалуженнях периферійних дихальних шляхів і згодом проходити в стінки бронхіол і через вісцеральну плевру. Амфіболовий азбест довговічний у легенях, тоді як хризотил з часом розкладається через вилуговування іонів магнію. Короткі волокна азбесту можуть фагоцитуватися альвеолярними макрофагами і згодом видалятися з легень дихальними або лімфатичними шляхами [1,2,3]. Відносно невелика частина більших волокон покрита білком і залізом альвеолярними макрофагами, утворюючи азбестові тільця. На відміну від непокрытих волокон, азбестові тіла легко розпізнати за допомогою світлової мікроскопії на предметних скельцях легеневої тканини, вони слугують цінними маркерами впливу азбесту. Гістохімічне забарвлення на залізо покращує розпізнавання і виявлення азбестових тіл у тканинах. Азбест є фіброгенним для легень і плеври, є визнаною причиною раку легень і найважливішою причиною мезотеліоми плеври [4].



Рис. 1. Азбестові нитки. Хризотил-азбест (Chrysotile)  $Mg_3SiO_5(OH)_4$

## 14.1. Азбестоз, види азбесту та його виробництво

Азбестоз – це повільно прогресуюче фіброзне захворювання легенів, спричинене вдиханням азбестових волокон. Інші легеневі прояви впливу азбесту включають аномалії плеври (плевральний випіт, бляшки та дифузне потовщення) та злоякісні пухлини грудної клітки (бронхогенна карцинома та мезотеліома). Азбестові волокна складаються з гідратованих силікатів магнію, які характеризуються міцністю на розрив, здатністю до переплетення та вогнестійкістю, що веде до різноманітного промислового використання. Опромінення відбувається при видобутку та переробці азбесту, промислового застосуванні (наприклад, ізоляція, суднобудування, фрикційні вироби, текстиль) і непрофесійних умовах (тобто геогенні джерела, знесення будівель і житлове використання). Захворювання легенів, пов'язані з азбестом, зазвичай виникають із тривалим періодом затримки (10–30 років) після початкового впливу. Помітна задишка під час фізичного навантаження, часто супроводжується сухим кашлем, є звичайним симптомом азбестозу. Характерні аномалії легеневої функції можуть включати рестриктивні зміни, зниження DLCO та гіпоксемію при фізичному навантаженні з більш прогресуючою формою захворювання. Біопсія легень рідко, але може бути потрібна для підтвердження діагнозу.

Азбест – це загальний термін для більш ніж 30 волокнистих силікатів, що трапляються в природі, при цьому волокно визначають як подовжену частинку з відношенням довжини до ширини (розміром) не менше 3. Волокна азбесту мають високе співвідношення розмірів, зазвичай понад 8. За своєю фізичною конфігурацією їх можна розділити на дві основні групи: серпентини й амфіболи. Фізичні розміри та конфігурація азбестових волокон тісно пов'язані з їхньою патогенністю.

Наприклад, хризотил (білий азбест) – єдина важлива форма серпентину. На його частку припадає більша частина світового виробництва азбесту всіх видів (рис. 2).

Будучи серпентиновим мінералом, хризотил складається з довгих кучерявих волокон, які можна прочесати, прясти і ткати, як бавовну. Кучеряві волокна хризотилу переносяться в легені гірше, ніж прямі амфіболові волокна азбесту, і там вони піддаються фізико-хімічному розчиненню і легше виводяться з організму. Вони легко фрагменту-

ються на короткі частинки, які легко поглинаються макрофагами, і в кислому середовищі фаголізосоми макрофагів особливо нестабільні. Період напіврозпаду хризотилу в легенях оцінюється всього в кілька місяців. Тому не дивно, що хризотил є найменш шкідливим типом азбесту щодо всіх форм плевролегеневих захворювань, спричинених азбестом. Проте, при вдиханні достатньої кількості він може викликати фіброз легенів [5].



Рис. 2. Хризотил. М'який, волокнистий силікатний мінерал (філосілікат, група серпентин). Відрізняється від інших азбестоподібних мінералів групи амфіболів. Його ідеалізована хімічна формула – ідеалізована хімічна формула –  $Mg_3(Si_2O_5)(OH)_4$

На відміну від хризотилу, амфіболові форми азбесту складаються з прямих жорстких волокон. Вони не фрагментуються, не чутливі до хімічного впливу, а період їхнього напіврозпаду (виведення) становить десятки років, а не місяці. Основними амфіболовими формами азбесту, що мають комерційне значення, є крокидоліт (блакитний азбест) і амосит (коричневий азбест) (рис. 3, 4).

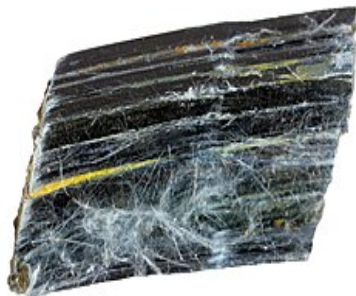


Рис. 3. Крокидоліт



Рис. 4. Коричневий азбест: амосит

Крокидоліт, на загальну думку, найнебезпечніший щодо всіх форм захворювань, пов'язаних з азбестом. Раніше його видобували в Західній Австралії (Віттенум) і Південній Африці (Капська провінція і Трансвааль). Це був основний амфібол, який використовували у Великій Британії. Амосит, назва якого походить від аббревіатури колишньої компанії Asbestos Mines of South Africa в Трансваалі (ПАР), був основним амфіболом, який використовували в Північній Америці. Амфіболи більше не імпортуються розвиненими країнами, але багато хто з них залишаються в старих покладах і становлять значну пилову небезпеку, коли їх видаляють. Тремоліт, ще один амфіболовий азбест, який забруднює родовища хризотилу в Квебеку (Канада), вермикуліту (у штаті Монтана, США), а також багато форм комерційного (некосметичного) тальку, що є причиною більшості захворювань, пов'язаних з азбестом, у шахтарів та переробників хризотилу [6] (мал. 5, 6).



Рис. 5. Вермикуліт. Великі пластинчасті кристали золотисто-жовтого, бурого, зеленуватого до чорнуватою кольору. Під час нагрівання з пластинок утворюються червоподібні стовпчики або нитки золотистого або сріблястого кольору з поперечним поділом на найтонші лусочки (спучений вермикуліт).



Рис. 6. Агрегат тремоліту, що розпадається на тонкі нитки.

Інший амфіболовий азбест, антофіліт, раніше добували у Фінляндії. Він викликає плевральні бляшки, але не захворювання легенів, можливо, тому, що його волокна відносно товсті [7].

Еріоніт являє собою цеоліт, а не різновид азбесту, але за формою подібний до амфіболового азбесту і є біостійким. Він зустрічається в деяких частинах центральної Туреччини, де викликає як мезотеліому, так і інтерстиціальний легеневий фіброз, що можна порівняти з азбестозом [8].

## **14.2. Вплив азбесту, його використання та азбестові тільця**

---

Вплив азбесту відбувається в країнах, де його видобувають, в основному відкритим способом, і в тих країнах, які продовжують використовувати цю корисну копалину. Розвинені країни, в основному, припинили використовувати азбест, але країни, які прагнуть розвивати свою промислову базу і менш стурбовані проблемами охорони здоров'я, продовжують використовувати значні кількості азбесту в найрізноманітніших галузях. Азбест використовують, зокрема, для вогнезахисту, тепло- і звукоізоляції, а також для зміцнення пластмас і цементу. Таким чином, якщо не будуть вжиті адекватні запобіжні заходи, впливу піддаються докери, які розвантажують азбест у тісному трюмі судна, працівники з теплоізоляції (монтажники і чистильники) на верфях, електростанціях, станціях технічного обслуговування поїздів, фабриках та інших великих будівлях, робітники-будівельники, як-то теслярі, які ріжуть азбестові будівельні панелі, а також робітники, які виготовляють азбестові вироби, як-то вогнетривкий текстиль, гальмівні накладки і накладки зчеплення, а також спеціальний цемент.

Крім такого прямого впливу, вплив може бути:

- непрямим, як це відчули сім'ї робітників, які працюють з азбестом;
- парaproфесійним, з яким стикаються ті, хто працює разом із працівником, що працює з азбестом;
- «по сусідству», як це відчули ті, хто живе з підвітряного боку від азбестового заводу або шахти.

– від довкілля, з точки зору тих, хто живе або працює в будівлі, що містить азбест.

Вплив азбесту, включеного в конструкцію будівлі, несе незначний ризик для здоров'я, якщо за азбестовим матеріалом правильно доглядати, щоб запобігти розсипанню пилу. Видалення азбесту небезпечніше, ніж його збереження, однак цим положенням іноді нехтують. Практична неруйнівність азбесту посилює проблеми зі здоров'ям, які створює його повсюдне застосування.

Завдяки своїм аеродинамічним властивостям волокна завдовжки 100 мкм і більше можуть досягати більш тонких бронхіол і альвеол. Під час удару гострі волокна азбесту покриваються плівкою білка, багатого на залізо. Покриття найбільш товсте з'являється на кінцях волокон, що надає йому вигляду гантелі. Згодом розвивається виразна сегментація цього зовнішнього шару. Ці конструкції з покриттям називаються «азбестовими тільцями». Оскільки інші волокна можуть мати аналогічну оболонку, було запропоновано неспецифічний термін «залозисте тіло». Однак вуглецеві волокна з покриттям (так звані вугільні тільця) легко впізнати за їхньою чорною серцевиною. На практиці залізисті тіла, що мають вигляд азбестових тіл, майже завжди мають азбестову серцевину [8]. Довгі волокна, з більшою ймовірністю, матимуть покриття, ніж короткі, які очищаються швидше. В одному дослідженні кілька волокон завдовжки менше 5 мкм були покриті, а кілька волокон завдовжки понад 40 мкм залишилися без покриття [9]. Амфіболи легше утворюють такі тільця, ніж хризотил. Порівняння кількості волокон світлового та електронного мікроскопа показало, що 0,14% хризотилу, 5% крокидоліту і 26,5% амезиту утворюють тільця [10]. Проте волокна хризотилу вкриті достатньою кількістю волокон, щоб можна було розпізнати азбестоз за стандартними гістологічними критеріями (дифузний фіброз і азбестові тільця), навіть якщо хризотил є єдиним присутнім азбестом [11]. Незважаючи на біорозкладність хризотилу, кількість тіл азбесту з часом суттєво не зменшується [12]. Однак дуже рідко у хворих із дифузним легневим фіброзом і впливом азбесту в анамнезі не спостерігаються явні азбестові тільця, проте аналіз показує вміст волокон у межах діапазону, виявленого при азбестозі, що виправдовує аналіз волокон у таких випадках.

Є докази того, що альвеолярні макрофаги беруть участь у покритті азбестових волокон з утворенням азбестових тільця і що вони менш

шкідливі для макрофагів, ніж непокриті волокна [13,14]. Азбестові тільця під час забарвлення за методом Перлза дають реакцію берлінської блакиті на залізо, а їхній жовто-коричневий колір дає змогу легко розпізнати їх у незабарвлених плівках мокротиння або в незабарвлених гістологічних зрізах. Зрізи можна розрізати товщиною 30 мкм, щоб збільшити вихід і допомогти ідентифікувати тільця, що лежать під кутом до леза мікротома. Існує хороша кореляція між кількістю тілець азбесту, виявлених у зрізах легень, і в інших тканинах [15,16]. Тільця можуть бути виявлені поодиночі або у вигляді неправильних чи зірчастих скупчень. Розподілені вони нерівномірно, але у сформованих азбестозах їх легко виявити. Якщо вони не очевидні, навантаження азбесту можна оцінити кількісно в тканинах. Їхня присутність у легеневій тканині, мокротинні або в бронхоальвеолярному лаважі лише підтверджує вплив, а не наявність захворювання. Однак кількість азбестових тілець у лаважній рідині добре корелює з азбестовим навантаженням у легенях, а кількість у мокротинні корелює з тривалістю та інтенсивністю впливу [17, 18, 19].

### **14.3. Кількісний аналіз азбестової клітинки**

---

---

Кількісний аналіз бажаний за певних обставин і в цьому разі його найкраще проводити на блоках фіксованої або свіжої легеневої тканини розміром 2 x 3 см, отриманих із трьох різних ділянок, уникаючи пухлини та потовщеної плеври. Блоки тканини обробляють каустичною содою або відбілювачем, після чого волокна можна зібрати на міліпоревій мембрані або переглянути в суспензії в камері для підрахунку еритроцитів. Якщо використовується фазово-контрастна оптика, можна оцінити як волокна з покриттям, так і волокна без покриття [20]. Альтернативно, для демонстрації непокритих волокон можна використовувати темне освітлення. Проте, електронна мікроскопія повинна бути кращою, оскільки вона виявляє набагато більше волокон, ніж видно за допомогою світлової мікроскопії, а також може надати інформацію про тип волокна. Важливо, щоб лабораторія добре практикувалася в аналізі волокон і встановила свій власний діапазон контролю для хворих загалом, оскільки певна кількість азбесту у більшості населення, які не страждають на азбестоз, у легеневій тканині азбест міститься.

У таких випадках азбестові волокна, зазвичай, коротші за 5 мкм. Тому під час підрахунку волокон, у деяких робітників азбестових виробництв, довжина становить, як мінімум, – 5 мкм [21]. Це підтверджується експериментами на тваринах, які демонструють, що довгі волокна спричиняють більше запалень, хромосомних ушкоджень, фіброзу, пухлин легень і мезотеліоми, ніж короткі волокна [22, 23, 24, 25]. Також дослідженнями на людях показано, що довгі волокна відповідальні за розвиток азбестозу [26]. Інші дослідження на людях показали, що, хоча навантаження азбесту максимальне у верхніх частках, довші волокна виявляються і в нижніх, де фіброз найбільш виражений [27]. Ще однією причиною уваги до довших волокон є те, що більш короткі волокна ( $\leq 5$  мкм) очищаються легше, і тому їхня кількість варіюється залежно від часу, що минув з моменту останнього впливу. З цих причин правила регулювання азбесту в багатьох країнах нині обмежують увагу волокнам завдовжки понад 5 мкм і співвідношенням довжини до діаметру (співвідношенням сторін) понад 3; такі волокна стали відомі як нормативні волокна ВОЗ.

Найкраще значення виражати в кількості волокон/г сухої легені. За світлової мікроскопії нормальні значення доходять до 50 000: понад 20 000 спостерігають за мезотеліом, понад 1 000 000 – за азбестозу. Однак порівняно з електронною мікроскопією світлова мікроскопія відносно нечутлива і виявляє тільки 26,5% амозиту, 5% крокидоліту і 0,14% хризотилу. Результати світлової мікроскопії погано корелюють із тяжкістю азбестозу, а електронна мікроскопія в цьому відношенні краща. За даними трансмісійної електронної мікроскопії значення можуть досягати 5 000 000 у контрольній групі, при цьому азбестоз зазвичай перевищує 100 000 000, а мезотеліоми виявляються на будь-якому рівні аж до 1 000 000. Усі ці цифри являють собою амфіболові волокна/г висушеної легені [28, 29]. Слід зазначити, що показники в різних частинах однієї й тієї самої легені можуть сильно різнитися, тому слід бути обережним під час інтерпретації результатів, отриманих на одному зразку. Між лабораторіями також можуть спостерігатися великі розбіжності, навіть під час аналізу одного й того самого зразка. Тому результати, отримані в індивідуальному випадку, необхідно оцінювати за стандартним набором значень, характерним для конкретної лабораторії.

Електронна мікроскопія також надає цінну інформацію про тип волокна. Хризотил фізично відрізняється від амфіболів у двох відно-

шеннях: його волокна вигнуті та порожнисті. За допомогою електронного мікроскопа, обладнаного для мікрозондового аналізу, різні форми азбесту також можна відрізнити від інших волокон і одна від одної [30]. Це важливий момент, оскільки, як відомо, амфіболові форми азбесту набагато небезпечніші, ніж хризотил.

Безазбестові волокна, які зазвичай трапляються в легенях, включають муллiт, одержуваний з летючої золи. Це може становити до 70% від загальної кількості волокон і вважається нешкідливим. Немає переконливих доказів того, що штучні волокна становлять небезпеку для здоров'я, але в деяких місцях природні безазбестові мінеральні волокна, наприклад, цеоліти, є важливими причинами мезотеліоми, а також спричиняють інтерстиціальний легеневий фіброз [31] (рис. 7).



Рис. 7. Цеоліт природний. Різні гідратовані алюмосилікатні мінерали, водні алюмосилікати кальцію, натрію, калію, барію та низки інших елементів, відомі як мінеральний вид уже понад дві сотні років (з XVIII століття).

## 14.4. Патогенез, гістологія та патоморфологія азбестозу

---

---

Хоча причини азбестозу та ідіопатичного легеневого фіброзу дуже різні, вони багато в чому схожі одна на одну, що дає змогу припустити, що можуть діяти подібні патогенетичні механізми. [32, 33, 34, 35]. При

обох цих захворюваннях спостерігається дегенерація альвеолярного епітелію та капілярного ендотелію з осередковою втратою першого, а бронхоальвеолярний лаваж показує збільшення кількості макрофагів, які можуть закріплювати ушкодження, вивільняючи лізосомальні ферменти, оксид азоту та гідроксильні радикали [34, 36, 37, 38]. Обидва захворювання також характеризуються підвищеною поширеністю циркулюючих неорганоспецифічних аутоантитіл [39]. Експериментально, вплив азбесту призводить до активації різних фіброгенних цитокінів у місцях ушкодження легень [40, 41, 42, 43, 44, 45].

Азбест, що вдихається, активує комплемент-залежний хемоатрактант для макрофагів, а стимуляція макрофагів включає секрецію чинників, які стимулюють фібробласти, за якого азбест посідає проміжне становище між гематитом і кремнеземом щодо опосередкованої макрофагами фіброгенності [46, 47, 48, 49, 50]. Пошкодження епітелію може бути опосередковане безпосередньо голчастими волокнами азбесту або опосередковано через підвищену генерацію вільних радикалів фагоцитами (яка є значно вищою за умови використання амфіболового азбесту, ніж за умови використання хризотилу або кремнезему) [51]. Фіброгенні цитокіни, що вивільняються активованими легневими фагоцитами та регенерувальними альвеолярними епітеліальними клітинами в разі азбестозу, включають фактор некрозу пухлини- $\alpha$  і трансформувальний фактор росту- $\beta$ , як і в разі ідіопатичного легеневого фіброзу [33].

Азбестоз визначають як фіброз паренхіми легень, спричинений вдиханням азбестових волокон [4]. Макроскопічно легень ремоделюється за рахунок інтерстиціального фіброзу і стільникової структури, часто з розподілом у нижніх частках, що надає зовнішньому вигляду, схожому на такий при ідіопатичному фіброзі легень. Грубі сірі фіброзні трабекули і фіброзні міжчасточкові перегородки простягаються в паренхіму легені, яка на фіксованому препараті часто має бронзове забарвлення (рис. 8).

Гістологічно ступінь (і прогресування) фіброзу оцінюється від 1 (фіброз, обмежений стінками респіраторних бронхіол і першим ярусом сусідніх альвеол) до 4 (стільникові зміни) [4]. Гістологічно фіброз має хронічний колагеновий вигляд із низькою клітинністю та нерівномірним стиранням альвеолярної архітектури, що призводить до появи невеликих нерівномірних затемнень на рентгенограмі грудної клітки [52] (рис. 9).

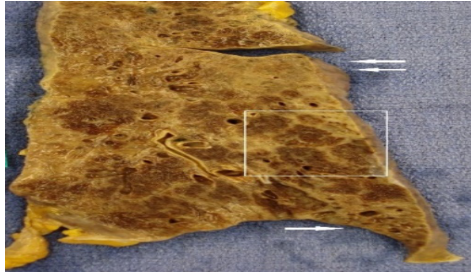


Рис. 8. Макроскопічні утворення включають з'єднані між собою фіброзні трабекули (прямокутник), дифузний фіброз (подвійні стрілки) і стільникові структури (поодинокі стрілки в реберно-діафрагмальному куті).

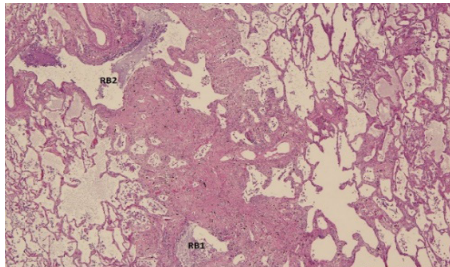


Рис. 9. Азбестоз. Інтерстиціальний фіброз оточує респіраторну бронхіолу (RB1) і поширюється в часточку в напрямку до сусідньої бронхіоли (RB2) (ураження 3 ступеня).

Два і більше азбестових тіл на квадратний сантиметр зрізу легені товщиною 5 мм у поєднанні з інтерстиціальним фіброзом відповідної картини свідчать про азбестоз (рис. 10).

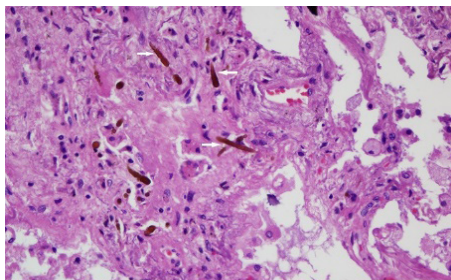


Рис. 10. Азбестоз. Залізисті (азбестові) тіла (стрілки) і інтерстиціальний фіброз.

Менша кількість азбестових тіл не обов'язково виключає діагноз азбестозу, але докази надлишку азбесту потребуватимуть кількісного визначення волокон за допомогою електронної мікроскопії легень та екстракції осаду [4; 53].

Коли на аутопсії виявляють азбестову легеню, часто виявляють і плевральний фіброз, і хоча це також може бути пов'язано з впливом азбесту, його слід розглядати як незалежний процес, а не як частину азбестозу.

На зрізі ураженої азбестозом легені видно дрібний субплевральний фіброз, особливо нижніх часток. У важких випадках фіброз часто поширюється вгору, захоплюючи середню частку і язичковий сегмент, а іноді й верхні частки. Мікрокістозні зміни, пов'язані з фіброзом, розвиваються в запущених випадках, а в разі тяжкого перебігу захворювання можуть спостерігатися кісти понад 1 см у діаметрі. Однак сьогодні ці класичні зміни рідко можна побачити в розвинених країнах. Після десятиліть придушення пилу на азбестових заводах у нинішніх пацієнтів спостерігається азбестоз легкого та середнього ступеня тяжкості, і вони помирають від пов'язаного з ним раку або не легеневих захворювань [54]. У деяких із цих випадків азбестоз можна виявити тільки мікроскопічно. Використання методики імпрегнації сульфатом барію Херда сприяє виявленню фіброзу (рис. 11). Легкий ступінь азбестозу,



Рис. 11. Азбестоз. Під плеврою біля основи легені виявляється тонкий інтерстиціальний фіброз. Зразок, просочений сульфатом барію.

що трапляється нині, не має великого функціонального значення, але часто має вирішальне значення для визначення того, чи слід пов'язувати з ним бронхокарциному, залежну від впливу азбесту.

Гістологічний діагноз азбестозу вимагає відповідної картини інтерстиціального фіброзу, пов'язаного з наявністю азбестових тіл. Обидва компоненти мають бути присутніми. Фіброз малоклітинний, без будь-якого значного ступеня запалення і є скоріше колагеновим, ніж фібробластичним.

Заведено вважати, що азбестоз починається в районі респіраторних бронхіол і альвеолярних ходів, куди потрапляє більша частина азбестових волокон. Альвеолярні стінки, прикріплені до цих бронхіол, демонструють тонкий інтерстиціальний фіброз. Однак це раннє ураження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки воно не є специфічним для азбесту і виявляється при вдиханні іншого мінерального пилу, і, навіть, у багатьох курців цигарок, які не піддавалися такому впливу. Найімовірніше, це неспецифічна реакція на різні частинки, що вдихаються, що може спричинити легку бронхіальну обструкцію і не пов'язано з рентгенологічними, клінічними або рестриктивними змінами, характерними для класичного азбестозу.

У міру прогресування захворювання осередкові зміни зливаються, унаслідок чого в базальних субплевральних ділянках виявляється поширений інтерстиціальний фіброз і, зрештою, повне руйнування альвеолярної архітектури. У важких випадках можуть спостерігатися стільникові та метапластичні зміни альвеолярного та бронхіолярного епітелію. За винятком наявності азбестових тіл, зміни нагадують неспецифічну інтерстиціальну пневмонію, рідше звичайну інтерстиціальну пневмонію. Можуть зустрічатися фібробластичні вогнища, але вони зустрічаються рідко. Часто спостерігається збільшення кількості альвеолярних макрофагів, але десквамативну інтерстиціальну пневмонію, про яку повідомлялося у зв'язку з азбестом, не слід розглядати як варіант азбестозу. Супутнє тютюнопаління є більш імовірною причиною. Повідомлялося, що в робітників, які працюють з азбестом, існує безліч інших неспецифічних запальних процесів, таких як ідіопатична пневмонія, що організовується, а в деяких локалізаціях підозрювали злоякісне новоутворення, доки не було проведено біопсію [55].

## 14.5. Клініко-рентгенологічні та диференційно-діагностичні особливості азбестозу

На відміну від першої половини двадцятого століття, більша частина випадків азбестозу, що трапляються сьогодні, протікає безсимптомно і виявляється радіологічно або гістологічно в легенях, резекованих з приводу раку або видалених під час аутопсії. Симптоматичні випадки характеризуються підступним початком задишки, сухим кашлем і хрипами в нижніх легеневиx частках («фіброзні хрипи»). Дослідження функції зовнішнього дихання показує рестриктивні порушення. Рентгенологічно спочатку виявляють невеликі базальні помутніння неправильної форми, які поступово зливаються, стаючи лінійними, грубіють і зрештою перетворюються на стільникову структуру з невеликих кіст (кластерів) (рис. 12).

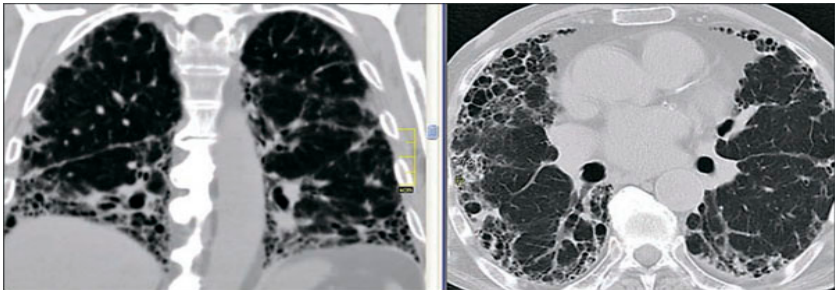


Рис. 12. КТВР: переважають субплевральна і базальна локалізація у вигляді ретикулярних змін і стільниковості (клпстери).

Основний диференційний діагноз, як клінічний, так і патологічний, проводять з ідіопатичним фіброзом легень. Цьому сприяє повільне прогресування азбестозу, яке часто триває понад 20 років, на відміну від середнього перебігу 2–3 роки від появи захворювання до смерті за ідіопатичного легеневого фіброзу.

Диференціальний діагноз азбестозу включає легеневий фіброз, спричинений багатьма іншими причинами, кожна з яких, звісно, може вражати як працівників, що працюють з азбестом, так і представників населення загалом. За оцінками, частка дифузного фіброзу легень у робітників, які працюють в умовах азбестозого виробництва, проте,

безпосередньо, не пов'язані з азбестом, сягає 5%. І, можна припустити, що цей показник буде зменшуватися у зв'язку з поліпшенням промислової гігієни.

Основний диференційний діагноз азбестозу проводиться з ідіопатичним легеневим фіброзом. Обидва захворювання вражають переважно нижні частки та субплевральні відділи легень. На пізніх стадіях кістозні зміни (- кластери) більш виражені при ідіопатичному легеневому фіброзі, але цей критерій не є повністю надійним. Також відсутній плевральний фіброз, хоча він, зазвичай, присутній за азбестозу і рідко виявляється за ідіопатичного легеневого фіброзу. Азбестоз рідко прогресує або прогресує дуже повільно після припинення впливу [56, 57], тоді як ідіопатичний легеневий фіброз зазвичай призводить до летальних наслідків протягом 3–4 років від початку [58 Гаврисяк]. Фіброз при азбестозі зазвичай малоклітинний: запалення не є характерною ознакою, а фібробластичні осередки, що характеризують звичайну інтерстиціальну пневмонію за фіброзуючого альвеоліту, рідко спостерігаються при азбестозі.

Дуже часто відмінність від ідіопатичного легеневого фіброзу має ґрунтуватися на кількості азбесту в легенях, а якщо азбестові тільця важко ідентифікувати, це має залежати від кількості волокон. Помилки припускаються як через повне ігнорування значної кількості азбестових тіл, так і через те, що надають надмірної важливості нечисленним тілам. Розглядаючи можливість мінімального азбестозу (щоб обґрунтувати віднесення до азбесту, наприклад, карциноми легень), слід пам'ятати, що в курців, які страждають на ХОЗЛ, у паренхімі легень спостерігають: перифронхіолярний фіброз, центріацинарну емфізему та ранній змішано-пилевий пневмоконіоз [59, 60, 61, 62]. І як було описано вище, для діагностики азбестозу потрібно щонайменше два азбестових тільця/см<sup>2</sup> за наявності інтерстиціального фіброзу, резектованого раку легень або іншого масивного ураження.

У більшості випадків азбестоз діагностують винятково на підставі професійного анамнезу та цих клініко-рентгенологічних особливостей. Звернення до гістологічного дослідження є незвичним, але біопсія може бути проведена, якщо клінічні особливості атипіві. Гістологія також має значення, коли патологоанатом бере зразки паренхіми легень, за резектованої карциноми (діагностичне значення якої неможливо переоцінити). Патологоанатоми вимагають аутопсії для підтвердження

діагнозу у всіх підозрілих випадках, і це також необхідно для гістологічного дослідження.

Було запропоновано кілька схем класифікації ступеня тяжкості азбестозу. Вони мають цінність в епідеміологічних дослідженнях, але їх слід застосовувати тільки у випадках, що відповідають гістопатологічним критеріям діагностики азбестозу. Одну з таких схем показано в таблиці 1 [63, 64].

Таблиця 1

### Класифікаційні критерії азбестозу

Ступінь	
А	Ніхто
Б	Задіяно менш ніж 25% легеневої речовини.
С	Уражено 25–50% легень
Д	Понад 50% легень уражено
Тяжкість <sup>а</sup>	
0	Відсутність помітного перибронхіолярного фіброзу або фіброз, обмежений стінками бронхіол.
1 <sup>б</sup>	Фіброз, обмежений стінками респіраторних бронхіол і першим ярусом сусідніх альвеол.
2 <sup>б</sup>	Поширення фіброзу на альвеолярні ходи та/або два або більше шарів альвеол, прилеглих до респіраторної бронхіоли, зі збереженням принаймні деяких альвеол між сусідніми бронхіолами.
3	Фіброзне потовщення стінок усіх альвеол між щонайменше двома сусідніми респіраторними бронхіолами.
4	Зміна сот

<sup>а</sup> Середній бал отримується для кожного окремого випадку шляхом додавання балів за кожним слайдом (0-4) і подальшого ділення на кількість вивчених слайдів.

<sup>б</sup> Ступінь 1 і, меншою мірою, ступінь 2 слід відрізняти від перибронхіолярного фіброзу, спричиненого курінням, і пневмоконіозу змішаного пилу.

За добре розвиненого азбестозу тільки азбесту численні та їх легко виявити, оскільки їхні скупчення іноді утворюють грудки. За більш ранніх уражень може знадобитися детальний пошук, і в цьому разі дослідження незабарвлених або забарвлених Перлсом зрізів полегшує їх

ідентифікацію. Мінімальні критерії діагностики азбестозу вимагають виявлення дифузного інтерстиціального фіброзу в добре емфізематозній легеневій тканині, віддаленій від раку легені або іншого об'ємного утворення, і наявності в тканині двох і більше азбестових тіл площею перерізу 1x2 см або кількості непокритих азбестових волокон, що потрапляє в діапазон, зареєстрований для азбестозу тією ж лабораторією. Існують помітні відмінності в концентрації азбестових волокон між зразками з однієї й тієї самої легені, тому рекомендується відбирати проби щонайменше з трьох ділянок: верхівкових, верхніх і нижньої часток.

Еквівалент алкогольного гіаліну Меллорі печінки був описаний у легенях за азбестозу [65] і згодом за інших легеневих захворювань [66, 67]. Вони виглядають як невеликі еозинофільні цитоплазматичні включення всередині гіперпластичних альвеолярних епітеліальних клітин II типу. Електронна мікроскопія показує, що включення складаються з клубка тонофіламентів і методом імуноцитохімії отримують позитивну реакцію з антитілами до цитокератину, причому обидві ці особливості є типовими для гіаліну Меллорі в печінці. Включення також реагують на убіквітин, накопичення якого свідчить про пошкодження клітин, зокрема про порушення протеїнолізу.

## **14.6. Рак легень та ураження плеври, викликані азбестом**

---

---

Внаслідок поліпшення промислової гігієни азбестоз сьогодні є менш небезпечним, ніж у попередні роки, коли він був наслідком набагато сильнішого впливу, внаслідок чого смерть від дихальної недостатності та хронічного декомпенсованого легеневого серця трапляється рідше, а хворі виживають значно частіше. Тому зараз існує більший ризик розвитку раку, пов'язаного з азбестом. Вплив азбесту призводить до двох різновидів злоякісних новоутворень: карциноми легень і мезотеліоми плеври та очеревини. Ризик злоякісних новоутворень збільшується зі збільшенням дози, але відносний ризик карциноми набагато менший, ніж ризик мезотеліоми. Наприклад, за сильного впливу, наприклад, за відставання, ризик мезотеліоми збільшується в 1000 разів, тоді як за

раку легень він збільшується тільки в п'ять разів. Отже, при впливі світла існує значний ризик розвитку мезотеліоми, але лише невеликий ризик раку легень. Азбестоз чинить канцерогенний вплив на організм, і в одній групі пацієнтів з азбестозом 39% померли від раку легень, 10% від мезотеліоми і 19% від інших респіраторних захворювань [54]. Хоча було багато більш ранніх повідомлень, що зв'язок із карциномою легень можна вважати твердо встановленим до 1955 року [68], зв'язок між крокидолітовим азбестом та мезотеліомою – до 1960 року [69], а зв'язок між амоситовим азбестом та мезотеліомою – до 1972 року [70].

Що стосується раку легень, азбест не є таким сильним легневим канцерогеном, як сигаретний дим, але в сукупності їхні ефекти мультиплікативні, а не адитивні [71, 72]. Однак ризик, пов'язаний з азбестом, однаковий, незалежно від історії паління, і збільшується вп'ятеро як у курців, так і в тих, хто не палить. Зазвичай між першим впливом азбесту і розвитком раку легень проходить латентний період, що перевищує 20 років, і ризик збільшується в міру збільшення сукупного впливу. Підвищений ризик пов'язаний із карциномами всіх гістологічних типів, що зустрічаються в легенях, хоча аденокарцинома непропорційно переважає [73,74,75,76] (рис. 13).

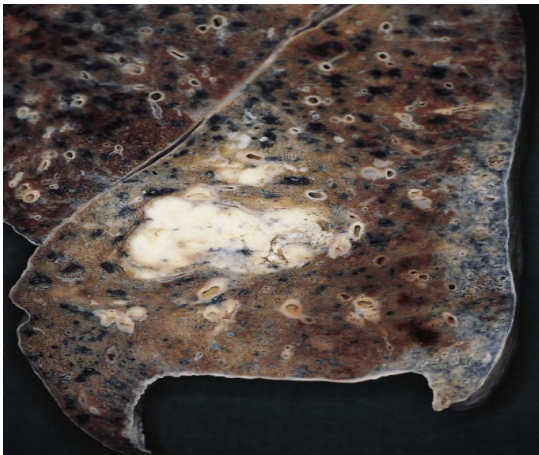


Рис. 13. Азбестоз виділено сульфатом барію і видно у вигляді сірої субплевральної смуги праворуч на знімку. Хоча карцинома виникла в тій самій частці, що й азбестоз, вона не виникла явно в зоні, ураженій азбестозом.

Неясно, чи спричинений підвищений ризик розвитку раку легені або азбестозу під впливом азбесту [77,78,79]. Остання точка зору припускає карциному, що виникає у вогнищах альвеолярної епітеліальної гіперплазії та дисплазії, які зазвичай супроводжують будь-який інтерстиціальний фіброз. Однак більшість карцином, що ускладнюють азбестоз, виникають у бронхах, а не в альвеолярній тканині. З іншого боку, більше випадків виникає в ділянках, найураженіших від азбестозу, нижніх частках і субплевральних відділах легень, ніж у загальній популяції [80,81].

## **14.7. Емфіземи легень та азбестова плевролегенева хвороба**

---

---

Більшість дотримується думки, що азбестоз є необхідним попередником карциноми, але докази протилежного знаходять дедалі більшу підтримку [192]. У Великій Британії на виробництві компенсація присуджувалася працівникові, який працював з азбестом, тільки в разі раку легені, а також якщо був наявний азбестоз або дифузний плевральний фіброз, але в 2006 році були введені нові правила. Азбестоз залишається достатнім критерієм, але дифузне потовщення плеври не є таким і азбестоз більше не є необхідним критерієм. Азбест вважається відповідальним у тому випадку, якщо пацієнт працював на виробництві азбестових тканин, розпилюванні, ізоляції або виробництві протигазів протягом щонайменше 5 років до 1975 року або 10 років після 1975 року. Підставою для цих змін є передумова, що сильний вплив азбесту сам по собі є достатнім, щоб пояснити рак легенів. Кількість легеневих волокон знаходиться в діапазоні азбестової структури, що надає цінні докази такого впливу.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Churg A, Wright JL, Gilks B, et al. Rapid short-term clearance of chrysotile compared with amosite asbestos in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139:885–890. DOI: 10.1164/ajrccm/139.4.885

2. Churg A. The distribution of amosite asbestos in the periphery of the normal human lung. *Br J Ind Med*. 1990; 47:677–681. doi: 10.1136/oem.47.10.677
3. Churg A, Wright JL. Persistence of natural mineral fibers in human lungs: an overview. *Environ Health Perspect*. 1994; 102:229–233. doi: 10.1289/ehp.94102s5229
4. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis: an update of the diagnostic criteria. Report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:462–480. DOI: 10.5858/134.3.462
5. Davis JMG, Beckett ST, Bolton RE, et al. Mass and number of fibres in the pathogenesis of asbestos related lung disease in rats. *Br J Cancer*. 1978;37:673–688. doi: 10.1038/bjc.1978.105
6. Churg A, Wright JL, Vedal S. Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:25–31. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.25
7. Wagner JC, Berry G, Pooley FD. Carcinogenesis and mineral fibres. *Br Med Bull*. 1980; 36:53–56. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071614>
8. Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:414–417. DOI: 10.1093/jnci/djj106
9. Churg A. Fiber counting and analysis in the diagnosis of asbestos-related disease. *Hum Pathol*. 1982; 13:381–392. DOI: 10.1016/s0046-8177(82)80227-x
10. Morgan A, Holmes A. Concentrations and dimensions of coated and uncoated asbestos fibres in the human lung. *Br J Ind Med*. 1980; 37:25–32. doi: 10.1136/oem.37.1.25
11. Pooley FD, Ranson DL. Comparison of the results of asbestos fibre dust counts in lung tissue obtained by analytical electron microscopy and light microscopy. *J Clin Pathol*. 1986; 39:313–317. DOI: 10.1136/jcp.39.3.313
12. Holden J, Churg A. Asbestos bodies and the diagnosis of asbestosis in chrysotile workers. *Environ Res*. 1986; 39:232–236. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(86\)80024-X](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(86)80024-X)
13. Johansson LG, Albin MP, Jakobsson KM, et al. Ferruginous bodies and pulmonary fibrosis in dead low to moderately exposed asbestos cement workers: histological examination. *Br J Ind Med*. 1987; 44:550–558. doi: 10.1136/oem.44.8.550
14. McLemore TL, Roggli V, Marshall MV, et al. Comparison of phagocytosis of uncoated versus coated asbestos fibers by cultured human pulmonary alveolar macrophages. *Chest*. 1981; 80:39S – 42S. DOI: 10.1378/chest.80.1\_supplement.39s

15. Roggli VL, Pratt PC. Numbers of asbestos bodies on iron-stained tissue sections in relation to asbestos body counts in lung tissue digests. *Hum Pathol.* 1983; 14:355–361. DOI: 10.1016/s0046-8177(83)80122-1
16. Roggli VL, Pratt PC, Brody AR. Asbestos content of lung tissue in asbestos associated diseases: a study of 110 cases. *Br J Ind Med.* 1986; 43:18–28. DOI: 10.1136/oem.43.1.18
17. Gibbs AR, Pooley FD. Analysis and interpretation of inorganic mineral particles in ‘lung’ tissues. *Thorax.* 1996; 51:327–334. doi: 10.1136/thx.51.3.327
18. Karjalainen A, Piipari R, Mantyla T, et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage in relation to asbestos bodies and asbestos fibres in lung parenchyma. *Eur Respir J.* 1996; 9:1000–1005. DOI: 10.1183/09031936.96.09051000
19. Paris C, GalateauSalle F, Creveuil C, et al. Asbestos bodies in the sputum of asbestos workers: correlation with occupational exposure. *Eur Resp J.* 2002; 20:1167–1173.
20. Ashcroft T, Heppleston AG. The optical and electron microscopic determination of pulmonary asbestos fibre concentration and its relation to human pathology reaction. *J Clin Pathol.* 1973; 26:224–234. doi: 10.1136/jcp.26.3.224
21. Whitwell F, Scott J, Grimshaw M. Relationship between occupations and asbestos-fibre content of the lungs in patients with pleural mesothelioma, lung cancer, and other diseases. *Thorax.* 1977; 32:377–386. DOI: 10.1136/thx.32.4.377
22. Donaldson K, Brown GM, Brown DM, et al. Inflammation-generating potential of long and short-fibre amosite asbestos samples. *Br J Ind Med.* 1989; 46:271–276. DOI: 10.1136/oem.46.4.271
23. Donaldson K, Li XY, Dogra S, et al. Asbestos-stimulated tumour necrosis factor release from alveolar macrophages depends on fibre length and opsonization. *J Pathol.* 1992; 168:243–248. DOI: 10.1002/path.1711680214
24. Davis JMG, Addison J, Bolton RE, et al. The pathogenicity of long versus short fibre amosite asbestos administered to rats by inhalation and intra-peritoneal injection. *Br J Exp Pathol.* 1986; 67:415–430. PMID: 2872911 PMCID: PMC2013033
25. Donaldson K, Golyasnya N. Cytogenetic and pathogenic effects of long and short amosite asbestos. *J Pathol.* 1995; 177:303–307. DOI: 10.1002/path.1711770313
26. Green FHY, Harley R, Vallyathan V, et al. Exposure and mineralogical correlates of pulmonary fibrosis in chrysotile asbestos workers. *Occup Environ Medicine.* 1997; 54:549–559. DOI: 10.1136/oem.54.8.549
27. Pooley FD, Clark NJ. Quantitative assessment of inorganic fibrous particulates in dust samples with an analytical transmission electron microscope. *Ann Occup Hyg.* 1979; 22:253–271. <https://doi.org/10.1093/annhyg/22.3.253>

28. Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, et al. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med.* 1991; 48:762–770. doi: 10.1136/oem.48.11.762
29. Dawson A, Gibbs AR, Pooley FD, et al. Malignant mesothelioma in women. *Thorax.* 1993; 48:269–274. doi: 10.1136/thx.48.3.269
30. Pooley FD. The identification of asbestos dust with an electron microprobe analyser. *Ann Occup Hyg.* 1975; 13:181–186. DOI: 10.1093/annhyg/18.3.181
31. Doll R. Symposium on man-made mineral fibres, Copenhagen, October 1986: overview and conclusions. *Ann Occup Hyg.* 1987; 31:805–820. ABN: 50 423 289 752
32. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1666–1680. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9707141
33. Corrin B, Dewar A, Rodriguez-Roisin R, et al. Fine structural changes in cryptogenic fibrosing alveolitis and asbestosis. *J Pathol.* 1985; 147:107–119. DOI: 10.1002/path.1711470206
34. Gadek J, Hunninghake G, Schoenberger C, et al. Pulmonary asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenetic parallels. *Chest.* 1981; 80:63S – 64S. DOI: 10.1378/chest.80.1\_supplement.63s
35. Adamson IYR, Bowden DH. Crocidolite-induced pulmonary fibrosis in mice. Cytokinetic and biochemical studies. *Am J Pathol.* 1986; 122:261–267. PMID: 3004226 PMCID: PMC1888116
36. Schapira RM, Ghio AJ, Effros RM, et al. Hydroxyl radicals are formed in the rat lung after asbestos instillation *in vivo*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994; 10:573–579. DOI: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179922
37. Thomas G, Ando T, Verma K, et al. Asbestos fibers and interferon-gamma up-regulate nitric oxide production in rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994; 11:707–715. DOI: 10.1165/ajrcmb.11.6.7524571
38. Kinnula VL. Oxidant and antioxidant mechanisms of lung disease caused by asbestos fibres. *Eur Resp J.* 1999; 14:706–716. DOI: 10.1034/j.1399–3003.1999.14c35.x
39. Turner-Warwick M, Haslam P. Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases. *Clin Allergy.* 1971; 1:83–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1971.tb02450.x>
40. Janssen YMW, Driscoll KE, Howard B, et al. Asbestos causes translocation of p65 protein and increases NF- $\kappa$ B DNA binding activity in rat lung epithelial and pleural mesothelial cells. *Am J Pathol.* 1997; 151:389–401. PMCID: PMC1858001 PMID: 9250152
41. Liu JY, Morris GF, Lei WH, et al. Rapid activation of PDGF-A and -B expression at sites of lung injury in asbestos-exposed rats. *Am J Respir Cell Molec Biol.* 1997; 17:129–140. [PubMed] [Google Scholar]

42. Lasky JA, Tonthat BH, Liu JY, et al. Upregulation of the PDGF- $\alpha$  receptor precedes asbestos-induced lung fibrosis in rats. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1652–1657. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9704116
43. Liu JY, Brass DM, Hoyle GW, et al. TNF- $\alpha$  receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol*. 1998; 153:1839–1847. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65698-2
44. Tsuda A, Stringer BK, Miljailovich SM, et al. Alveolar cell stretching in the presence of fibrous particles induces interleukin-8 responses. *Am J Respir Cell Molec Biol*. 1999; 21:455–462. DOI: 10.1165/ajrcmb.21.4.3351
45. Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax*. 1999; 54:638–652. DOI: 10.1136/thx.54.7.638
46. Warheit DB, George G, Hill LH, et al. Inhaled asbestos activates a complement-dependent chemoattractant for macrophages. *Lab Invest*. 1985; 52:505–514. PMID: 3990243
47. Lemaire I, Beaudoin H, Masse S, et al. Alveolar macrophage stimulation of lung fibroblast growth in asbestos-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 1986; 122:205–211. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and molecular basis of the asbestos-related diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143:408–422. [PubMed] [Google Scholar]
49. Liu JY, Morris GF, Lei WH, et al. Up-regulated expression of transforming growth factor- $\alpha$  in the bronchiolar-alveolar duct regions of asbestos-exposed rats. *Am J Pathol*. 1996; 149:205–217. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Bateman ED, Emerson RJ, Cole PJ. A study of macrophage-mediated initiation of fibrosis by asbestos and silica using a diffusion chamber technique. *Br J Exp Pathol*. 1982; 63:414–425. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Vallyathan V, Mega JF, Shi XL, et al. Enhanced generation of free radicals from phagocytes induced by mineral dusts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;6:404–413. [PubMed] [Google Scholar]
52. Dick JA, Morgan WK, Muir DF, Reger RB, Sargent N [1992]. The significance of irregular opacities on the chest roentgenogram. *Chest*, 102(1):251–260.
53. Roggli VL, Sharma A [2004]. Analysis of tissue mineral fiber content. In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA, eds. *Pathology of Asbestos-Associated Diseases* 2nd ed. New York, NY: Springer, 309–354.
54. Coutts II, Gilson JC, Kerr IH, et al. Mortality in cases of asbestosis diagnosed by a pneumoconiosis medical panel. *Thorax*. 1987; 42:111–116. DOI: 10.1136/thx.42.2.111
55. Hammar SP, Hallman KO. Localized inflammatory pulmonary disease in subjects occupationally exposed to asbestos. *Chest*. 1993; 103:1792–1799. DOI: 10.1378/chest.103.6.1792

56. Berry G. Mortality of workers certified by pneumoconiosis medical panels as having asbestosis. *Br J Ind Med.* 1981;38:130–137. doi: 10.1136/oem.38.2.130
57. Jones RN, Diem JE, Ziskand MM, et al. Radiographic evidence of asbestos effects in American marine engineers. *J Occup Med.* 1984;26:281–284. PMID: 6716195
58. Gavrysiuk V.K. Hypersensitivity pneumonitis. *Ukr. Pulmonol. J.* 2018; 2: 47–52. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-47-52
59. Churg A, Wright JL. Small-airway lesions in patients exposed to nonasbestos mineral dusts. *Hum Pathol.* 1983; 14:688–693. DOI: 10.1016/s0046-8177(83)80140-3
60. Churg A, Wright JL. Small airways disease and mineral dust exposure. *Pathol Annu.* 1985; 18:233–251. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.1.139
61. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest.* 1974; 65:29–35. <https://doi.org/10.1378/chest.65.1.29>
62. Thurlbeck WM. In: *Chronic airflow obstruction in lung disease.* Thurlbeck WM, editor. Saunders; Philadelphia: 1976. Morphology of emphysema and emphysema-like conditions; pp. 98–99. PMID: 2404712
63. Hinson KFW, Otto H, Webster I, et al. In: *Biological Effects of Asbestos IARC Lyon Scientific publications no8.* Bogovski P, Gilson JC, Timbrell V, et al., editors. Pergamon; Oxford: 1973. Criteria for the diagnosis and grading of asbestosis; pp. 54–57. ISBN 9789283222132 BCI:BCI197511006812
64. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists and the National Institute for Occupational Safety and Health. *Arch Pathol Lab Med.* 1982; 106:544–596. PMID: 6897166
65. Kuhn C, Kuo TT. Cytoplasmic hyalin in asbestosis. *Arch Pathol.* 1973; 95:190–194. PMID: 4119692
66. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361:1773–1778. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7
67. Yamada T, Uehara K, Kawanishi R, et al. Immunohistochemical detection of ubiquitin-positive intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies in diffuse alveolar damage. *Histopathology.* 2006; 48:846–854. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02445.x
68. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med.* 1955; 12:81–86. doi: 10.1136/oem.12.2.81
69. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesotheliomas and asbestos exposure in Northwestern Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960; 17:260–271. DOI: 10.1136/oem.17.4.260

70. Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Carcinogenicity of amosite asbestos. *Arch Env Health*. 1972; 25:183–186. DOI: 10.1080/00039896.1972.10666158
71. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*. 1979; 330:473–490. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb18749.x
72. de Klerk NH, Musk AW, Armstrong BK, et al. Smoking, exposure to crocidolite, and the incidence of lung cancer and asbestosis. *Br J Ind Med*. 1991; 48:412–417. doi: 10.1136/oem.48.6.412
73. Churg A. Lung cancer cell type and asbestos exposure. *JAMA*. 1985; 253:2984–2985. [PubMed] [Google Scholar]
74. Johansson L, Albin M, Jakobsson K, et al. Histological type of lung carcinoma in asbestos cement workers and matched controls. *Br J Ind Med*. 1992; 49:626. doi: 10.1136/oem.49.9.626.
75. Raffn E, Lynge E, Korsgaard B. Incidence of lung cancer by histological type among asbestos cement workers in Denmark. *Br J Ind Med*. 1993;50:85–89. doi: 10.1136/oem.50.1.85.
76. Raffn E, Villadsen E, Engholm G, et al. Lung cancer in asbestos cement workers in Denmark. *Occup Environ Med*. 1996; 53:399–402. doi: 10.1136/oem.53.6.399.
77. Cagle PT. Criteria for attributing lung cancer to asbestos exposure. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:9–15. doi: 10.1309/KGRX-TC9T-PPHM-1J46.
78. Weiss W. Asbestosis: A marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest*. 1999;115:536–549. doi: 10.1378/chest.115.2.536.
79. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax*. 2005; 60:433–436. doi: 10.1136/thx.2004.037267.
80. Coutts II, Gilson JC, Kerr IH, et al. Mortality in cases of asbestosis diagnosed by a pneumoconiosis medical panel. *Thorax*. 1987; 42:111–116. doi: 10.1136/thx.42.2.111.
81. Hinson KFW, Otto H, Webster I, et al. In: *Biological Effects of Asbestos* IARC Lyon Scientific publications no8. Bogovski P, Gilson JC, Timbrell V, et al., editors. Pergamon; Oxford: 1973. Criteria for the diagnosis and grading of asbestosis; pp. 54–57. [Google Scholar]

*Освіта – це те, що більшість отримує,  
багато хто передає та лише деякі  
мають.*

Карл Краус

---

---

## Розділ 15

---

---

# ПРОФЕСІЙНІ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ БЕРИЛІОЗУ



Берилій відкрито у 1798 році французьким хіміком Луї Нікола Вокленом, який назвав його глюцинієм. Сучасну назву елемент отримав на пропозицію хіміків німця Клапрота та шведа Екеберга. Оксид берилію має склад  $\text{BeO}$ .

Застосування берилію в різних галузях промисловості продовжує становити небезпеку. Нові захворювання, зумовлені впливом берилію, і досі вносяться до Реєстру випадків берилієвої хвороби Великобританії.

Вдихання берилію є причиною розвитку гострої берилієвої хвороба (хімічного пневмоніту), або гранулематозного пневмоніту. Гранулематозні шкірні вузлики також з'являються після місцевого впливу. Також при описуванні клінічних та рентгенологічних ознак робився акцент на морфологію та імунологію. Аналіз зрізів тканин за допомогою лазерної мікросондової мас-спектрометрії є важливим досягненням у діагностиці. Виявлення берилію відрізняє гранульоми хронічної берилієвої хвороби від інших захворювань, зокрема саркоїдозу. Обговорюється питання ролі вивчення впливу берилію на трансформацію лімфоцитів. На перебіг берилієвої хвороби впливають стероїди, і, ймовірно, шкірні прояви бериліозу є виліковними. Немає жодних доказів того, що берилій є канцерогенним.

Отже, бериліоз – професійне захворювання, при якому запалення сполучної тканини легень спричиняється вдиханням пилу або пари, що містять берилій. Бериліозу в основному схильні працівники космічної промисловості. Найбільш токсичними сполуками берилію є фтороксид, фторид та хлорид берилію.

Берилій є найлегшим з металів. Він має атомний номер 4 й особливі властивості, які роблять його найбільш корисним у багатьох галузях промисловості. Він жорсткіший, ніж сталь, має високу температуру плавлення і є відмінним провідником тепла та електрики. Вдихання берилієвого пилу чи диму надзвичайно небезпечне. Пацієнти, які працював зі сполуками берилію до того, як були вжиті запобіжні заходи, страждали на гостре захворювання. Іноді викиди небезпечних пар із заводів були такими великими, що люди, які проживали в прилеглих будинках, з підвітряного боку від місць, де оброблялися ці матеріали, заражалися й іноді помирали від бериліозу («сусідські випадки») [1]. Альтернативно, забруднення одягу працівника, що працює з берилієм, може привести до бериліозу в його родича [2]. Сполуки берилію також можуть спричинити контактний дерматит і кон'юнктивіт [3]. Берилій також класифікується як імовірний легеневий канцероген [4], але це спірне питання.

За МКБ 10 бериліоз шифрується – J63, як спричинений іншим неорганічним пилом, до якого також належать алюмініоз, бокситний фіброз, графітний фіброз, сидероз. Бореліоз, або хвороба Лайма, або кліщовий бореліоз (МКБ-10: A69.2) – інфекційне трансмісивне при-

родно-вогнищеве захворювання з групи бактеріальних зоонозів, що спричиняється *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передається іксодовими кліщами і, природно, належить до професійних захворювань.

## **15.1. Пневмоконіози від аерозолів токсико-алергенної дії та професійно-променеви аспекти бериліозу**

---

---

До таких видів пневмоконіозу належить бериліоз, який є причиною малорозчинного пилу або тривалого та постійного контакту. Концентрація пилу має менше значення. Характерний поширений інтерстиціальний та/або гранулематозний процес у легенях. На початкових стадіях розвиваються морфологічні зміни екзогенного алергічного альвеоліту прогресуючого перебігу, формування гранулом у бронхах та інтерстиції легень з результатом дифузного пневмофіброзу.

З часом порушується дифузійна здатність легень, що пов'язано з інфільтрацією клітин міжальвеолярних перетинок, розвитком альвеолярно-капілярного блоку та як наслідок – рання поява ціанозу. Початок малосимптомний, але задишка прогресує, втрачається вага на 6–12 кг, можлива фебрильна температура.

Ризик переходу від впливу берилію на сенсibilізацію до берилію є багатофакторним, охоплюючи дозу впливу, тривалість впливу та генетичні фактори.

Дослідження показали, що приблизно у 1–18% робітників, які зазнали впливу берилію, розвивається берилієва сенсibilізація (визначена за позитивною проліферацією лімфоцитів крові до солей берилію *in vitro*), а в 6% – 8% робітників прогресує хронічний гранулематозний бериліоз. У працівників, які зазнають опосередкованого впливу, наприклад, в адміністративного персоналу та охоронців, також може розвиватися сенсibilізація та захворювання, але рідше.

Виділяють дві форми бериліозу: гостру та хронічну. Гострий бериліоз уперше був зареєстрований у Німеччині 1933 року й на цей час становить здебільшого історичний інтерес, оскільки трапляються лише внаслідок рідкісного випадкового чи несподіваного зараження. Воно зумовлюється вдиханням розчинної солі берилію, є хімічним

ушкодженням, патологія якого – дифузне альвеолярне ушкодження. Подальший розгляд буде обмежено хронічним бериліозом, що має алергічний характер.

Гострий і хронічний бериліоз зумовлені вдиханням пилу або пари берилієвих сполук та продуктів. Гострий бериліоз нині трапляється рідко; хронічна берилієва хвороба характеризується утворенням гранульом, особливо в легенях і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. Прояви хронічного бериліозу часто схожі на легеневої саркоїдоз з прогресуючою задишкою, кашлем та підвищеною стомлюваністю, а без всебічного професійного та екологічного анамнезу можуть бути помилково діагностуватися як саркоїдоз. Діагноз ставиться на основі анамнезу та діагностичних досліджень. Лікування таке ж, як і при легеневому саркоїдозі.

Гострий бериліоз – це хімічний пневмоніт, що призводить до розвитку дифузних паренхіматозних запальних інфільтратів та неспецифічного внутрішньоальвеолярного набряку. Клініко-рентгенологічно – гостра бронхопневмотія (трахеобронхіт, бронхіоліт, токсична пневмонія (рис. 1). Видужання настає через 1–4 тижні, якщо робітник ізольований з небезпечної зони. Протягом декількох тижнів хворі можуть загинути від легеневої недостатності. На цей час гострий бериліоз трапляється рідко, оскільки в багатьох галузях промисловості зменшений рівень шкідливого впливу.



Рис. 1. Гострий бериліоз: двобічне посилення та деформація легеневого малюнка як проява бронхопневмопатії.

Хронічний бериліоз діагностується в галузях промисловості, де використовується сам берилій з його сплавами, і являє собою гранулематозний процес, який характеризується розвитком дрібних гранульом, що нагадують туберкульозні або саркоїдозні (численні, локалізуються субплеврально в інтерстиціальній тканині навколо дрібних судин і бронхів (рис. 2).

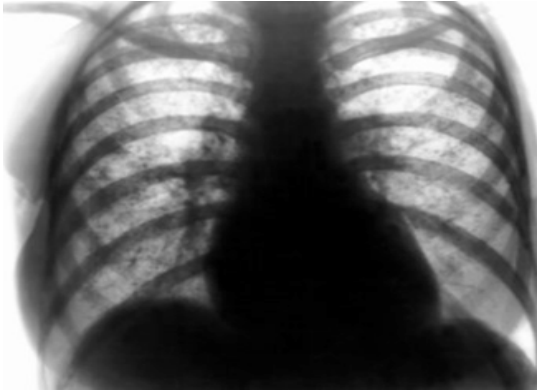


Рис. 2. Хронічний бериліоз: двосторонні множинні гранульоми.

Гранулеми складаються з епітеліоїдних, лімфоїдних, плазматичних клітин, а також клітин типу Лангханса або гігантських клітин сторонніх тіл (рис. 3).

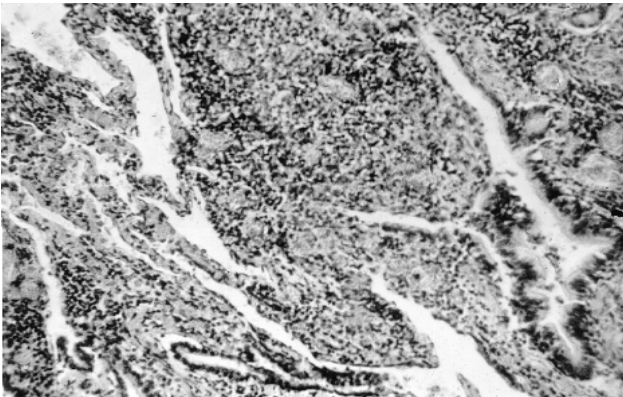
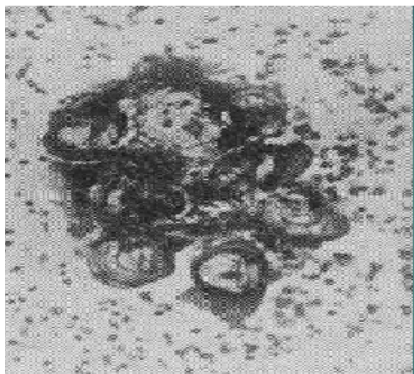
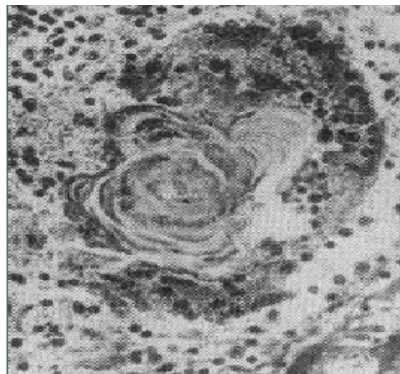


Рис. 3. У центрі гранульоми є некроз, що вважається несприятливим прогнозом. Видно гранульоми та інфільтрація у вигляді округлих клітин.

У гранульомах виникають базофільні утворення, що дають позитивну реакцію на залізо – так звані конхоїдальні тільця (рис. 4).



А. Накопичення конхоїдальних тільця



Б. Конхоїдальне тільце у гігантській багатоядерній клітині

Рис. 4. Бериліозна гранулома з базофільними утвореннями, які дають позитивну реакцію на залізо – це так звані конхоїдальні тільця.

Бериліоз відрізняється від більшості пневмоконіозів, оскільки є клітинною реакцією гіперчутливості. Т-клітини сенсibiliзуються до берилію і потім при його повторному впливі проліферують. Це призводить до вивільнення прозапальних цитокінів (таких як фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкін-2 та гамма-інтерферон) та гранулематозного запалення. Проліферація Т-клітин з легень або крові при дії берилію *in vitro* є основою тесту проліферації лімфоцитів з берилієм [BeLPT], який використовується в клінічній практиці для визначення імунної сенсibiliзації до берилію.

Хронічний бериліоз є рідкісним захворюванням, що спричиняється вдиханням частинок, пилу або парів берилію. Відмінність між хронічним бериліозом і саркоїдозом може бути утруднена як клінічно, так і гістологічно, оскільки обидві нозології можуть мати схожі прояви і виявлятися не некротичним запаленням гранулематозних легень. Діагноз хронічного бериліозу ґрунтується на історії впливу берилію, рентгенологічних доказах дифузного вузликового захворювання та демонстрації гіперчутливості до берилію за допомогою додаткових досліджень, таких як тестування проліферації лімфоцитів.

Додаткові докази можна отримати у разі виявлення берилію в легеневої тканині. На відміну від інших екзогенних частинок, таких як азбест, виявлення берилію в легеневої тканині людини є проблематичним. Низький атомний номер берилію зазвичай робить його непридатним для стандартного мікросондового аналізу.

## **15.2. Професії, пов'язані з використанням берилію**

---

---

Уперше хронічний бериліоз діагностували 1946 року в промисловості з виробництва люмінесцентних ламп [5]. Берилій відтепер замінений у цьому застосуванні, але відтоді він довів свою велику цінність в ядерній, електронній, комп'ютерній та аерокосмічній промисловості, а також у виробництві вогнетривких матеріалів та тиглів, які мають піддаватися особливо високим температурам. Також застосовуються сплави берилію, особливо з міддю, якій вона надає еластичності. Отже, виробництво сплавів і механічне оброблення берилієвих сплавів є додатковими видами діяльності, які спричиняють ризик бериліозу, так само як і відновлення металу при переробці списаних електронних і комп'ютерних деталей. Здавалося б, невинні професії, такі як зубний лаборант, не позбавлені ризику хронічного бериліозу [6].

Діагностування берилію в багатьох галузях промисловості, зокрема видобуток та вилучення берилію, виробництво сплавів, оброблення металевих сплавів, електроніка, телекомунікації, виробництво ядерної зброї та оборонна промисловість, аерокосмічна промисловість, а також рекультивація та перероблення металів. Для отримання берилієвих сплавів невелика кількість берилію може бути додана до міді, алюмінію, нікелю та інших металів. Оскільки берилій є сенсibilізатором, то його навіть незначний вплив може спричинити захворювання в осіб, схильних до такої патології.

## 15.3. Патогенез бериліозу

Патогенетично берилій може чинити полівалентну дію: дратівливу, загальнотоксичну, алергічну, канцерогенну, ембріотоксичну. Є вагомі підстави вважати хронічний бериліоз алергічним захворюванням. Багато постраждалих дуже реагують на шкірні проби з розведеними розчинами солей берилію, хоча їх необхідно проводити обережністю: іноді у високочутливої людини навіть така незначна дія може спричинити системну реакцію. Шкірна реакція має уповільнений тип, виникає тільки у 5% осіб, які зазнали впливу, не пов'язана з чіткою кривою доза-ефект і є гранульоматозною реакцією. Додаткові докази, що захворювання має алергічний генез, отримані в результаті бронхоальвеолярного лаважу, який демонструє надлишок Т-хелперних лімфоцитів, що проліферують *in vitro* при дії берилію солей [7]. Позитивний тест на трансформацію цих лімфоцитів є більш надійним індикатором захворювання, ніж тест на трансформацію лімфоцитів крові *in vitro*, який є безпечним, але не надійним і вказує тільки на сенсibilізацію, а не на бериліоз.

Схильність до розвитку бериліозу широко варіюється і залежить від індивідуальних особливостей організму людини, і показово, що хронічне захворювання легень тісно пов'язане з антигеном HLA DPβ1 і геном Glu69 [8, 9]. Важливість генетичних факторів підтверджується, наприклад, повідомленням про захворювання однойцевих близнюків [10].

Вважається, що хронічний бериліоз ініціюється зв'язуванням металу з тканинними білками та дією гаптену, що спричиняє реакцію гіперчутливості уповільненого типу, який характеризується проліферацією Т-хелперних лімфоцитів. Ці сенсibilізовані клітини секретують різні цитокіни (наприклад, інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлини-α та інтерферон-γ), що рекрутують та активують макрофаги, які дозрівають в епітеліодні клітини. Епітеліодно-клітинні гранульоми, що виникають у результаті, руйнують легеневу тканину і призводять до легеневого фіброзу.

Хронічна берилієва хвороба (ХББ) – це захворювання легень, пов'язане з впливом берилію, яке характеризується накопиченням у легенях специфічних для берилію CD4+ Т-лімфоцитів головного

комплексу гістосумісності (ГКГС), класу II-рестрикованих. Оцінка генів ГКГС класу II в 33 випадках ХББ і 44 контрольних випадках показала негативний зв'язок з алелями HLA-DPB1 \* 0401 ( $P < 0,001$ ) і позитивний зв'язок з алелями HLA-DPB1 \* 0201 ( $P < 0,05$ ), які різняться 36, 55–56 та 69 ланцюга бета 1. Серед випадків ХББ 97 відсотків експресували глутамінову кислоту, пов'язану з HLA-DPB1\*0201 (недоторкана популяція, 30 відсотків;  $P < 0,001$ ), у залишку 69 позиції, пов'язаної зі сприйнятливістю до аутоімунних розладів. Це є свідченням того, що HLA-DP відіграє певну роль у визначенні сприйнятливості і що залишок HLA-DPB1 можна використовувати при оцінці ризику КБД.

## 15.4. Патологічна анатомія бериліозу

---

---

Якщо берилій потрапляє в підшкірні тканини через поріз, що часто траплялося на початковому етапі виробництва люмінесцентних ламп, на цьому місці невдовзі з'являється саркоїдоподібна гранульома; згодом вищий епідерміс може зруйнуватися й утворити виразку.

Більш небезпечними є симптоми ураження, спричинені вдиханням берилію. Хронічний легеневий бериліоз протікає у формі поширеної гранулематозної пневмонії з гістологічною картиною, ідентичною саркоїдозу (рис. 5). І бериліоз, і саркоїдоз уражають верхні частки більше, ніж нижні, причому при обох захворюваннях гранульоми переважно розподіляються по лімфатичних судинах і можуть залучати сусідні кровоносні судини. У жодному стані не спостерігається поширеного некрозу, але при обох захворюваннях у гранульомах іноді спостерігається невеликий центральний некроз або гіалінізація. Як і при саркоїдозі, прикореневі лімфатичні вузли можуть бути залучені, але, на відміну від саркоїдозу, не ізольовано.

Упродовж багатьох років саркоїдоподібні гранульоми поступово піддаються прогресуючого фіброзу з подальшим порушенням легеневої функції. На пізніших стадіях, коли захворювання набуло хронічного

характеру, поширення берилію з місця початкової абсорбції може призвести до генералізації захворювання та появи подібних гранульом в інших місцях, особливо в печінці, нирках, селезінці та шкірі.

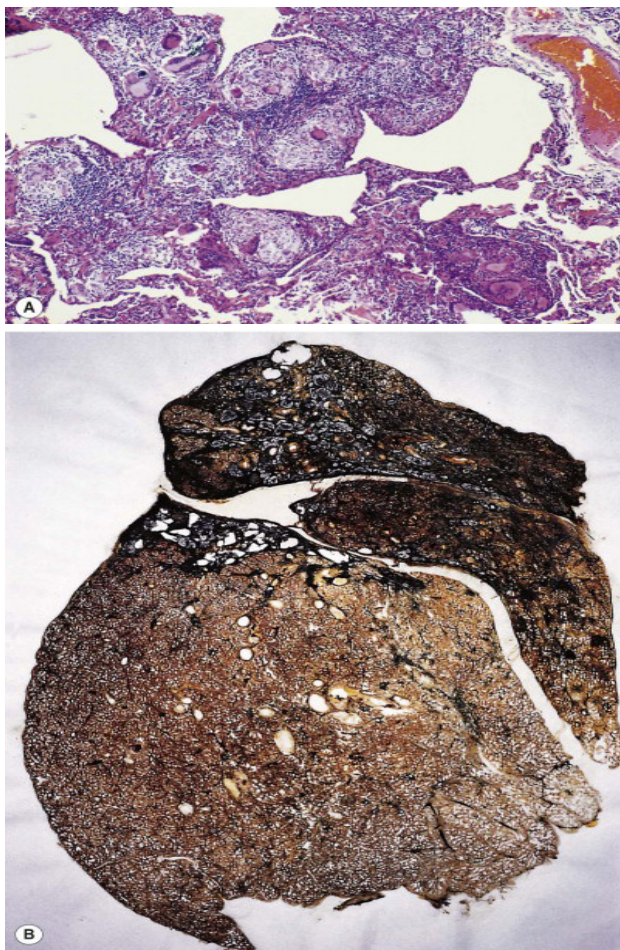


Рис. 5. Хронічний бериліоз.

- (А) У легенях спостерігаються численні не некротизуючі епітеліюїдні та гігантоклітинні гранульоми.
- (В) Верхня та середня частки, а також верхівка нижньої частки уражені фіброзом.

## 15.5. Клінічні особливості та диференційна діагностика бериліозу

Хронічний бериліоз характеризується поступовою появою кашлю, задишки, болю в грудях, нічної пітливості, стомлюваності та артралгії. Ці симптоми можуть виявитися через кілька тижнів після зараження, і через багато років. Тривалість латентного періоду варіюється в дуже широких межах – від кількох тижнів до 15 років. Найчастіше цей період становить 1,5–3 роки. Усі симптоми розвиваються та погіршуються поступово, з розростанням патологічних утворень (гранульом) у легенях. На пізніх стадіях розвитку бериліозу захворювання може супроводжуватися виразними симптомами, які не належать до стану легень. Наприклад, бериліоз може спричинити збільшення лімфатичних вузлів, висипання на шкірі (дерматит), гепатоспленомегалію (рис. 6).



Рис. 6. Бериліоз, пізній період – генералізація процесу: підщелепний лімфаденіт та шкірні гранульоми у вигляді дерматиту.

У працівників берилій зберігається в тканинах, є довічним ризиком захворювання. Прогресування часто спричиняє чергування загострень і ремісій через тривалий час після припинення впливу.

Панує думка, що бериліоз є реакцією гіперчутливості, для виникнення захворювання необхідно дуже мало берилію. Частинок берилію в уражених тканинах так мало, а атомний номер берилію такий малий, що

електронно-зондовий аналіз взагалі непридатний для виявлення. Крім того, звичайні детектори захищені берилієвим вікном. Однак заміна полімерного вікна дала змогу виявити берилій методом електронного мікрозондового аналізу, ймовірно, у пацієнта з досить важким опроміненням [15]. Іонна або лазерна мікрозондова мас-спектроскопія також дозволяє виявити дуже невеликі кількості берилію в зрізах тканин, але ці методи не набули поширення.

Диференціальний діагноз хронічного бериліозу проводять із саркоїдозом, якому він морфологічно ідентичний [16, 17, 18]. Однак, як зазначалося вище, для бериліозу незвичайно спричинити значну внутрішньогрудну лімфаденопатію за відсутності легеневої хвороби, яка є загальною особливістю саркоїдозу. Підшкірні гранульоми (Дар'є-Руссі), вузлувата еритема та увеїт (синдром Микулича), які можуть бути при саркоїдозі, незвичайні при бериліозі. Проте одна група виявила, що 6% пацієнтів, яких спочатку діагностували саркоїдозом, насправді мали хронічний бериліоз [19]. Аналогічні результати отримали й інші автори [2, 20]. Пацієнтові з підозрою на саркоїдоз, який працював із металами або поблизу них, слід запропонувати тест на трансформацію берилієвих лімфоцитів.

Передбачається, що зростання хронічної берилієвої хвороби (ХББ) пов'язане з більш високим промисловим використанням берилієвих сплавів. Оскільки професійна ХББ є ідеальною фенокопією саркоїдозу, її можна помилково діагностувати як саркоїдоз. Натепер висунуто гіпотезу, що ХББ є в пацієнтів із саркоїдозом. У проспективному дослідженні пацієнти з саркоїдозом були обстежені на виявлення потенційного впливу берилію. У пацієнтів, у яких підтверджено вплив берилію та продемонстровано гіперчутливість до берилію, діагноз саркоїдозу був відхилений та виправлений на ХХЛ. У 84 пацієнтів, які були направлені на повторну оцінку або постановку саркоїдозу діагнозу, дія берилію була визнана, і у 34 з 84 пацієнтів був поставлений діагноз ХББ. Тимчасовий лаг між клінічним діагнозом саркоїдозу та остаточним діагнозом СВД становив 0–18 років (медіана 3 роки), а середній (діапазон) вік на момент діагностування СВД був 43,9 (25–80) років. Робочі місця, забруднені берилієм, і спричиняють захворювання, охоплюють широкий спектр галузей промисловості та технічних професій, у яких вплив берилію, зазвичай, не сприймається як небезпека здоров'ю. Також

варто зауважити, що хронічна берилієва хвороба належить до спектру диференціальних діагнозів гранулематозних захворювань.

Аналізуючи проблему промислової значущості берилію, слід зазначити, що цей хімічно активний метал важливий компонент ядерних реакторів, оскільки є джерелом нейтронів із низькою здатністю поглинати нейтрони. Оксид берилію використовують в електронній промисловості як ізолятори, резистори, свічки для запалювання та мікрохвильові лампи.

Сплави берилію та міді використовують в аерокосмічній, електронній промисловості, машинобудуванні та в інших галузях, що виробляють складові частини літаків, деталі двигунів, перемикачів, автоматичних вимикачів, затискачів запобіжників, пружин, підшипників, деталях шестерень, затворах камер та багатьох інших інструментах.

Іншими важливими сплавами берилію є берилій-алюмінієві сплави берилію, міді, кобальту та берилію, нікелю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Maier LA, Martyny JW, Liang J, et al. Recent chronic beryllium disease in residents surrounding a beryllium facility. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1012–1017. DOI: 10.1164/rccm.200607-1042OC
2. Newman LS, Kreiss K. Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis – identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145:1212–1214. DOI: 10.1164/ajrccm/145.5.1212
3. Williams WJ. Beryllium disease. *Postgrad Med J.* 1988;64:511–516. doi: 10.1136/pgmj.64.753.511
4. International Agency for Research on Cancer . IARC; Lyons: 1987. An evaluation of carcinogenic risk to humans. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs vols 1–42. Supplement 7. ISBN-13 978-92-832-1411-3
5. Hardy HL, Tabershaw IR. Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J Ind Hyg Toxicol.* 1946; 28:197–211. PMID: 21000285
6. Kotloff RM, Richman PS, Greenacre JK, et al. Chronic beryllium disease in a dental laboratory technician. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:205–207. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.205

7. Saltini C, Winestock K, Kirby M, et al. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells. *N Engl J Med.* 1989; 320:1103–1109. DOI: 10.1056/NEJM198904273201702
8. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science.* 1993;262:242–248. DOI: 10.1126/science.8105536
9. Saltini C, Amicosante M, Franchi A, et al. Immunogenetic basis of environmental lung disease: lessons from the berylliosis model. *Eur Resp J.* 1998; 12:1463–1475. DOI: 10.1183/09031936.98.12061463
10. McConnochie K, Williams WR, Kilpatrick GS, et al. Beryllium disease in identical twins. *Br J Dis Chest.* 1988; 82:431–435. DOI: 10.1016/0007-0971(88)90101-5
11. Butnor KJ, Sporn TA, Ingram P, et al. Beryllium detection in human lung tissue using electron probe X-ray microanalysis. *Mod Pathol.* 2003; 16:1171–1177. DOI: 10.1097/01.MP.0000094090.90571.ED
12. Jones Williams W. Diagnostic criteria for chronic beryllium disease (CBD) based on the UK Registry 1945–1991. *Sarcoidosis.* 1993; 10:41–43. [PubMed] [Google Scholar]
13. Jones Williams W. United Kingdom beryllium registry: mortality and autopsy study. *Environ Health Perspect.* 1996; 104:949–951. DOI: 10.1136/pgmj.64.753.511
14. Alberts WM. Lung disease and the lightest of metals. *Chest.* 2004; 126:1730–1732. DOI: 10.1378/chest.126.6.1730
15. Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992;6:535–542. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.5.535
16. Brundelet PJ. Experimental study of the dust-clearance mechanism of the lung. *Acta Path Microbiol Scand.* 1965:7–141. [PubMed] [Google Scholar]
17. Cordingley JL, Nicol T. The lung: an excretory route for macromolecules and particles. *J Physiol (London)* 1967;190:7. PMID: 6049019
18. Corrin B. Phagocytic potential of pulmonary alveolar epithelium with particular reference to surfactant metabolism. *Thorax.* 1970;25:110–115. [PMC free article] doi: 10.1136/thx.25.1.110
19. Fireman E, Haimsky E, Noiderfer M, et al. Misdiagnosis of sarcoidosis in patients with chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20:144–148. PMID: 12870725
20. Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, et al. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 2006; 27:1190–1195. DOI: 10.1183/09031936.06.00112205

*Лікар у державі не тільки лікуючий лікар, але одночасно і організатор охорони здоров'я.*

---

## Розділ 16

---

### ГРАНУЛЕМАТОЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ



Існує безліч професійних захворювань легень, причиною виникнення чи ускладнення яких можуть бути речовини, присутні на робочих місцях. Кожна з них по-своєму впливає на паренхіму легень і призводить до появи різних морфологічних, клінічних та променевих змін. Незалежно від етіологічного фактору домінуючою гістологічною ознакою є утворення гранулеми, яка визначає клініко-морфологічну сутність захворювання. Такі гранулематозні процеси представлені

гетерогенною групою захворювань різної етіології, що проявляються різноманітними клінічними синдромами та варіантами тканинних змін, а також неоднорідною чутливістю до терапії.

## **16.1. Гіперчутливий пневмоніт професійного генезу**

---

---

Одним з клінічно значущих гранулематозів є гіперсенситивний або гіперчутливий пневмоніт (синонім: екзогенний алергічний альвеоліт; код МКХ 10: O67), що відображає захворювання, в основі якого лежить імунологічно індуковане запалення легеневої паренхіми із залученням до патологічного процесу стінок альвеол та бронхів внаслідок неодноразового вдихання різноманітних органічних антигенів. Раніше це захворювання називалося екзогенним алергічним альвеолітом (ЕАА).

Іншими словами, гіперсенситивний пневмоніт (ГП) – це імунологічно опосередкована відповідь альвеол та периферичних бронхіол на чужорідні частинки, що вдихаються з повітрям. ГП включає групу подібних інтерстиціальних захворювань легень, що характеризуються дифузними запальними захворюваннями легеневої паренхіми і дрібних дихальних шляхів і розвиваються у відповідь на повторну інгаляцію різних антигенів, які є продуктами бактерій, грибів, тваринних білків, деяких низькомолекулярних хімічних сполук та промислового пилу [1].

Якщо не вдається встановити антиген, що спричинив захворювання, використовується термін «криптогенний альвеоліт» або «альвеоліт з невстановленою причиною».

За захворювання вперше описано в 1932 р. J. Campbell у п'яти фермерів, в яких спостерігався розвиток гострих респіраторних симптомів після роботи з вологим цвілим сіном. Ця форма захворювання отримала назву «легеня фермера». Потім було описано варіанти ЕАА, пов'язані з іншими причинами. Так, другу за значенням форма ЕАА – «легеня голубівника» – було запропоновано в 1965 р. С. Reed et al. у трьох хворих, які займалися розведенням голубів. Згодом в літературі почастишали описи випадків алергічного альвеоліту у лю-

бителів декоративних птахів – канарок, папуг; почастишали випадки альвеоліту у дітей від контакту з різними видами домашніх птахів. І лише в 1967 році L. Perus вперше запропонував термін «екзогенний алергічний альвеоліт» [2,3].

Цей термін використовувався до прийняття Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 1990 р. Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, і з цього часу екзогенний алергічний альвеоліт називається як гіперсенситивний пневмоніт (код МКБ 10: J67) [4].

За захворювання повністю оборотне при своєчасно розпочатому лікуванні та припиненні контакту з етіологічним антигеном, але може призводити до незворотних пошкоджень легеневої паренхіми, що залежить від багатьох факторів: характеру експозиції антигену, природи пилу, що інгалюється, та імунної відповіді.

Етіологічні фактори, що викликають розвиток професійного ГП, можна поділити на кілька груп [5,6,7]:

1. бактеріальні фактори (термофільні актиноміцети, *Bacillus subtilis*, *Micropolispora faeni* та ін.);

2. грибкові фактори (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium casei*, *Penicillium glaucum*, *Cravinum aureobasidium pullans*, *Coniosporum corticale*, *Cryptostroma corticale*, різні цвілеві гриби);

3. білкові антигени тваринного походження (сироваткові білки та екскременти курей, голубів, папуг та інших птахів, великої рогатої худоби, свиней, антигени пшеничного довгоносика, пил рибного борошна, пил пшеничного борошна; пил, що містить частинки вовни тварин, екстракт задньої частки гіпофіза великої рогатої худоби (лікарський препарат адіурекрин), кліщі (*Sitophilus granarius*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Euroglyphus maynei*, *Europhagus putrescentiae*);

4. антигени рослинного походження (тирса дуба, кедра, кори клена, червоного дерева, цвіла солома, екстракти кавових зерен; пил, містячий частинки бавовни, льону, конопель та ін.);

5. медикаментозні антигени (протимікробні, протизапальні, протипаразитарні препарати, ферменти та інші лікарські засоби білкового походження, контрастні речовини та ін.);

Отже, ГП відноситься до запальних інтерстиціальних (гранулематозних) захворювань легень (ІЗЛ), які виникають у схильних осіб у від-

повідь на повторні впливи різних аерозольних антигенів (професійних та побутових), що викликає дифузне мононуклеарне запалення дрібних дихальних шляхів і паренхіми легень. Для лікування використовуються кортикостероїди; надалі необхідно припинення контакту з антигеном і, якщо є прогресуючий легеневий фіброз, часто буває необхідна антифібротична терапія [8].

З практичної точки зору класифікатором гіперчутливого пневмоніту є, звичайно, клінічний перебіг. Спеціальні, тобто основні критерії та ознаки відображають вузьке коло однорідних клінічних, гістологічних та променевих явищ.

Також треба розуміти, що класифікація є різновидом поділу поняття, то їй властиві всі правила, що використовуються при операції поділу обсягу поняття. У нашому прикладі це гіперчутливий пневмоніт, який класифікують на гострий (тривалість < 6 місяців) та хронічний (тривалість >6 місяців). Хронічний ГП може бути нефібротичним, коли відсутні зміни на ВРКТ і/або гістологічні признаки легеневого фіброзу, та фібротичним, коли присутні відповідні зміни на ВРКТ і/або гістологічні признаки легеневого фіброзу. В свою чергу фібротичний ГП підрозділяється на непрогресуючий (відсутність критеріїв прогресування) та прогресуючий, коли прогресують фіброзні зміни по ВРКТ ОГК та знижується ФЖЄЛ [9].

Отже, виділяють три великі категорії причинних антигенів ГП: (1) грибкові та мікробні агенти, (2) білки тваринного походження та (3) хімічні речовини з низькою молекулярною масою. Дана патологія є реакцією гіперчутливості 4-го типу, при якій повторний контакт з антигеном у людей, маючих спадкову схильність, призводить до гострого нейтрофільного та мононуклеарного альвеоліту з інтерстиціальною інфільтрацією лімфоцитами та гранулематозною реакцією. При тривалому контакті розвивається фіброз із облітерацією бронхіол [10].

Антитіла до антигену, наприклад, циркулюючі преципітини не відіграють первинної етіологічної ролі, а наявність алергічних захворювань в анамнезі (бронхіальної астми або сезонних алергій) не є фактором, що спричиняє. Звертаємо увагу, що куріння затримує або запобігає розвитку захворювання, можливо, внаслідок зниження імунної відпо-

віді легень на інгаляційні антигени. Однак при встановленому діагнозі куріння може спричинити загострення захворювання [11].

Гіперчутливий пневмоніт клінічно схожий з іншими захворюваннями, які мають іншу патофізіологію. Наприклад, токсичний синдром органічного пилу (легеневий мікотоксикоз, зернова лихоманка) являє собою синдром, що проявляється лихоманкою, ознобом, міалгією, а також не спричиненим попередньою сенсibiliзацією диспное, і, як вважають, викликаний вдиханням токсинів, що продукуються грибами або іншими забруднювальними речовинами [12,13].

Хвороба «вигрібних ям» може призвести до дихальної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і облітеруючого бронхіоліту або бронхіту, але викликана вдиханням токсичних оксидів азоту, які виділяються з кукурудзи, що зазнала ферментації, або силосу.

Професійна бронхіальна астма викликає появу задишки в осіб, сенсibiliзованих до антигену, що вдихається, але інші прояви, зокрема обструкція дихальних шляхів, еозинофільна інфільтрація і відмінності тригерних антигенів, дозволяють диференціювати її від гіперчутливого пневмоніту [14,15].

Клінічні прояви ГП класифікуються як гострі, підгострі та хронічні форми і усі вони характеризуються гострим інтерстиціальним запаленням з утворенням гранульом та фіброзу при тривалому впливі антигена. Грипоподібне респіраторне захворювання гострого ГП виникає протягом 4–12 годин після контакту та проявляється лихоманкою, кашлем, задишкою, ознобом, нездужанням, стисненням у грудях і міалгіями. Фізичне обстеження може виявити гарячку, тахіпное, тахікардію та хрипи. При підгострому та хронічному ГП пацієнти повідомляють про прихований початок задишки при фізичному навантаженні, сухого або малопродуктивного кашлю, втоми, нездужання, анорексії та втрати ваги. При аускультатії легень можна виявити бібазиллярні хрипи; у запущених випадках фіброзу можуть спостерігатися правостороння серцева недостатність і симптом «барабанных» пальців (*finger clubbing*, «*drumstick fingers*» or *Hippocratic fingers*). Тестування легеневої функції показує обмеження, обструкцію або змішані аномалії, часто зі зниженням DLCO та/або порушеннями газообміну, спричиненими фізичним навантаженням [16].

## 16.2. Цитологічна характеристика та патогенез гранульоми легень

---

---

До гранулематозних захворювань легень професійного генезу відноситься хронічна бериліозна хвороба (ХБХ-CBD). Це імуноопосередковане захворювання легень нагадує саркоїдоз і викликається впливом легкого металу берилію. Опромінення може відбуватися в багатьох галузях промисловості, включаючи аерокосмічну, оборонну, металообробну, виробництво та переробку електроніки, а також виробництво стоматологічних сплавів/приладів. Діагноз потребує наявності берилію в анамнезі; позитивний тест на проліферацію берилієвих лімфоцитів крові (BeLPT) або бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) і неказеозні гранульоми та/або моноклеарні клітинні інфільтрати при біопсії легень [17,18]. Пацієнт вважається сенсibiliзованим до берилію, якщо у нього позитивний показник BeLPT крові, але немає аномальної патології легень. Коли гістопатологія недоступна, діагноз хронічної бериліозної хвороби можна поставити на основі історії впливу, позитивного BeLPT та зображення, яке показує аномалії, що відповідають ураженню бериліозом. На ранніх стадіях CBD порушення легеневої функції, якщо присутні, включають легке обмеження повітряного потоку та аномальний газообмін у спокої або під час фізичних навантажень. Дифузійна здатність ( $DL_{CO}$ ) може бути низькою, а аналіз газів артеріальної крові з фізичним навантаженням може виявити порушення газообміну. При більш запущеному захворюванні функціональний легеневий тест (PFT) показує обмеження повітряного потоку, обмеження або змішаний характер.

Результати досліджень бронхоальвеолярних промивних вод рідко бувають специфічними для гіперсенситивного пневмоніту, проте часто є одним із компонентів діагностичної оцінки хронічних респіраторних проявів та порушень функції легень. Для гіперчутливого пневмоніту характерний лімфоцитоз промивних вод ( $> 40\%$ ) із співвідношенням  $CD4+/CD8+ < 1,0$  (норма  $\pm$  стандартна помилка середнього =  $2,3 \pm 0,2$ ). Навпаки, лімфоцитоз із переважанням  $CD4+$  (відношення  $> 1,0$ ) більш характерний для саркоїдозу. Інші зміни можуть включати наявність

опасистих клітин  $>1\%$  (після гострого впливу) та збільшення кількості нейтрофілів та еозинофілів.

Дослідження трансформації лімфоцитів – це дослідження сенсibiliзації *in vitro*, що дають найкращі результати виявлення сенсibiliзації до металів. Для дослідження можна використовувати периферичну кров, але краще промивні води бронхоальвеолярного лаважа. У процесі дослідження лімфоцити пацієнта зазнають впливу антигенів. Якщо лімфоцити трансформуються в бласти та проліферують, отже, вони (і пацієнт) сенсibiliзовані до цього антигену [19,20].

Якщо неінвазивне дослідження не дає переконливих результатів, то може бути показана трансbronхіальна, трансторакальна або хірургічна (відкрита) біопсія легені. Результати варіюються, але, як правило, включають перибронхіолярну метаплазію, погано сформовані гранульоми без некротизації і пневмонію, що організується. У хронічних випадках може бути інтерстиціальний фіброз [21,22].

Відсутність своєчасного та ефективного лікування, прогресуючий характер захворювання з постійним антигенним впливом і тяжкістю фіксованої бронхіальної обструкції, яка часто спостерігається у хворих працівників, підкреслюють необхідність раннього розпізнавання та контролю причинного антигену.

Незалежно від етіологічного антигену перебіг гіперчутливого пневмоніту диференціюється наступним чином:

Гостра форма захворювання зустрічається у раніше сенсibiliзованих людей, які контактували з антигеном у високій концентрації, і проявляється лихоманкою, ознобом, кашлем, сильним почуттям стиснення в грудях з двох сторін (подібно як при астмі) та задишкою від 4 до 8 годин після впливу. Також можуть бути анорексія, нудота та блювання. При об'єктивному обстеженні виявляють тахіпное, дифузні дрібно або середньопухирчасті інспіраторні хрипи; майже у всіх пацієнтів відсутні сухі хрипи.

Хронічний варіант зустрічається у осіб, які мають тривалий контакт з антигеном у низькій концентрації (наприклад, у власників птахів) і проявляється прогресуючою (від кількох місяців до декількох років) задишкою при фізичному навантаженні, продуктивним кашлем, втому та зниженням маси тіла. При фізикальному обстеженні значних змін не визначається; потовщення кінцевих фаланг пальців трапляється

нечасто, лихоманка відсутня. При прогресуванні захворювання фіброз легень призводить до розвитку правошлуночкової недостатності та/або дихальної недостатності.

І підгострий варіант захворювання є проміжним між гострим та хронічним варіантами і проявляється кашлем, задишкою, нездужанням та анорексією, що розвиваються у проміжок часу від кількох днів до кількох тижнів, або накладенням гострих симптомів на хронічні.

Методи дослідження призначаються з метою отримання додаткової інформації для встановлення діагнозу або для встановлення інших причин інтерстиціального захворювання легень. Циркулюючі преципітини (специфічні преципітуючі антитіла до антигену) вказують на вплив, який може бути причиною захворювання. Однак наявність циркулюючих преципітинів не є ні чутливою, ні специфічною. Виявлення специфічного преципітуючого антигену може вимагати детального аеробіологічного та/або мікробіологічного дослідження робочого місця фахівцями з промислової гігієни, але зазвичай керуються відомими джерелами провокуючих антигенів (наприклад, наявність *Bacillus subtilis* на виробництві детергентів) [26,27].

Шкірні проби не мають значення; еозинофілія відсутня.

Інші тести, необхідні для виявлення інших захворювань, включають серологічні тести і посіви (на наявність пситтакоза та інших пневмоній), і навіть тести на аутоантитіла (при системних ревматичних захворюваннях). Підвищені рівні еозинофілів дозволяють припустити хронічну еозинофілну пневмонію. Для саркоїдозу більш характерне збільшення паратрахеальних лімфатичних вузлів та прикореневих лімфатичних вузлів.

### **16.3. Гістологічна характеристика та методи дослідження гіперсенситивного пневмоніту**

---

---

Гістологічні дані відрізняються в залежності від стадії захворювання. Класичною тріадою гістопатологічних ознак ГП є лімфоцитарний

альвеоліт; дрібні, пухкі не некротичні гранульоми і клітинний бронхіоліт (рис. 1).

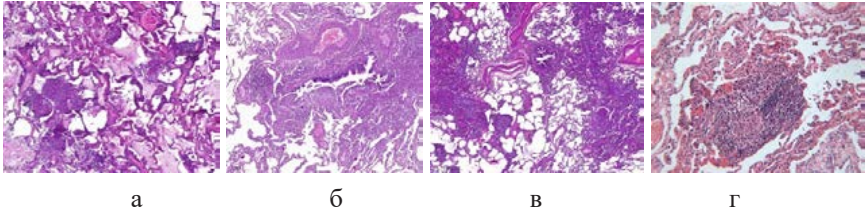


Рис. 1. Гістологічні ознаки нефібротичного ГП:

- а. Клітинна інтерстиціальна пневмонія, перибронхіолярна інфільтрація та гранульоми з гігантськими багатоядерними клітинами.
- б. Перибронхіолярне інтерстиціальне запалення, фіброblastичні фокуси у стінці термінальної бронхіоли.
- в. Перибронхіолярна інфільтрація, що організується.
- г. Гранулема у стінці термінальної бронхіоли, що складається з гістіоцитів та лімфоцитів.

При хронічному ГП можуть бути виявлені різні стадії інтерстиціального фіброзу, включаючи неспецифічну інтерстиціальну пневмонію (НСІП), центрілобулярний і перибронхіолярний фіброз, мостовий фіброз і звичайну інтерстиціальну пневмонію (ЗІП), тобто ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ). Виявлення лімфоцитарної інфільтрації, гігантських клітин, погано сформованих гранульом і фіброзу, що перемікається, може допомогти диференціювати ГП від інших фіброзних захворювань легень (рис. 2) [23,24,25].

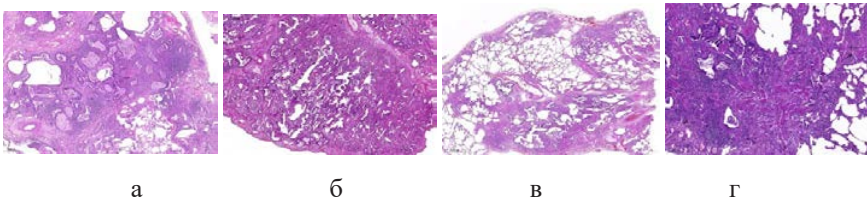


Рис. 2. Гістологічні ознаки фібротичного ГП:

- а. Звичайна інтерстиціальна пневмонія із мікростільниками.
- б. Неспецифічна інтерстиціальна пневмонія (НСІП).  
в. «Мостовидний» фіброз.
- г. Перибронхіолярна метаплазія з проліферацією гладких м'язів, облітеруючий «кисетний» бронхіоліт, гігантські багатоядерні клітини та структури холестеролу в просвітах мікростільників.

## 16.4. Променева діагностика гіперсенситивного пневмоніту

Променеві дослідження зазвичай виконують пацієнтам, які мають характерний анамнез та клінічні прояви. Рентгенографія органів грудної клітки не є ні чутливою, ні специфічною при діагностиці захворювання і часто не показує жодних відхилень у пацієнтів з гострою та підгострою формою гіперчутливого пневмоніту. Це може виявлятися у вигляді ретикулярних або вузликкових затемнень, зазвичай, за наявності симптомів. У хронічній стадії більш ймовірно посилення легеневого рисунка або осередкові затемнення у верхніх відділах легень поряд зі зменшенням об'єму легень і формуванням стільникової легені, як при ідіопатичному легеневому фіброзі [28,29].

Діагностика ГП складається із: КТ високої роздільної здатності, дослідження функції легень, бронхоальвеолярний лаваж, гістологічне дослідження та серологічна діагностика. Для того, щоб запідозрити діагноз ГП, необхідний високий ступінь поєднання симптомів захворювання та професійних, аматорських або побутових контактів в анамнезі у пацієнтів. ГП розглядається у пацієнтів із нещодавно виявленим інтерстиціальним захворюванням легень [30,31].

Патологічні зміни найчастіше виявляються при виконанні КТ високої роздільної здатності, яка вважається стандартом для оцінки паренхіматозних змін при гіперчутливому пневмоніті. Найбільш типовим результатом при КТВР під час гострої та підгострої стадії хвороби є наявність профузних, погано визначених центрлобулярних мікровузликів (рис. 3,4).

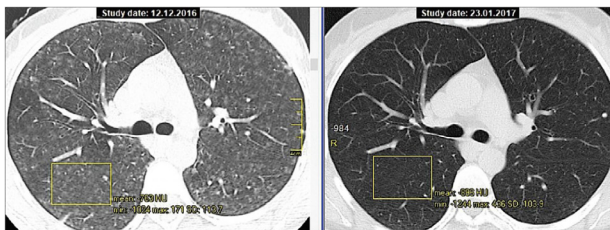


Рис. 3 (за В. К. Гаврисюком). КТ хворої О., 37 років, ГП, гостра форма; зліва – до лікування, щільність паренхіми: – 763 НУ; справа –

через 6 тижнів після проведення двоступінчастої терапії дексаметазоном та метилпреднізолоном (МП), щільність паренхіми: – 896 НУ.

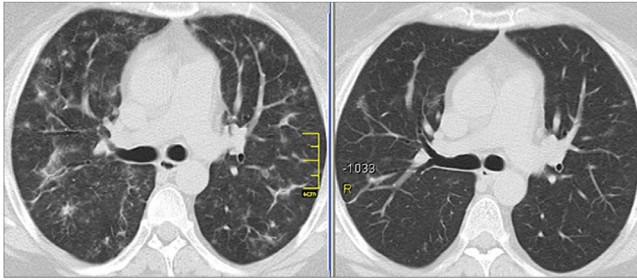


Рис. 4. КТ хворої О., 54 роки, ГП, підгостра форма;  
зліва – до лікування: ділянки зниження прозорості паренхіми  
за типом матового скла у поєднанні з вузликами та ущільненнями  
вздовж бронхосудинних пучків;  
справа – через 6 тижнів після проведення терапії МП.

Іноді затемнення за типом «матового скла» є переважною або єдиною зміною (рис. 5).

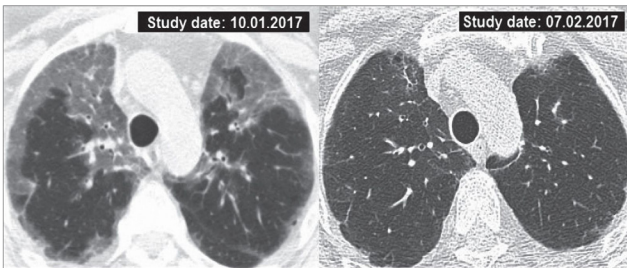


Рис. 5 (за В. К. Гаврисюком). КТ хворої Б., 62 роки, ГП, підгостра форма;  
зліва – до лікування: обширні ділянки зниження прозорості паренхіми  
за типом «матового скла»; справа – через 4 тижні  
після проведення терапії МП: завершення процесу.

Дані затемнення зазвичай дифузні, але іноді не торкаються периферичних відділів вторинних часток легень. Осередкові зони підвищеної інтенсивності, подібні до тих, які присутні при облітеруючому бронхіоліті, можуть бути вираженою ознакою у деяких пацієнтів (наприклад, мозаїчне ослаблення щільності легеневого рисунка із затримкою повітря на експіраторній КТВР).

При хронічному гіперчутливому пневмоніті є ознаки фіброзу легені (зменшення об'єму часток, затемнення лінійної форми, посилення легеневого рисунка або «стільникова легеня») і центродольові вузлики можуть бути відсутніми. Деякі некурячі пацієнти, які страждають на хронічний гіперчутливий пневмоніт, мають ознаки емфіземи верхніх часток легень. Збільшення лімфатичних вузлів середостіння зустрічається рідко та допомагає диференціювати гіперсенситивний пневмоніт та саркоїдоз.

Для діагностики КТВР рутинно використовують дослідження функції легень. При неінформативності зазначених методів виконують бронхоальвеолярний лаваж та біопсію легені. Диференціальний діагноз великий і включає захворювання легень, викликані забрудненням навколишнього середовища, саркоїдоз, облітеруючий бронхіоліт, ураження легень, асоційовані з системними ревматичними захворюваннями та інші інтерстиціальні захворювання легень.

Рентгенографія ОГК у пацієнтів із ГП часто є нормальною з оцінюваною чутливістю лише 10% [32]. При гострому ГП СХР може показувати дифузне матове скло або консолідацію повітряного простору. Пацієнти з підгострим ГП можуть мати комбінацію вузликових або ретикулонодулярних помутнінь із матовим склом. Хронічний фіброзний ГП зазвичай характеризується променевими проявами у вигляді ретикулярних помутнінь із стільниковим утворенням (рис. 6).

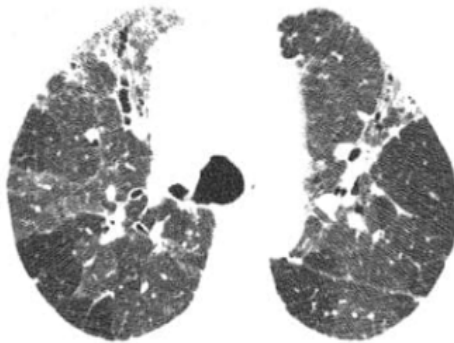


Рис. 6. Хронічний ГП на КТВР: профузні центролобулярні мікровузликі. Затемнення у вигляді «матового скла» є переважним. Дані затемнення дифузні. Осередкові зони підвищеної інтенсивності, подібні до тих, що присутні при облітеруючому бронхіоліті (наприклад, мозаїчне ослаблення щільності легеневого рисунка із затримкою повітря на експіраторній КТВР), тракційні бронхоектази праворуч.

Хоча картина НРСТ змінюється залежно від стадії ГП, характерні знахідки включають центролобулярні вузлуваті помутніння у формі матового скла, дифузну аномалію матового скла та мозаїчне ослаблення із затримкою повітря на видиху. Такі ознаки можуть спостерігатися у пацієнтів із гострим, підгострим або хронічним захворюванням. Розподіл знахідок при гострому або підгострому ГП часто є дифузним, тоді як ознаки хронічного ГП можуть демонструвати переважання верхніх, середніх або нижніх відділів легень [33]. У деяких пацієнтів із хронічним ГП розвивається фіброз легенів, що характеризується ретикулярною аномалією, тракційними бронхоектазами та іноді стільниковими легенями, часто в поєднанні з центролобулярними вузликами, матовим склом або мозаїчним ослабленням. Емфізема легень і кістозні зміни також можуть виникати при хронічному ГП, навіть у тих, хто ніколи не палить [34,35].

Не викликає жодного сумніву, що діагноз ГП можливий при обґрунтованому об'єднанні анамнезу, у тому числі професійного, фізіологічного та радіологічного обстеження. Для діагностики та лікування необхідні повна історія професійного та екологічного впливу, а також інформація про потенційні фактори ризику, такі як куріння та супутні захворювання. При розгляді професійних інтерстиціальних захворювань легень важливість візуалізації для діагностики очевидна. Специфічне лікування багатьох професійних захворювань легень, особливо пневмоконіозів, обмежене або недоступне. Крім лікування, догляд за пацієнтом може потребувати повного припинення впливу та направлення на консультацію щодо пільг. Інтеграція результатів візуалізації (включаючи КТВР) з іншими даними клінічної оцінки важлива для досягнення точності діагнозу, виявлення раннього етапу захворювання та оптимізації довгострокового контролю та профілактики. Однак клінічно може бути необхідна фібробронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем (БАЛ) та трансbronхіальна або трансторакальна біопсія. Це особливо показано при гранулематозних захворюваннях легень, коли виявлення лімфоцитарного альвеоліту може бути корисним для підтвердження діагнозу ГП або коли позитивний результат БАЛ BeLPT необхідний для діагностики СВД. При фіброзуючих інтерстиціальних захворюваннях легень і в деяких випадках ймовірного професійного бронхіоліту біопсія легень може мати важливе значення для підтвер-

дження діагнозу та прийняття рішення про доцільність терапії системними глюкокортикостероїдами або імуносупресантами. З появою антифібротичних методів лікування ідіопатичного легеневого фіброзу та прогресуючого фіброзного фенотипу гістологічне підтвердження та диференціація від аналогічних професійних ІЗЛ можуть мати кардинальне клініко-терапевтичне значення.

Отже, гіперсенситивні процеси легень імунологічно опосередковані Т-лімфоцит залежною відповіддю на частинки, що вдихаються, яка призводить до стійкого гранулематозного пневмоніту. Цей синдром, викликаний повторюваним вдиханням антигенів, формується у сприйнятливих або сенсibiliзованих пацієнтів. До поширених антигенів належать цвіль, бактерії, пташиний послід, пташине пір'я, сільськогосподарський пил, біоаерозолі та хімічні речовини, які містяться у фарбах або пластику. Люди, страждаючи на цей тип пневмоніту, зазвичай зазнають впливу антигенів через свою професію, хобі, навколишнє середовище і тварин. Інгалювані антигени викликають імунну реакцію гіперчутливості, яка спричиняє запалення альвеол та бронхіол. Зрештою, гіперчутливий пневмоніт може хроніфікуватись у вигляді інтерстиціального захворювання легень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Costabel U. Chronic hypersensitivity pneumonitis // Clin Chest Med. – 2012. – Vol. 33. – P. 151–163.
2. Гаврисюк В. К., Гіперсенситивний пневмоніт. Український пульмонологічний журнал. 2018, №2. – С. 47–52. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-47-52
3. Pepys J. Hypersensitivity to inhaled organic antigens // J. Roy. Coll. Physicans. – 1967. – Vol. 2. – P. 42–51.
4. Alberti ML, Rincon-Alvarez E, Buendia-Roldan I, Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. Front Med (Lausanne). 2021; 8:718299. Published 2021 Sep 23. doi:10.3389/fmed.2021.718299
5. Rodrigo M. J., Benavent M. I., Cruz M. J. et al. Detection of specific antibodies to pigeon serum and bloom antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. Occup. Environ. Med. 2000; 57: 159–164. doi: 10.1136/oem.57.3.159.

6. Walters G.I., Mokhlis J. M., Moore V. C. et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus. *Respir. Med.* 2019; 155:19–25.
7. Fenoglio, C. M. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis [Text] / C.M. Fenoglio, G. Reboux, B. Sudre et al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. P. 706–712.
8. Morell F, Villar A, Ojanguren I, Muñoz X, Cruz MJ, Sansano I, et al.. Hypersensitivity pneumonitis and (Idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch Bronconeumol.* (2021) 57:87–93. 10.1016/j.arbres.2019.12.003
9. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; V. 202, Iss. 3: pp e36 – e69.
10. Ojanguren I., Morell F., Ramón M.A., et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy.* 2019;74(5):944–952. doi: 10.1111/all.13692.
11. Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer’s lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995; 34: 966–971.
12. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196:680–689.
13. Ahmed Sh., Khanduri S., Husain M. et al. Diagnostic Accuracy of Multidetector CT in Detection of Early Interstitial Lung Disease with Its Role in Characterization. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8253. doi: 10.7759/cureus.8253.
14. Ohtani Y., Kojima K., Sumi Y. et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier’s lung. // *Chest.* – 2012. – Vol. 118. – P. 1382–1389.
15. Gimenez A., Storrer K., Kuranishi L. et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2018 Apr;73(4):391–392. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017–210035.
16. Onishi Y., Kawamura T., Higashino T. et al. Clinical features of chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis and proposition of diagnostic criteria. *Respir. Investig.* 2020 Jan;58(1):59–67. doi: 10.1016/j.resinv.2019.09.003.
17. Mooney J.J., Koth L.L. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(3):371–2. doi: 10.1164/rccm.201309-1736LE.
18. Cordeiro C.R., Jines J.C., Alfaro T., Ferreira A.J. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28:504–13.

19. Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186: 314–324
20. Jinta T., Miyazaki Y., Kishi M. et al. The pathogenesis of chronic HP in common with IPF. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134:613–620
21. Lacasse Y., Fraser R. S., Fournier M., Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer’s lung disease. *Chest* 1997; 112:1459–1465.
22. Adams T.N., Newton C.A., Batra K., et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Lung.* 2018;196(5):617–622.
23. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131:405–415
24. Wright J.L., Chung A., Hague C.J. et al. Pathologic separation of idiopathic pulmonary fibrosis from fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Mod. Pathol.* 2020; 33(4):616–625. doi: 10.1038/s41379-019-0389-3.
25. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152:502–509.
26. Fernandez Perez E. R., Kong A. M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15:460–469
27. Campbell J.A. Acute symptoms following work with hay // *BMJ.* – 1932. – Vol. 2. – P. 1143–1144.
28. Selman M., Schwartz M. I., King T. E. Hypersensitivity pneumonitis // *Interstitial lung disease. Shelton (CT): People’s Medical Publishing House-USA.* – 2011. – P. 597–635.
29. Kumar R., Spalgais S., Ranga V. Hypersensitivity pneumonitis: clinical, radiological and pathological profile of 103 patients from North India. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2020;90(3). doi: 10.4081/monaldi.2020.1307.
30. Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging.* 2002;17 (4): 261–72
31. Salisbury M., Gu T., Murray S. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated with Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory *Chest* 2019;155(4):699–711. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
32. Hodgson MJ, Parkinson DK, Karpf M [1989]. Chest x-rays in hypersensitivity pneumonitis: A metaanalysis of secular trend. *Am J Ind Med* 16(1),45–53.

33. Silva CI, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A [2008]. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 246 (1):288–297.
34. Johansson K. A., Elicker B. M., Vittinghoff E. et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2016;71(10):951–4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016–208286.
35. Onishi Y., Kawamura T., Higashino T. et al. Clinical features of chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis and proposition of diagnostic criteria. *Respir. Investig.* 2020 Jan;58(1):59–67. doi: 10.1016/j.resinv.2019.09.003.

# Додаток 1. ДОКУМЕНТИ АМЕРИКАНСЬКОГО ТОРАКАЛЬНОГО ТОВАРИСТВА

## Ідіопатичний легеневий фіброз (оновлена інформація) і прогресуючий легеневий фіброз у дорослих

### Офіційна клінічна практична настанова ATS/ERS/JRS/ALAT

Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayeze Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Borous, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moises Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura та Kevin C. Wilson; від імені Американського торакального товариства, Європейського респіраторного товариства, Японського респіраторного товариства та Латиноамериканської торакальної асоціації

ЦЮ ОФІЦІЙНУ КЛІНІЧНУ ПРАКТИЧНУ НАСТАНОВУ БУЛО ЗАТВЕРДЖЕНО АМЕРИКАНСЬКИМ ТОРАКАЛЬНИМ ТОВАРИСТВОМ, ЄВРОПЕЙСЬКИМ РЕСПІРАТОРНИМ ТОВАРИСТВОМ, ЯПОНСЬКИМ РЕСПІРАТОРНИМ ТОВАРИСТВОМ ТА ЛАТИНОАМЕРИКАНСЬКОЮ ТОРАКАЛЬНОЮ АСОЦІАЦІЄЮ У ЛЮТОМУ 2022 РОКУ

#### Анотація

**Довідкова інформація:** Ця настанова, підготовлена Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством та Латиноамериканською торакальною асоціацією, замінює попередні настанови щодо ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) і розглядає прогресування легеневого фіброзу у пацієнтів з інтерстиціальними захворюваннями легень (ІЗЛ), крім ІЛФ.

**Методи:** до складу багатопрофільного комітету увійшли експерти з питань ІЗЛ, методисти і представники пацієнтів.

1) Оновлена інформація щодо ІЛФ: рентгенологічні та гістопатологічні критерії ІЛФ були оновлені шляхом консенсусу. В результаті систематичних оглядів були сформульовані питання щодо трансбронхіальної кріобіопсії легень, тестування з використанням геномного класифікатора, застосування антацидних препаратів і антирефлюксної операції, які отримали відповіді у вигляді доказових рекомендацій, сформульованих з використанням підходу розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE). 2) Прогресуючий легеневий фіброз (ПЛФ): ПЛФ отримав визначення, рентгенологічні та гістопатологічні критерії ПЛФ були встановлені шляхом консенсусу. В результаті систематичних оглядів були сформульовані питання щодо

пірфенідону та нінтеданібу, які отримали відповіді у вигляді доказових рекомендацій, сформульованих з використанням підходу GRADE.

**Результати:** 1) Оновлена інформація щодо ІЛФ: було сформульовано умовну рекомендацію розглядати трансбронхіальну кріобіопсію легень як прийнятну альтернативу хірургічній біопсії легень у центрах з відповідним досвідом. Не було зроблено жодних рекомендацій за чи проти тестування з використанням геномного класифікатора. Були зроблені умовні рекомендації проти антацидних препаратів і антирефлюксної операції для лікування ІЛФ. 2) ПЛФ: ПЛФ визначали щонайменше за двома з трьох критеріїв (симптоми погіршення, рентгенологічне прогресування та фізіологічне прогресування), що виникли протягом останнього року за відсутності альтернативного пояснення у пацієнта з іншим ІЗЛ, крім ІЛФ. Було сформульовано умовну рекомендацію щодо нінтеданібу і рекомендовано провести додаткові дослідження пірфенідону.

**Висновки:** метою умовних рекомендацій у цій наставові є забезпечення основи для прийняття лікарями раціональних обґрунтованих рішень.

**Ключові слова:** ідіопатичний легеневий фіброз; прогресуючий легеневий фіброз; рентгенологія; гістопатологія

Ви можете роздрукувати одну копію цього документа безкоштовно. Однак, якщо ви потребуєте більше однієї копії, ви повинні розмістити запит на передрук. Внутрішні запити на передрук: [amy.schrivver@sheridan.com](mailto:amy.schrivver@sheridan.com); міжнародні запити на передрук: [louisa.mott@springer.com](mailto:louisa.mott@springer.com).

Am J Respir Crit Care Med, том 205, випуск 9, сс. e18-e47, 1 травня 2022 р.  
Авторські права © 2022 р. Американське торакальне товариство  
Doi: 10.1164/rccm.202202-0399st  
веб-сайт: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

**Вміст**

Вступ

Методи

Частина I: Оновлення

діагностики та лікування ІЛФ

Рентгенологічні ознаки ЗІП

Гістопатологічні ознаки ЗІП

Доказові рекомендації з

діагностики ІЛФ

Діагностичний підхід

**Вступ**

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ)

— це хронічна фіброзуюча

інтерстиціальна пневмонія невідомої

етіології, що асоціюється з

рентгенологічними та гістологічними

ознаками звичайної інтерстиціальної

пневмонії (ЗІП). Він виникає в

основному у людей літнього віку,

характеризується прогресуючим

погіршенням задишки та функції

легеня і має поганий прогноз.

Питання діагностики та лікування ІЛФ

були розглянуті в попередній

настанові (1-3). В ході формального

процесу Американське торакальне

товариство (ATS) та Європейське

респіраторне товариство (ERS)

вирішили, що кілька тем попередніх

настанов потребують повторної

оцінки, а саме: рентгенологічні та

гістопатологічні ознаки ЗІП,

діагностичні критерії, підходи до

діагностики та лікування і попередні

доказові рекомендації щодо

антацидних препаратів і

транссбронхіальної криобіопсії легень

(ТБКЛ). Крім того, було вирішено

розглянути нові питання щодо

антирефлюксної операції і тестування

з використанням геномного

класифікатора.

Прийняття антифіброзної терапії

ІЛФ зумовило дослідження такої

терапії при інших фіброзуючих

захворюваннях легень. Поки

оновлювалися настанови щодо ІЛФ,

Доказові рекомендації з лікування ІЛФ

Підхід до ведення пацієнтів

Напрямки подальших

досліджень

Частина II: Діагностика та

лікування ІЛФ при

фібротичних ІЗЛ, крім ІЛФ

Визначення ПЛФ

Фізіологічні критерії ПЛФ

Рентгенологічні критерії ПЛФ

було опубліковане клінічне

випробування, що повідомило про

корисливий вплив антифібротичних

препаратів при інтерстиціальних

захворюваннях легень (ІЗЛ), крім ІЛФ,

які проявляються прогресуючим

легеневим фіброзом (ПЛФ) (4, 5), що

спонукало до зміни парадигми в бік

єдиного підходу до антифіброзної

терапії. Враховуючи важливість і

своєчасність питання, було схвалене

розширення сфери діяльності

комітету з розробки настанов, щоб

також визначити прогресування

легеневого фіброзу та вирішити, чи

слід надалі застосовувати єдиний

підхід до антифіброзної терапії, чи

терапію слід обмежити окремими

типами прогресуючого ІЗЛ.

Ці настанови з діагностики та

лікування ІЛФ та інших типів ПЛФ є

результатом співпраці між ATS, ERS,

Японським респіраторним

товариством (JRS) і

Латиноамериканською торакальною

асоціацією (ALAT). Їх метою є

забезпечення основи для прийняття

раціональних обґрунтованих рішень.

Будь-яка особа, що оцінює дії

медичного працівника, не має

вважати жодну з рекомендацій

абсолютною вимогою.

**Методи**

Методи, включно з управлінням

конфліктами інтересів, були

встановлені заздалегідь і описані

Доказові рекомендації з

лікування інших ПЛФ, крім

ІЛФ

Напрямки подальших

досліджень

Висновки

в онлайн-додатку. Концептуально

документ можна розділити на дві

частини. Розповідні частини

(наприклад, рентгенологічні критерії,

гістопатологічні критерії, фізіологічні

критерії, визначення) були створені

шляхом консенсусу в процесі

обговорення. Частини настанови

стосуються конкретних питань,

пов'язаних із ТБКЛ, тестуванням з

використанням геномного

класифікатора, антацидними

препаратами, антирефлюксною

операцією при ІЛФ, а також

пірфенідомом і нінтеданібом при

ПЛФ. Ці розділи узгоджуються зі

стандартами Інституту медицини

щодо достовірних настанов (6) і

містять рекомендації, які були

сформульовані в результаті

систематичних оглядів з

використанням підходу розробки,

оцінки та експертизи ступеня

обґрунтованості клінічних

рекомендацій (GRADE) (7)

(таблиця 1).

Доказові рекомендації були

сформульовані шляхом обговорення

з наступним голосуванням. Тобто

членам комітету було запропоновано

обрати такі варіанти: настійна

рекомендація за план заходів,

умовна рекомендація за план

заходів, умовна рекомендація проти

плану заходів, настійна рекомендація

проти плану заходів та утримання

(таблиця 2).

Ідентифікатори в системі ORCID: 0000-0001-7506-6643 (G.R.); 0000-0003-1944-4288 (M.R.-J.); 0000-0001-8594-1448 (L.R.); 0000-0002-5861-0683 (C.S.T.); 0000-0003-3994-874X (Y.I.); 0000-0003-1237-2349 (T.J.); 0000-0003-4402-2159 (M.K.); 0000-0002-6329-2325 (D.A.L.); 0000-0001-7192-9149 (T.M.M.); 0000-0002-2412-3182 (F.J.M.); 0000-0002-1852-1723

(M.M.-M.); 0000-0001-8247-3028 (J.L.M.); 0000-0002-7671-1023 (M.E.S.); 0000-0002-7426-336X (L.K.T.); 0000-0002-4527-6962 (M.W.); 0000-0003-0343-3234 (M.J.M.); 0000-0002-1995-7828 (T.H.); 0000-0002-7345-9731 (B.D.V.); 0000-0002-0390-8407 (S.M.H.); 0000-0002-5434-9342 (Y.H.K.); 0000-0002-5352-9587 (M.M.); 0000-0002-2825-506X (I.B.-R.); 0000-

0003-2484-1923 (F.C.); 0000-0002-2961-3455 (B.C.); 0000-0002-5368-0412 (A.L.O.); 0000-0002-9559-1485 (A.P.); 0000-0002-1022-4783 (M.S.); 0000-0002-4404-3833 (S.L.K.); 0000-0003-4328-6822 (M.G.); 0000-0003-4429-2263 (K.C.W.).  
За підтримки Американського торакального товариства, Європейського респіраторного

товариства, Японського респіраторного товариства та Latinoамериканської торакальної асоціації.

Стислий вислід цього документу доступний за адресою

<http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1164/rccm.202202-03995T>.

Кореспонденцію та запити на передрук слід надсилати на адресу Ganesh Raghun, M.D., 1959 ПС Пасіфік-Авеню, Медичний центр Вашингтонського університету, кампус Монтлейк, Центр інтерстиціальних захворювань легень, Спеціалізований медичний клініки (3-й поверх), а/с 356175, Сіетл, штат Вашингтон 98195. E-mail: [raghun@uw.edu](mailto:raghun@uw.edu).

Цю статтю надано онлайн, доступ можна отримати у розділі змісту, на сайті [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

Утримання було виправданим, коли член комітету не бажав взяти на себе відповідальність за чи проти запропонованого плану заходів, наприклад, коли було недостатньо доказів, або член комітету не мав достатньої кваліфікації або розумів, що має упередженість. Були можливі три результати:

1. Показник утримання понад 20% свідчить про недостатній кворум для прийняття рішення. Якщо основною причиною утримання була недостатність доказів, також була зроблена рекомендація щодо дослідження.
2. Показник утримання нижче 20% при >70% згоди щодо відповідного плану заходів забезпечував формулювання оціненої рекомендації. Цей результат був позначений заявою, що починається зі слів «Ми рекомендуємо ...» для настійних рекомендацій або «Ми пропонуємо ...» для умовних рекомендацій.
3. Показник утримання нижче 20% при <70% згоди щодо відповідного плану заходів забезпечував відсутність рекомендацій через недостатню згоду між членами комітету щодо відповідного плану заходів. Цей результат був позначений заявою «Ми не робимо жодних рекомендацій за чи проти... через недостатню згоду між членами комітету».

## Частина I: Оновлена інформація щодо діагностики та лікування ІЛФ

### Рентгенологічні ознаки ЗІП

Рентгенологічні ознаки ЗІП, характерні риси ІЛФ, були детально описані в настанові з діагностики ІЛФ від 2018 г. (2). Комітет з розробки настанов дійшов висновку, що слід повторити кілька рентгенологічних характеристик у поточній настанові, і переглянув категорії патернів на комп'ютерній томографії з високою роздільною здатністю (КТВРЗ).

### Спектр виявлених результатів

на КТВРЗ при ІЛФ. Легеневий фіброз впевнено розпізнається при виявленні тракційних бронхоектазів/бронхіолоектазів (рис. 1) та/або «стільникової легені» (рис. 2), хоча останню ознаку слід відрізняти від парасептальної емфіземи (рис. 3) і розширення повітряного простору з фіброзом (рис. 4). Патологічні КТ-кореляції вказують на те, що стільниковість і тракційні бронхіолоектази тісно пов'язані. Стільниковість відповідає бронхіолярним кістам, що розвиваються після колапсу фіброзних альвеолярних перегородок і розширення термінальних дихальних шляхів (8, 9). Кістозні структури іноді можуть спостерігатися по всьому лобулярному ядру і з'єднуються одна з одною та перебувають у межах бронхіального дерева (10). Стільникові кісти складаються як з розширення периферичних повітряних просторів внаслідок навколишнього фіброзу альвеолярної перегородки, так і з тракційних бронхіолоектазів, що проглядаються тангенціально (11). Зміни на КТВРЗ, типові для ЗІП, і стільниковість на КТВРЗ найкраще корелюють із спостереженнями, виявленими гістологією (12). Нещодавні спостереження підкреслили, що при ІЛФ процес ремоделювання являє собою континуум від тракційних бронхоектазів до «стільникової легені», і що концептуальне розділення двох процесів може

вводити в оману (13). Ідентифікація тракційних бронхоектазів / бронхіолоектазів і стільниковості на комп'ютерній томографії (КТ) асоціюється з помірною згодою між спостереженнями (14-16).

Патерн ЗІП є характерною ознакою ІЛФ (ІЛФ-ЗІП), але його також можна побачити у пацієнтів з фіброзним пневмонітом гіперчутливості (ПГ) (рис. 5), захворюванням сполучної тканини ІЗЛ. Іноді за зовнішнім виглядом на знімках можна запідозрити ПГ-ЗІП та ЗСТ-ЗІП, але їх часто неможливо відрізнити рентгенологічно від ІЛФ-ЗІП. Плевропаренхіматозний фіброеластоз може спостерігатися в 6–10% випадків ІЛФ (17, 18) (рис. 7) і асоціюється зі швидшим зникненням функції легень, вищим ризиком пневмотораксу і емфіземи середостіння та нижчою виживаністю (17).

### Патерн імовірної ЗІП у

### діагностичному підході до ІЛФ. У

настановах з діагностики ІЛФ від 2018 року було визначено чотири категорії КТВРЗ: патерн ЗІП, патерн імовірної ЗІП, патерн невизначеної ЗІП та альтернативний діагноз (2) (рис. 1, 2, 4 та 8). Було розглянуто можливість поєднання патерну ЗІП та імовірної ЗІП в єдину категорію, однак, з метою ясності, комітет з розробки настанов вирішив зберегти чотири категорії з незначними змінами (таблиця 3).

Поєднання категорій ЗІП та ймовірної ЗІП розглядалося з кількох причини: 1) останнім часом з'являється все більше доказів того, що у пацієнтів з патерном імовірної ЗІП і патерном ЗІП на КТВРЗ характеристики та клінічний перебіг хвороби є подібними (19-21), 2) вірогідність гістологічного підтвердження ЗІП у пацієнтів з патерном імовірної ЗІП коливається від 80% до 85% (19, 22, 23), а також 3) у відповідному клінічному контексті у пацієнтів з патерном імовірної ЗІП або патерном ЗІП гістопатологічне підтвердження патерну ЗІП для встановлення діагнозу ІЛФ неопітніве (2, 24, 25).

Незважаючи на ці причини, комітет з розробки настанов вирішив зберегти диференціацію між двома патернами з кількох причин: 1) дослідження, що описують кореляцію ймовірної ЗІП із гістопатологічною ЗІП, були проведені в умовах просунутого досвіду і доступу до належного обладнання, а кореляція в альтернативних умовах невідома, 2) існують докази того, що пацієнти з ймовірною ЗІП можуть мати кращу виживаність (19, 26), 3) прогностична цінність патерну ймовірної ЗІП на КТ для гістологічної ЗІП дещо нижча, ніж для патерну ЗІП на КТ, що свідчить про те, що патерн ймовірної ЗІП на КТ

може вказувати на більше накладання інших фіброзних захворювань легень, такими як фіброзна ПГ, а також 4) існують докази того, що прогностична цінність патерну ймовірної ЗІП для гістологічної ЗІП нижча в осіб із відносно легким фіброзом і в молодших осіб (27). Хоча патерн ЗІП та патерн ймовірної ЗІП залишаються відокремленими (рис. 9), діагностичні підходи для цих нозологічних одиниць подібні (рис. 10), а гістологічне підтвердження зазвичай непотрібне, якщо немає клінічного занепокоєння щодо альтернативного діагнозу (25).

**Гістопатологічні ознаки ЗІП**  
Гістопатологічні критерії, що характеризують ЗІП та ймовірну ЗІП було переглянуто і підтверджено.

Діагноз ЗІП, встановлений за допомогою біопсії, ґрунтується на поєднанні таких ознак: 1) вогнищевий щільний фіброз з порушенням архітекtonики (тобто утворення деструктивних рубців та/або стільниковість), 2) схильність до субплевральної та парасептальної паренхіми легень, 3) вогнища фіброblastів, а також 4) відсутність ознак, які дозволяють припустити альтернативний діагноз (2). Коли присутні всі ці ознаки, можна з упевненістю установити патерн ЗІП. «Ймовірна ЗІП» ґрунтується на результатах біопсії, яка виявляє деякі з цих ознак, за відсутності характеристик, що дозволяють припустити альтернативний діагноз.

**Таблиця 1.** Резюме методів

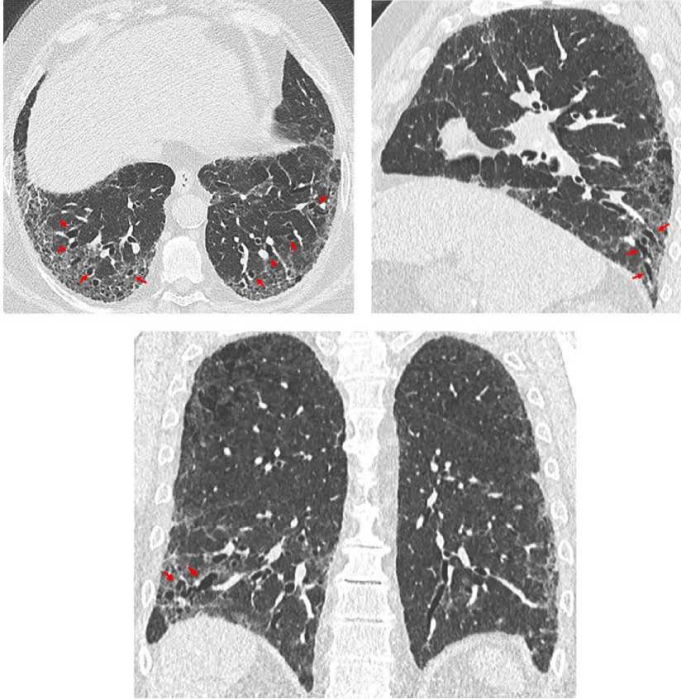
Методи	Використано
Розкриття конфлікту інтересів, перевірка відповідності вимогам та стратегії вирішення проблем	T
Залучення різних фахівців до комітету з розробки настанов	T
Участь представників пацієнтів у комітеті з розробки настанов	T
Попередньо визначена стратегія пошуку літератури	T
Пошук відповідних досліджень у численних базах даних	T
Назви і анотації, які пройшли подвійний скринінг	T
Попередньо визначені критерії відбору досліджень	T
Проведення відбору досліджень та вилучення даних двічі	T
Узагальнення досліджень за допомогою мета-аналізу (за можливості)	T
Використання підходу GRADE для формулювання рекомендацій	T
Використання підходу GRADE для оцінки сили доказовості та рівня рекомендацій	T
Період публічних коментарів	N
Періодична переоцінка з метою оновлення	T
<i>Скорочення:</i> GRADE — Розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій,	
N — ні, T — так.	

**Таблиця 2.** Вплив рекомендацій настанови

	<b>Настійна рекомендація</b> («Ми рекомендуємо...»)	<b>Умовна рекомендація</b> («Ми пропонуємо...»)
<b>Від робочої групи GRADE</b>		
Для пацієнтів	Переважає більшість людей у цій ситуації хотіла б дотримуватися рекомендованого плану заходів, і лише незначна меншість — ні.	Більшість людей у цій ситуації хотіли б дотримуватися запропонованого плану заходів, але значна меншість — ні.
Для лікарів	Переважає більшість людей має отримати рекомендований план заходів. Дотримання цієї рекомендації згідно з настановою може використовуватися як критерій якості або показник ефективності. Допомога в прийнятті офіційних рішень навряд чи знадобиться, щоб допомогти людям прийняти	Різним пацієнтам підходять різні варіанти, і ви повинні допомогти кожному пацієнту прийняти рішення щодо лікування, яке відповідає його цінностям і уподобанням. Допомога в прийнятті рішень може бути корисною, щоб допомогти людям прийняти рішення відповідно до їхніх цінностей і вподобань. Лікарі мають розуміти, щоб їм знадобиться проводити більше часу з

## Додаток 1

	рішення, які відповідають їхнім цінностям і уподобанням.	пацієнтами, працюючи над прийняттям рішення.
Для законодавців	Рекомендацію можна прийняти як політику в більшості ситуацій, у тому числі для використання як показників ефективності.	Законодавчий процес вимагатиме серйозних дебатів і залучення багатьох зацікавлених сторін. В різних регіонах політики також, швидше за все, відрізнятимуться. Показники ефективності мають бути зосереджені на тому факті, щоб відбулося належне обговорення варіантів ведення пацієнтів.
Додаткова концептуалізація з експертного обговорення Настанов «Ідіопатичний легеневий фіброз (оновлена інформація) і прогресуючий легеневий фіброз у дорослих» ATS/ ERS/JRS/ALAT		
	Це правильний план заходів для >95% пацієнтів.	Це правильний план заходів для >50% пацієнтів.
	«Просто зробіть це»	«Уповільніться, подумайте про це, обговоріть це з пацієнтом».
	Ви б хотіли сказати колезі, який/яка не дотримувася(-лась) рекомендації, що він/вона вчинив(-ла) неправильно.	Ви б не хотіли сказати колезі, який/яка не дотримувася(-лась) рекомендації, що він/вона вчинив(-ла) неправильно; це «стиль» чи «баланс».
	Рекомендований план заходів може бути відповідним показником ефективності.	Рекомендований план заходів не є відповідним показником ефективності.
Скорочення: ALAT — Латиноамериканська торакальна асоціація. ATS — Американське торакальне товариство, ERS — Європейське респіраторне товариство, GRADE — Розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій, JRS — Японське респіраторне товариство. За матеріалами джерела 7.		



**Рис. 1.** Тракційні бронхоектази/бронхіолоектази. Аксиальні, сагітальні та коронарні знімки КТ: ретикулярна патологія з тракційними бронхоектазами із субплевральним переважанням у нижніх відділах легень (стрілки). Тракційні бронхоектази/бронхіолоектази являють собою нерегулярне розширення бронхів та/або бронхіол, спричинене навколишнім ретракційним фіброзом, тому спотворені дихальні шляхи ідентифікуються на тлі ретикуляції та/або ослаблення за типом «матового скла». На суміжних зрізах комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю розширені бронхи або бронхіоли можна відстежити у напрямку до більш центральних бронхів. Патерн у цього пацієнта вказує на ймовірну звичайну інтерстиціальну пневмонію.

Комітет дійшов висновку, що зростаюче використання ТБКЛ заслуговує на коментарі. Застосування гістопатологічних критеріїв ЗІП до зразків ТБКЛ є більш складним, оскільки 1) субплевральне переважання патологічних змін може бути важко оцінити, а 2) потенційна помилка відбору проб зумовлює менш впевнене виключення ознак, які можуть свідчити про альтернативний діагноз. Порівняно з хірургічною біопсією легень (ХБЛ) ТБКЛ з більшою вірогідністю вказе на патерн імовірної ЗІП, ніж на патерн очевидної ЗІП, враховуючи обмеженість відбору проб субплевральної паренхіми легень у більшості випадків (28). Тим не менш,

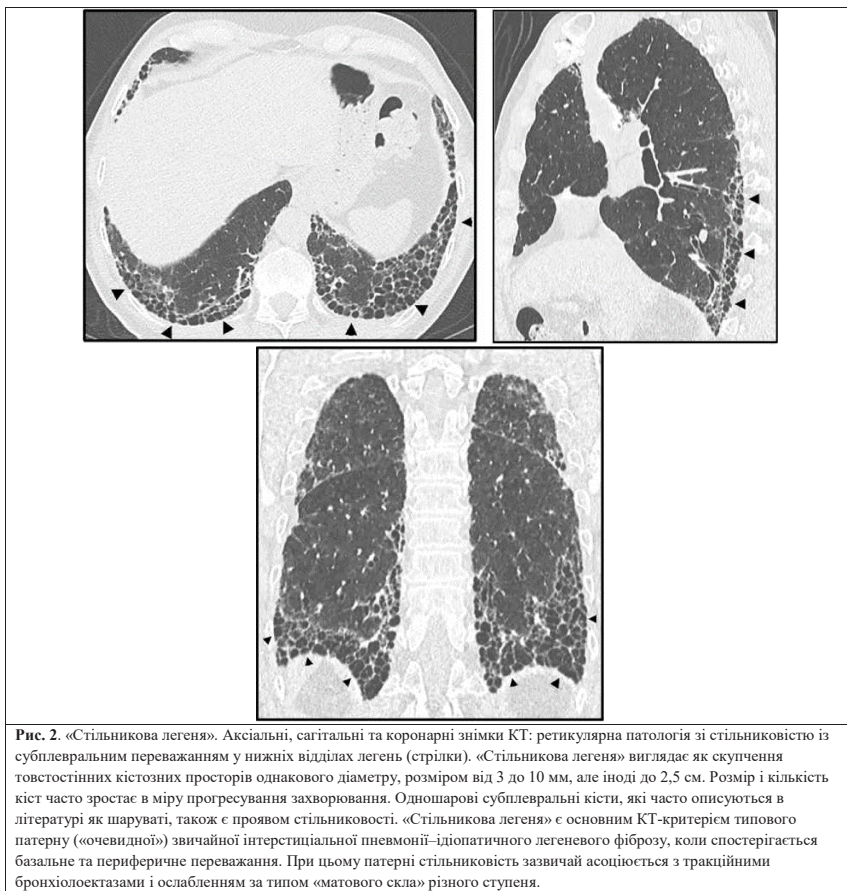
поєднання вогнищового фіброзу, вогнищ фібробластів і відсутності ознак, які б вказували на альтернативний діагноз, зазвичай достатньо для встановлення патерну ймовірної ЗІП на ТБКЛ (29). Поєднання ЗІП та патерну ймовірної ЗІП у контексті багатопрофільного обговорення (БПО) зумовлює порівнянні показники діагностичної згоди щодо ХБЛ та ТБКЛ у пацієнтів з ІЛФ (28).

#### **Доказові рекомендації з діагностики ІЛФ**

**Ми пропонуємо розглядати ТБКЛ як прийнятну альтернативу ХБЛ для встановлення патогістологічного діагнозу в пацієнтів з ІЗЛ**

*невизначеного типу в медичних центрах з досвідом виконання та інтерпретації ТБКЛ (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).*

**Довідкова інформація.** У настановах з діагностики ІЛФ від 2018 р. розглянули можливість ТБКЛ у пацієнтів з ІЗЛ невизначеного типу, однак не було досягнуто достатньої згоди, щоб зробити консенсусну рекомендацію за чи проти ТБКЛ (2). 3 моменту випуску попередньої постанови були опубліковані додаткові дослідження, тому комітет з розробки настанов вирішив переглянути докази, що стосуються ТБКЛ.



**Рис. 2.** «Стільникова легеня». Аксиальні, сагітальні та коронарні знімки КТ: ретикулярна патологія зі стільниковістю із субплевральним переважанням у нижніх відділах легень (стрілки). «Стільникова легеня» виглядає як скупчення товстостінних кістозних просторів однакового діаметру, розміром від 3 до 10 мм, але іноді до 2,5 см. Розмір і кількість кіст часто зростає в міру прогресування захворювання. Одношарові субплевральні кісти, які часто описуються в літературі як шаруваті, також є проявом стільниковості. «Стільникова легеня» є основним КТ-критерієм типового патерну («очевидної») звичайної інтерстиціальної пневмонії–ідіопатичного легеневого фіброзу, коли спостерігається базальне та периферичне переважання. При цьому патерні стільниковість зазвичай асоціюється з тракційними бронхіолоектазами і ослабленням за типом «матового скла» різного ступеня.

І навпаки, повторну оцінку рекомендацію щодо ХБЛ, що міститься у настановах з діагностики ІЛФ від 2018 р., не було виконано (2). Комітет дійшов висновку, що на даний момент недостатньо нових доказів, які б вимагали перегляду рекомендації щодо ХБЛ. Крім того, незабаром цим питанням буде займатися окрема робоча група ERS.

**Резюме доказів.** Комітет запитав: «Чи повинні пацієнти з нещодавно виявленим ІЛФ невизначеного типу, щодо яких є клінічна підозра на наявність ІЛФ, пройти ТБКЛ для отримання зразків з метою встановлення гістопатологічного діагнозу?» Систематичний огляд

який ґрунтується на рекомендаціях комітету, публікується окремо (30), а ми підсумовуємо основні висновки. Діагностична потужність була визначена як критичний результат. Решту результатів було оцінено як важливі, включно із діагностичною згодою і різними ускладненнями.

Систематичний огляд виявив 40 досліджень, які оцінювали ТБКЛ у пацієнтів з ІЗЛ невизначеного типу (28, 31-69). Розмір досліджень варіювався від 12 до 699 пацієнтів, при цьому в кожному використовувалася криозонд (1,9 або 2,4 мм) з флюороскопічним контролем. П'ять досліджень мали проспективний дизайн

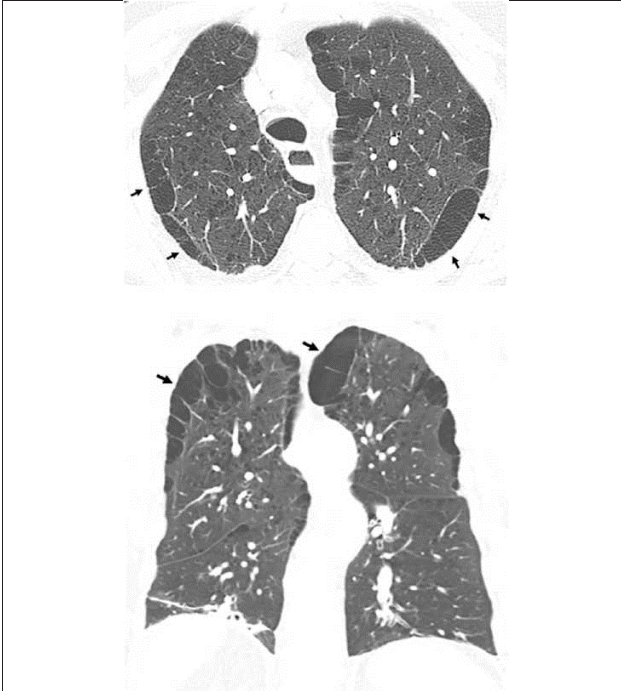
(28, 32, 48, 60, 69), найчастіше використовувалася глибока седация, найчастіше використовувалася жорстка бронхоскопія, а кількість і локалізація зразків значною мірою відрізнялися в різних дослідженнях.

Що стосується вибору діагностичної потужності, а не чутливості та специфічності як критичного результату, діагностична потужність є відповідним результатом, якщо втручання являє собою еталонний стандарт, а чутливість і специфічність є відповідним результатом, якщо втручання порівнюють з еталонним стандартом. У цьому випадку патогістологічну діагностику було

заздалегідь обрано як еталонний стандарт, що робить діагностичну потужність відповідним результатом.

**ДІАГНОСТИЧНА ПОТУЖНІСТЬ.**  
Діагностичну потужність визначали як кількість процедур, які призвели до встановлення гістопатологічного

85% (28, 33, 38, 44, 45, 51, 55, 63, 66, 69), а якщо кількість порівнює < 3 зразків, діагностична потужність становить 77%.



**Рис. 3.** Парасептальна емфізема. Аксіальні та коронарні зрізи КТ: відносно великі субплевральні кісти парасептальної емфіземи (стрілки), переважно у верхніх часточках. Також спостерігається центрілобулярна емфізема. Субплевральні кісти парасептальної емфіземи зазвичай мають один шар і є більшими, ніж стільникові кісти (зазвичай >1 см); вони не асоціюються з іншими особливостями фіброзу, такими як ретикулярна патологія або тракційні бронхоектази.

**ДІАГНОСТИЧНА УЗГОДЖЕНІСТЬ.**  
У двох дослідженнях повідомлялося про згоду між діагностичною інтерпретацією зразків ТБКЛ і зразків ХБЛ (28, 60). У більшому дослідженні було відзначено згоду на рівні 70,8%, яка зростає до 76,9% після БПО (28). Аналіз post hoc показав, що узгодженість між ТБКЛ з ХБЛ зростає, якщо відібрати більшу кількість зразків (29). І навпаки, у меншому дослідженні повідомлялося про діагностичну згоду на рівні лише 38% (60).

Клінічні, рентгенологічні та гістопатологічні критерії, застосовані під час БПО, не були обрані в якості еталонного стандарту, оскільки це, ймовірно, призвело б до оманивої переоцінки чутливості та специфічності через «похибку змішування».

Похибка змішування виникає, коли результати тесту є компонентом еталонного стандарту; у цьому випадку результат гістопатології, отриманий за допомогою ТБКЛ, є ключовим компонентом діагностичних критеріїв, які розглядаються під час БПО.

діагнозу, поділену на загальну кількість виконаних процедур. Діагностична потужність ТБКЛ у лікуванні ІЗЛ невизначеного типу становила 79% (28, 31-38, 40, 41, 44-47, 50-52, 54, 55, 57, 58, 60-63, 65, 66, 68). Не було відзначено відмінностей у діагностичній потужності між підгрупами, пов'язаних з датою публікації, розміром дослідження або розміром криозонда. Виявилось, що лише кількість зразків впливає на діагностичну потужність, при цьому, якщо отримують 3 чи більше зразків, діагностична потужністю становить

**УСКЛАДНЕННЯ.**

Ускладнення ТБКЛ включали пневмоторакс у 9% (28, 31, 33-35, 37, 39-43, 46, 48-50, 53-55, 60, 63, 68, 69) та будь-який тип кровотечі в 30% (28, 31, 33, 36, 39, 47, 50, 51, 55, 67-69). Сильна кровотеча, процедурна смертність, загострення, респіраторні інфекції та постійний витік повітря спостерігалися рідко.

**ЯКІСТЬ ДОКАЗІВ.**

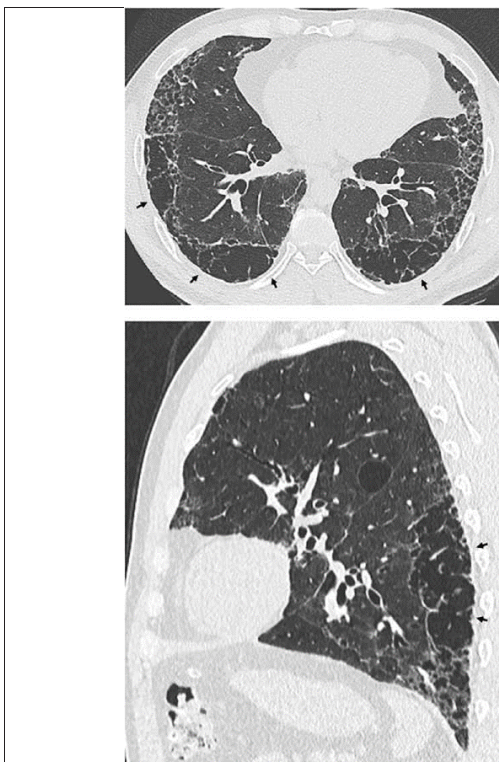
Якість доказів була дуже низькою для всіх результатів, що означає, що комітет повинен мати дуже низьку довіру до оцінованих ефектів, отже, ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Основною причиною дуже низької оцінки якості було те, що більшість досліджень являли собою неконтрольовані серії випадків, і багато з них були обмежені тим, що не включали послідовних пацієнтів (потенційна похибка відбору).

**Висновки комітету з розробки настанов.** Початкове питання та систематичний огляд передбачали порівняння ТБКЛ і відсутності ТБКЛ (тобто ТБКЛ, за якою слідує ХБЛ, за необхідності, порівняно з безпосереднім переходом до ХБЛ). Однак комітет дійшов висновку, що порівняння застаріло, оскільки спостереження, опубліковані під час розробки настанови, свідчать про те, що пацієнти, які мають недіагностичні результати ТБКЛ, ймовірно, також матимуть недіагностичні результати ХБЛ. Це мало вплив на клінічно значуще порівняння ТБКЛ та ХБЛ. Тому комітет порівняв розрахункову 80%-ну діагностичну потужність ТБКЛ (згідно з поточним систематичним оглядом) з розрахунковою 90%-ною діагностичною потужністю ХБЛ (згідно з раніше опублікованим систематичним оглядом) (2), а також дійшов висновку, що методи відбору проб забезпечують подібну діагностичну впевненість у контексті

БПО (2). Експерти також порівняли ризик пневмотораксу і сильної кровотечі, який становив 9% і рідкісний ризик відповідно для ТБКЛ та 6% і рідкісний ризик відповідно для ХБЛ (2).

ризиків та максимізації діагностичної потужності, що детально описано в інших документах (70).

Комітет підкреслив важливість наявності необхідного устаткування, а



**Рис. 4.** Розширення повітряного простору з фіброзом, яке також називають пов'язаним курінням інтерстиціальним фіброзом, у курця. Аксіальні та сагітальні знімки: скучні асиметричні кісти, які більші та неправильніші за типові стільникові кісти, відсутність тракційних бронхоектазів або інших ознак фіброзу (стрілки). Також спостерігається емфізема. Розширення повітряного простору з фіброзом вважається не окремою формою ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії, а результатом присутності більшого об'єму фіброзу, ніж описується в класичному визначенні емфіземи.

Комітет дав позитивну оцінку порівняння, враховуючи, що ТБКЛ є менш інвазивним і менш дорогим методом, ніж ХБЛ. Тому комітет дійшов висновку, що ТБКЛ можна вважати прийнятною альтернативою ХБЛ у досвідчених центрах, які стандартизували свої протоколи, щоб включити етапи для мінімізації

також досвіду особи, яка виконує ТБКЛ, та особи, яка інтерпретує зразки, для успіху ТБКЛ (як і ХБЛ) і дійшов висновку, що враховуючи різні можливості різних закладів, рекомендація скоріше має бути умовною, ніж настійною.

Комітет також підкреслив, що ТБКЛ може підійти не всім пацієнтам.

При оцінці придатності ТБКЛ чи ХБЛ для конкретного пацієнта слід враховувати подібні фізіологічні критерії. Також порушення функції легень (наприклад, прогнозована ФЖЕЛ <50%, дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю (DLCO) <35%), помірна чи тяжка легенева гіпертензія (розрахунковий систолічний легеневий артеріальний тиск >40 мм рт. ст.), ризик кровотечі, який не піддається корекції, та/або значна гіпоксемія (PaO<sub>2</sub> <55–60 мм рт.ст.) асоціюються з вищим ризиком несприятливих результатів і вважаються відносними протипоказаннями (32, 71, 72).

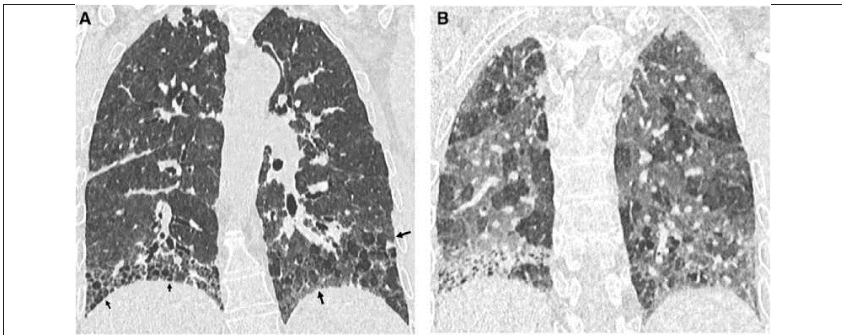
Останнім часом з'являється все більше даних щодо безпеки і діагностичної потужності ТБКЛ в осіб, у яких ХБЛ не проводили б через значне порушення функції легень або супутні захворювання. Хоча між дослідженнями існують розбіжності, наявні дані свідчать про те, що ТБКЛ може бути доцільним вибором у деяких пацієнтів, які піддаються вищому ризику серйозних ускладнень, особливо при проведенні у більших центрах. В

одному дослідженні за участю 96 учасників з двох центрів повідомлялося про відсутність різниці у частоті несприятливих результатів або тривалості госпіталізації у пацієнтів, які піддаються високому ризику (індекс маси тіла >35 кг/м<sup>2</sup>, вік >75 років, ФЖЕЛ <50%, DLCO <30%, систолічний легеневий артеріальний тиск >40 мм рт.ст. або серйозне захворювання серця) порівняно з пацієнтами групи низького ризику (73). В іншому дослідженні за участю 699 пацієнтів, які пройшли ТБКЛ, було встановлено, що як патологічна, так і остаточна багатопрофільна діагностична потужність була нижчою у пацієнтів зі значним порушенням функції легень (ФЖЕЛ <50% та/або DLCO <35%). Однак не було відзначено істотних відмінностей щодо ускладнень (59). Нарешті, в іншому дослідженні було встановлено, що модифікований показник Ради з медичних досліджень  $\geq 2$ , ФЖЕЛ  $\leq 50\%$  та індекс коморбідності Чарлсона  $\geq 2$  були предикторами частоти ранньої та загальної повторної госпіталізації

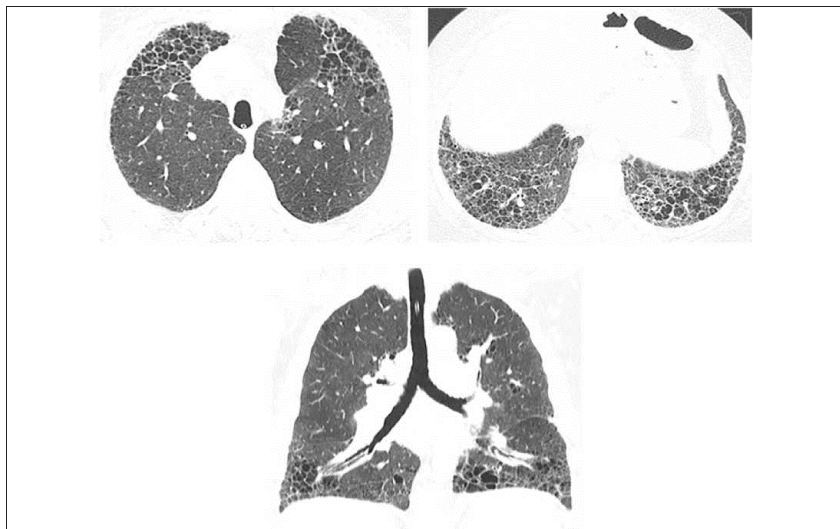
протягом наступних 90 днів. Загальна смертність у цьому дослідженні через 90 днів становила 0,78% (32).

**Голосування комітету з розробки настанов.** Голосування комітету відбувалося у такий спосіб: настійна рекомендація вважати ТБКЛ доцільною альтернативою – 8 із 33 (24%); умовна рекомендація вважати ТБКЛ доцільною альтернативою – 23 із 33 (70%); умовна рекомендація не вважати ТБКЛ доцільною альтернативою – 2 із 33 (6%) та настійна рекомендація не вважати ТБКЛ доцільною альтернативою – 0 із 33 (0%). Один учасник утримався від голосування через недостатню кваліфікацію.

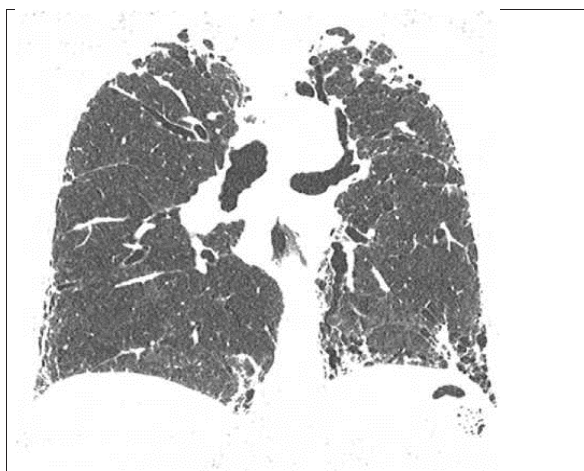
**Необхідність подальших досліджень.** Було відзначено непослідовність даних у різних дослідженнях, коли деякі групи повідомляли про значно вищу діагностичну потужність, ніж інші. Це свідчить про постійну потребу в процедурній стандартизації з подальшим вимірюванням результатів, коригуванням і переоцінкою.



**Рис. 5.** Спектр КТ-проявів патерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП), спричиненої пневмонітом гіперчутливості (ПГ). (А) Коронарний зріз КТ, отриманий при глибокому вдиху, де спостерігаються стільникові з тракційними бронхіолоектазами у периферичній частині правої нижньої частки (короткі стрілки) та численні гіперпрозорі часточки в лівій нижній частці (довгі стрілки). (В) Лобулярну повітряну пастку було підтверджено на КТ при видиху. Можливість ПГ-ЗІП слід розглянути, коли фіброз і стільникові кісти переважають у верхніх або середніх відділах легень і коли спостерігається мозаїчне послаблення або «легеня сирирарів» або коли фіброз виглядає дифузним в аксіальній площині.



**Рис. 6.** Патерн звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП), спричиненої захворюванням сполучної тканини (ЗСТ-ЗІП) у пацієнта з накладанням дерматоміозиту/склеродермії. Аксиальні та коронарні знімки показують різко обмежений фіброз з очевидною стільниковістю у нижніх частках і в передніх верхніх частках. Можливість ЗСТ-ЗІП слід розглядати, коли стільникові кісти поширюються, займаючи >70% фіброзної частини легені (очевидна стільниковість); коли фіброзна патологія різко обмежена на коронарних знімках відносно нормальних верхніх відділів легень (прямолінійність) і коли спостерігається відносно збільшення фіброзу в передніх верхніх частках (залучення передньої верхньої частки).



**Рис. 7.** Комбінований плевропаренхіматозний фіброеластоз і звичайна інтерстиціальна пневмонія. Коронарні знімки КТ: щільний субплевральний фіброз на верхівках легень із тракційними бронхоектазами та втратою об'єму верхньої частки. Субплевральна ретикулярна патологія та стільниковість в обох нижніх частках.

*Ми не робимо рекомендації за чи проти додавання тестування з використанням геномного класифікатора з метою діагностики ЗІП у пацієнтів з ІЗЛ невизначеного типу, які проходять трансbronхіальну щипцеву біопсію, через недостатню згоду між членами комітету.*

**Довідкова інформація.**

Геномний класифікатор був розроблений на основі алгоритмів машинного навчання та РНК-секвенування повного транскриптома на зразках легеневої тканини, отриманих за допомогою ХБЛ. Зовсім недавно він був впроваджений і валідований для легеневої тканини, отриманої за допомогою трансbronхіальної щипцевої біопсії (74, 75). Доцільність тестування з використанням геномного класифікатора у

пацієнтів з ІЗЛ невідомого типу ніколи не розглядалася в контексті клінічної практичної настанови.

**Резюме доказів.** Комітет запитав: «Чи слід проводити тестування з використанням геномного класифікатора з метою діагностики ЗІП у пацієнтів з ІЗЛ невизначеного типу, які проходять трансбронхіальну шпигцеву біопсію?» Систематичний огляд, який ґрунтується на рекомендаціях комітету, публікується окремо (76), а ми підсумовуємо основні висновки. Характеристики діагностичних тестів були визначені як критичний результат, тоді як діагностична узгодженість, діагностична впевненість та несприятливі наслідки неправильної класифікації були оцінені як важливі результати.

Систематичний огляд визначив чотири відповідних дослідження, які загалом включали 195 пацієнтів з ІЗЛ невідомого типу (75, 77-79). Усі дослідження являли собою дослідження точності. Два дослідження також вимірювали узгодженість в категоризації ЗІП і не-ЗІП, коли геномний класифікатор використовувався або не використовувався, а також діагностичну впевненість до і після використання геномного класифікатора (75, 77).

#### ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІАГНОСТИЧНИХ ТЕСТІВ.

У всіх чотирьох дослідженнях повідомлялося про характеристики діагностичних тестів тестування з використанням геномного класифікатора й усі вони були включені в мета-аналіз (75, 77-79). Окремі дослідження повідомляли про чутливість у діапазоні від 59% до 80% та специфічність у діапазоні від 78% до 100% з використанням гістопатологічної діагностики зразків, отриманих за допомогою ХБЛ, ТБКЛ або БПО, як еталонного стандарту. При агрегуванні за допомогою мета-аналізу було виявлено, що у пацієнтів з ІЗЛ невідомого типу тестування з використанням геномного класифікатора ідентифікує патерн ЗІП з чутливістю та специфічністю 68% та 92% відповідно.

#### ДІАГНОСТИЧНА УЗГОДЖЕНІСТЬ ТА ВПЕВНЕНІСТЬ.

У двох дослідженнях повідомлялося про діагностичну узгодженість та впевненість (75, 77). Багатопрофільні групи оцінювали анонімну клінічну інформацію, рентгенологічні результати і результати молекулярного класифікатора чи гістопатології, щоб класифікувати пацієнтів як тих хто мав чи не мав патерну ЗІП. Потім у дослідження вимірювали узгодженість класифікацій, отриманих за допомогою тестування з використанням геномного класифікатора та без нього, а також діагностичну впевненість до та після використання даних геномного класифікатора. В одному дослідженні повідомлялося про узгодженість на рівні 86% між категоріальними діагнозами ІЛФ чи не-ІЛФ, зробленими за допомогою результатів молекулярного класифікатора або гістопатології, зі збільшенням діагностичної впевненості після включення даних геномного класифікатора (75). В іншому дослідженні було відзначено узгодженість на рівні 88% між категоріальними клінічними діагнозами ІЛФ чи не-ІЛФ, поставленими за допомогою БПО з результатами геномного класифікатора та без них, зі збільшенням діагностичної впевненості, коли враховувалися результати геномного класифікатора (77).

#### ЯКІСТЬ ДОКАЗІВ.

Якість доказів, яку визначали за критичними результатами, була низькою. Деякі добре проведені дослідження точності було переведено до нижчої категорії через невизначеність (широкі довірчі інтервали та невелика кількість пацієнтів), виробник діагностичного тесту профінансував три дослідження, і кілька осіб, які розробили діагностичний тест, також проводили дослідження (тобто, похибка підтвердження).

**Висновки комітету з розробки настанов.** Комітет з розробки настанов не зробив рекомендації за

чи проти тестування з використанням геномного класифікатора через недостатню згоду між членами комітету. Серед членів комітету були присутні представники двох шкіл. Ті, хто виступав за тестування з використанням геномного класифікатора, вважали, що висока специфічність забезпечує важливу діагностичну інформацію, яку можна використовувати під час БПО, отже, може зменшити потребу у додатковому відборі зразків для гістопатологічної діагностики. Ті, хто виступав проти тестування з використанням геномного класифікатора, вважали, що рекомендація на користь тестування була передчасною, оскільки 1) існує потреба в збільшенні чутливості (оскільки наразі негативний результат не виключає остаточно ЗІП), 2) слід краще розуміти наслідки хибнонегативних результатів, 3) необхідне проведення додаткових досліджень для отримання більш точних оцінок чутливості та специфічності, 4) наявні дані неповністю стосуються додаткової діагностичної цінності тестування з використанням геномного класифікатора за межами вже отриманих клінічних та рентгенологічних даних, зокрема, враховуючи можливість існування патерну ЗІП при різноманітних ІЗЛ, 5) результати не містять детальних відомостей, які забезпечує гістопатологія, і корисні лише в контексті БПО, 6) важливість ідентифікації ЗІП менш зрозуміла в контексті розширення антифіброзних показань, а також 7) таке тестування поки не є широко доступним. Багато хто також вважав, що результати трансбронхіальної шпигцевої біопсії необхідно розглядати одночасно з результатами тестування з використанням геномного класифікатора, оскільки трансбронхіальна шпигцева біопсія може викликати ускладнення (про ускладнення трансбронхіальної біопсії легень повідомлялося в попередній постанові [2]), іншими словами, ці питання нероздільні. Було досягнуто консенсус щодо того,

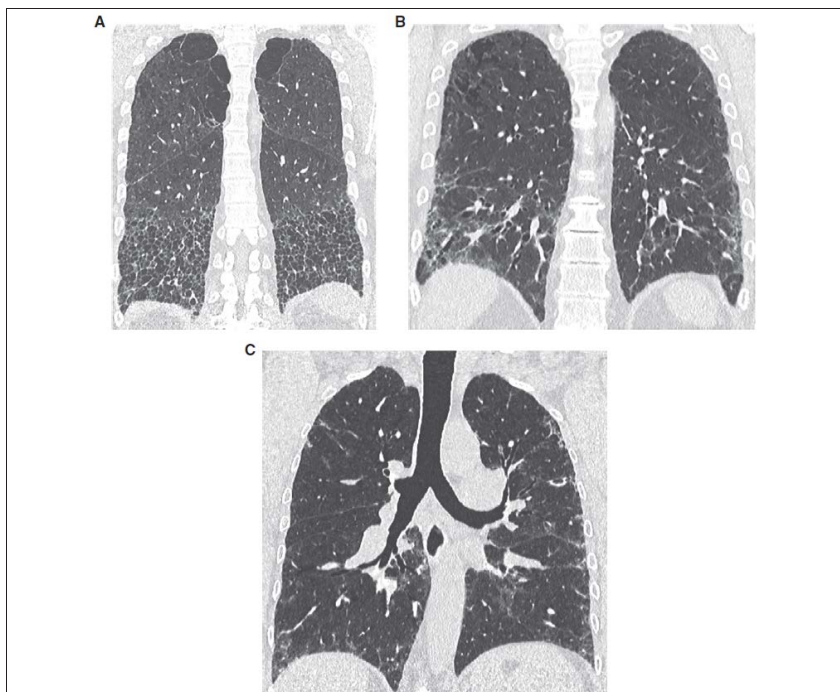
що значення тестування з використанням геномного класифікатора слід переглянути після публікації додаткових досліджень.

**Голосування комітету з розробки настанов.** Голосування комітету відбувалося у такий спосіб: настійна рекомендація за тестування з використанням геномного класифікатора – 2 з 34 (6%), умовна рекомендація за тестування з використанням геномного класифікатора – 12 з 34 (35%), умовна рекомендація проти тестування з

використанням геномного класифікатора – 16 з 34 (47%) та настійна рекомендація проти тестування з використанням геномного класифікатора – 3 з 34 (12%). Один учасник утримався від голосування через недостатню кваліфікацію.

**Необхідність подальших досліджень.** Доказова база відрізнялася невизначеністю (широки довірчі інтервали) через малий розмір досліджень. Для отримання більш точних оцінок чутливості та

специфічності необхідне проведення додаткових досліджень. Також потрібні дослідження для покращення чутливості методики, оцінки подальших наслідків отримання хибнонегативних результатів (тобто неправильної класифікації пацієнта з патерном ЗІП як такого, що не має патерну ЗІП) і визначення здатності тестування з використанням геномного класифікатора розрізняти ЗІП, пов'язані із ІЛФ, та ЗІП, пов'язані з іншими типами ІЗЛ.



**Рис. 8.** Три з 4 патернів звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) на КТВРЗ: (А) Патерн ЗІП (асоціюється з парасептальною та центрілобулярною емфіземою у верхніх частках), (В) патерн імовірної ЗІП з фіброзними ознаками на периферії легень (і центрілобулярна емфізема у верхніх частках) та (С) патерн невизначеної ЗІП (перибронховаскулярні та субплевральні помутніння за типом «матового скла», змішані з легкою ретикуляцією, але без стільниковості чи тракційних бронхоектазів). Четверта категорія, альтернативний діагноз, значною мірою варіюється залежно від конкретного альтернативного діагнозу, і не спостерігається.

## Додаток 1

Патерн на КТВРЗ				
	Патерн ЗІП	Патерн імовірної ЗІП	Невизначена ЗІП	Результати КТ, що вказують на альтернативний діагноз
Рівень впевненості щодо гістології ЗІП	Впевненість (>90%)	Умовна висока впевненість (70-89%)	Умовна низька впевненість (51-69%)	Низька чи дуже низька впевненість (=50%)
Поширення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Переважає субплевральна і базальна локалізація</li> <li>• Розподіл часто неоднорідний (ділянки нормальної легені перемешуються ділянками фіброзу)</li> <li>• Періодичне дифузне поширення</li> <li>• Можлива асиметрія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Переважає субплевральна і базальна локалізація</li> <li>• Розподіл часто неоднорідний (ділянки нормальної легені перемешуються ділянками ретикуляції та тракційними бронхоектазами/бронхіолоектазами)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дифузне поширення без субплеврального переважання</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Переважає перибронховаскулярна локалізація із субплевральним збереженням структури (розглянути НСІП)</li> <li>• Перилимфатичне поширення (розглянути саркоїдоз)</li> <li>• Верхній або середній відділ легені (розглянути фіброзний ПГ, ЗСТ-ІЗЛ та саркоїдоз)</li> <li>• Субплевральне збереження структури (розглянути НСІП або ІП, пов'язану з курінням)</li> </ul>
Ознаки на КТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стільниковість з тракційними бронхоектазами/бронхіолоектазами чи без них</li> <li>• Наявність нерівномірного потовщення міжчасткових перегородок</li> <li>• Зазвичай перекривається ретикулярним малюнком, легке ПМС</li> <li>• Можлива легенева осифікація</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ретикулярний малюнок з тракційними бронхоектазами/бронхіолоектазами</li> <li>• Імовірність легкого ПМС</li> <li>• Відсутність субплеврального збереження структури</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ознаки легеневого фіброзу на КТ, які не вказують на конкретну етіологію</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміни в легенях о Кісти (розглянути ЛАМ, ГКЛ, ЛІП та ДІП)</li> <li>• Мозаїчне послаблення або «легеня сироварів» (розглянути ПГ) о Переважання ПМС (розглянути ПГ, хворобу, пов'язану з курінням, медикаментозну токсичність та гостре загострення фіброзу)</li> </ul>

центрілобулярні мікровузлики (розглянути ПГ або хворобу, пов'язану з курінням)  
 о Вузлики (розглянути саркоїдоз)  
 о Консолідація (розглянути пневмонію, що організується, тощо)  
 • Зміни в середостінні  
 о Плевральні бляшки (розглянути азбестоз)  
 о Розширений стравохід (розглянути ЗСТ)

Скорочення: КТ — комп'ютерна томографія, ЗСТ — захворювання сполучної тканини, ДІП — десквамативна інтерстиціальна пневмонія, ПМС — помутніння за типом «матового скла», ПГ — пневмоніт гіперчутливості, КТВРЗ — комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю, ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень, ІП — інтерстиціальна пневмонія, ЛАМ — лімфангіолейоміоматоз, ЛІП — лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія, НСПП — неспецифічна інтерстиціальна пневмонія. ГЛЛ — гістіоцитоз з клітин Лангерганса, ЗІП — звичайна інтерстиціальна пневмонія. Попередній термін «патерн ранньої ЗІП» вилучено, щоб уникнути плутанини з «інтерстиціальними легеневиими патологіями», описаними в тексті. Термін «невизначена ЗІП» залишили для ситуацій, у яких ознаки на КТВРЗ не відповідають критеріям ЗІП або ймовірної ЗІП і прямо не свідчать про альтернативний діагноз. По матеріалам джерела 2.

Підозра на ІЛФ*		Гістопатологічний патерн <sup>†</sup>			
		ЗІП	Ймовірна ЗІП	Невизначена ЗІП або біопсія не проводилася	Альтернативний діагноз
Патерн на КТВРЗ	ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ	Не-ІЛФ dx
	Ймовірна ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ (можливий) <sup>‡</sup>	Не-ІЛФ dx
	Невизначена	ІЛФ	ІЛФ (можливий) <sup>‡</sup>	Невизначена <sup>§</sup>	Не-ІЛФ dx
	Альтернативний діагноз	ІЛФ (можливий) <sup>‡</sup>	Невизначена <sup>§</sup>	Не-ІЛФ dx	Не-ІЛФ dx

**Рис. 9.** Діагностика ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) на основі комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (КТВРЗ) та картини на біопсії була встановлена шляхом консенсусу в процесі обговорення. \*«Клінічно підозрюваний ІЛФ» визначається як нез'ясовані патерни двостороннього легеневого фіброзу на рентгенографії органів грудної клітки або комп'ютерній томографії органів грудної клітки, хрипи в нижніх відділах легень на вдиху та вік >6 років. Люди середнього віку (>40 і <60 років) рідко мають схожі клінічні ознаки, особливо пацієнти з ознаками сімейного легеневого фіброзу. †Діагностична впевненість може бути знижена, якщо гістопатологічна оцінка базується на трансbronхіальній криюбіопсії легень, враховуючи менший розмір біопсії та більший потенціал помилки відбору пр порівняно з хірургічною біопсією легень. ‡ІЛФ є ймовірним діагнозом, якщо наявні будь-які з таких ознак: 1) помірні тяжкі тракційні бронхоектази та/або бронхіолоектази (визначаються як легкі тракційні бронхоектази та/або

бронхіолоектази чотирьох або більше часток, включно з язичком як часткою, або помірні чи тяжкі трахейні бронхоектази у двох чи більше частках) у чоловіка віком >50 років або у жінки віком >60 років, 2) значуща (>30%-на) ретикуляція на КТВРЗ і вік >70 років, 3) підвищення кількості нейтрофілів та/або відсутність лімфоцитозу в рідині БАЛ та 4) багаторічне обговорення призводить до встановлення певного діагнозу ІЛФ. <sup>8</sup>Невизначений ІЛФ 1) без належної біопсії залишається невизначеним та 2) з належною біопсією може бути перекласифікований до більш конкретного діагнозу після багаторічного обговорення та/або додаткової консультації. За матеріалами джерела 2. dx = діагноз, ЗП = звичайна інтерстиціальна пневмонія.

#### Діагностичний підхід

Комітет оновив ключові рисунки Настанови з діагностики ІЛФ від 2018 р. (2). Основна зміна в діагностичному алгоритмі полягає в тому, що стратегія ведення пацієнтів з патерном імовірної ЗП на КТВРЗ тепер співпадає зі стратегією для пацієнтів з ЗП, а це означає зменшення імовірності взяття зразка легени після початкового БПО (рис. 10). Ключова зміна рисунка, який описує поєднання патерну на КТВРЗ та гістологічної картини, полягає в тому, що патерн на КТВРЗ, який свідчить про альтернативний діагноз у поєднанні з гістопатологічною картиною ймовірної ЗП, тепер вважається патерном невизначеної ІЛФ, а не ІЛФ (рис. 9). Обґрунтуванням є спостереження комітету щодо того, що пацієнти з такою комбінацією результатів можуть мати неоднорідні патерни характеристик та результатів захворювання, у тому числі іноді подібні до тих у пацієнтів з ІЛФ, тому позначення цього патерну як «невизначеного» здається кращим перед більш обмежувальними вказівками, наданими в попередній настанові (2).

#### Доказові рекомендації з лікування ІЛФ

**Ми пропонуємо не лікувати пацієнтів з ІЛФ антацидними препаратами з метою покращення респіраторних результатів**

*(умовна рекомендація, докази дуже низької якості). Примітки: відповідно до настанов щодо GER антацидні препарати та інші втручання можуть бути доцільними для пацієнтів як з ІЛФ, так і з симптомами гастроєзофагеальної рефлюксною хвороби (GERX) з метою покращення наслідків, пов'язаних із гастроєзофагеальним рефлюксом (GER).*

#### Довідкова інформація.

Антацидні препарати були запропоновані в попередніх настановах для покращення респіраторних результатів у пацієнтів з ІЛФ (1, 3). Рекомендації базувалися на кількох спостереженнях. По-перше, до 90% пацієнтів з ІЛФ мають GER з патологічною кислотністю (80, 81). По-друге, серед пацієнтів з ІЛФ спостерігається висока поширеність хітальних гриж (82). По-третє, теоретично мікроаспірація може погіршити перебіг ІЛФ. По-четверте, ретроспективне когортне дослідження показало, що антацидна терапія призводить до збільшення виживаності у пацієнтів з ІЛФ (83). Нарешті, інше спостережене дослідження виявило помірне, але статистично значуще зниження рівня ФЖСЛ і меншу частоту гострих загострень (84). З моменту початкового формулювання цих рекомендацій було опубліковано нові дані, тому комітет з розробки

настанов переглянув це питання.

**Резюме доказів.** Комітет запитав: «Чи слід лікувати антацидними препаратами пацієнтів з ІЛФ і підтвердженим GER, з симптомами GERX чи без них, для покращення респіраторних результатів?» Систематичний огляд, який ґрунтується на рекомендаціях комітету, публікується окремо (85), а ми підсумовуємо основні висновки. П'ять результатів були визначені як критичні: прогресування захворювання, смертність, загострення, госпіталізація та функція легень. Два результати були визначені як важливі: тяжкість GER та побічні ефекти.

Початковий огляд не виявив жодних досліджень, що аналізували б саме пацієнтів з ІЛФ, які були стратифіковані за підтвердженням GER, щоб визначити ефективність антацидних препаратів у цих підгрупах. Тому стратегія пошуку і критерії відбору досліджень були розширені, крім того шукали і непрямі дані (тобто дослідження, які включали пацієнтів з ІЛФ незалежно від того, чи було підтверджено GER). Було виявлено 15 досліджень, у яких оцінювали застосування антацидних препаратів у пацієнтів з ІЛФ. Кількість учасників варіювалася від 20 до 3 704 осіб.

		Пацієнт з підозрою на ІЛФ		
		Потенційна причина/супутне захворювання		
		Ні	Так	
		Патери на КТВРЗ органів грудної клітки	Ні	Підтвердження конкретного діагнозу (включно із КТВРЗ)
		ЗІП або ймовірна ЗІП*	Невизначена ЗІП або альтернативний діагноз	Так
		БПО		
		БАЛ <sup>†</sup> ± ТБКЛ <sup>‡</sup>	ХБЛ <sup>‡</sup>	
		БПО		
		ІЛФ	Альтернативний діагноз	

**Рис. 10.** Діагностичний алгоритм для ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ), розроблений шляхом консенсусу в процесі обговорення. \*Пацієнти з рентгенологічним патерном ймовірної звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) можуть отримати діагноз ІЛФ після багатопрофільного обговорення (БПО) без підтвердження даними біопсії легень у відповідній клінічній ситуації (наприклад, вік 60 років, чоловіча стать, куріння). БАЛ може бути доцільним для деяких пацієнтів з патерном ймовірної ЗІП. БАЛ може бути виконаний перед БПО у деяких пацієнтів, які проходять обстеження у досвідчених центрах. <sup>†</sup>Слід віддати перевагу трансбронхіальній кріобіопсії легень (ТБКЛ) перед хірургічною біопсією легень (ХБЛ) у центрах з відповідним досвідом та/або в деяких групах пацієнтів, як описано в тексті. Подальша ХБЛ може бути виправданою у деяких пацієнтів з недіагностичними результатами ТБКЛ. За матеріалами джерела 2. КТВРЗ — комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю.

Дослідження включали невелике рандомізоване випробування, у якому порівнювали ефекти омепразолу та плацебо (86), 12 спостережних досліджень (4 з яких залучали пацієнтів із рандомізованих випробувань антифіброзного лікування), у яких порівнювали інгібітори протонної помпи та/або антагоністи рецепторів гістаміну-2 без антацидних препаратів на вихідному рівні (83, 84, 87-96), та 2 серії випадків, у яких оцінювали інгібітори протонної помпи та/або антагоністи рецепторів гістаміну-2 без контрольної групи (80, 97). У десяти дослідженнях оцінювали інгібітори протонної помпи та/або антагоністи рецепторів гістаміну-2 (83, 84, 87, 89-92, 94, 96, 97), а в інших 5 дослідженнях оцінювали лише інгібітори протонної помпи (80, 86, 88, 93, 95).

**ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ.**

Коли дані двох спостережних досліджень були зведені за допомогою мета-аналізу, було встановлено, що антацидні препарати не мали статистично

значущого впливу на прогресування захворювання з точки зору комбінованої кінцевої точки, що поєднувала зниження ФЖЕЛ на >10%, зменшення відстані на >50 м під час тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWD) або смерть (91, 92). Спостережне дослідження за участю 1 061 пацієнта, яке не було включено в мета-аналіз, оскільки воно по-іншому визначало прогресування захворювання, показало, що антацидні препарати не мають статистично значущого впливу на прогресування захворювання з точки зору комбінованої кінцевої точки, що поєднувала зниження ФЖЕЛ на ≥5% або смерть, однак це було пов'язано зі збільшенням прогресування захворювання з точки зору комбінованої кінцевої точки, що поєднувала зниження ФЖЕЛ ≥10% або смерть (87).

**СМЕРТНІСТЬ.**

Невелике рандомізоване випробування не виявило суттєвої різниці в 90-денній смертності, коли інгібітор протонної помпи порівнювали з плацебо (86), а численні спостережні дослідження, які повідомляли про смертність у

період від 30 тижнів до 5 років, не виявили суттєвої різниці при порівнянні антацидних препаратів з відсутністю препаратів (84, 91, 92, 96). У кількох спостережних дослідженнях повідомлялося лише про 1-річний період часу, тому його можна було оцінити за допомогою мета-аналізу, який не показав суттєвої різниці при порівнянні антацидних препаратів з відсутністю препаратів (91, 92, 96). У чотирьох спостережних дослідженнях також не було відзначено відмінностей у показниках смертності, пов'язаних з ІЛФ (91-93, 95).

**ЗАГОСТРЕННЯ ТА ГОСПІТАЛІЗАЦІЯ.**

Мета-аналіз спостережних досліджень не виявив статистично значущого впливу на частоту загострень протягом періоду спостереження від 30 тижнів до 1 року (84, 87) або на частоту госпіталізацій протягом періоду спостереження від 90 днів до 1 року (84, 91, 92). Так само в невеликому рандомізованому випробуванні не було відзначено впливу на частоту госпіталізацій через 90 днів (86).

**ФУНКЦІЯ ЛЕГЕНЬ.** Мета-аналіз трьох спостережних досліджень не

виявив різницю у зміні прогнозованої ФЖЕЛ у %, коли порівнювали пацієнтів, які отримували антацидні препарати, з тими, хто не отримував таке лікування (89, 91, 92). Так само у додаткових спостережних дослідженнях спостерігалася відсутність відмінностей у зміні ФЖЕЛ або відстані 6MWD між пацієнтами, які отримували та не отримували антацидні препарати протягом від 30 тижнів до 1 року (84, 91, 92). У невеликому рандомізованому випробуванні значення ФЖЕЛ і прогнозована ФЖЕЛ у % знизилися через 90 днів у групі омепразолу, але не в групі плацебо, за відсутності відмінностей у DLCO або 6MWD (86).

#### ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ.

У одному невеликому рандомізованому випробуванні (86) й трьох спостережних дослідженнях (87, 91, 92) оцінювали побічні ефекти антацидних препаратів у пацієнтів з ІЛФ. У рандомізованому випробуванні не було відзначено різниці в показниках будь-якого побічного ефекту, тяжких побічних ефектів або специфічних побічних ефектів через 90 днів (86). У двох спостережних дослідженнях розглядали специфічні типи побічних ефектів і виявили відсутність різниці в групі антацидних препаратів порівняно з контрольною групою через 1 рік (91, 92). У третьому спостережному дослідженні не було відзначено різниці в частоті будь-якого побічного ефекту, але спостерігалася вища частота серйозних побічних ефектів у групі антацидних препаратів порівняно з контрольною групою, хоча дослідження мало обмеження, що було визнано його авторами (87).

**ЯКІСТЬ ДОКАЗІВ.** Якість доказів була дуже низькою для всіх результатів, що означає, що комітет повинен мати дуже низьку впевненість у оцінованих ефектах, отже, узагальнені нижче ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Основною причиною дуже низької оцінки якості було те, що критичні результати були отримані в основному в спостережних дослідженнях, багато з яких

мали ризик похибки вцілюго. Єдине рандомізоване випробування було обмежене невизначеністю і коротким періодом подальшого спостереження.

**Висновки комітету з розробки настанов.** Відповідні докази мали спостережний і непрямий характер (тобто питання стосувалося пацієнтів з ІЛФ, які мали підтверджений GER, але наявні дані стосувалися невідібраних пацієнтів з ІЛФ як з підтвердженим GER, так і без нього). Комітет обговорив, чи слід надавати вказівки для пацієнтів з ІЛФ плюс підтверджений GER (тобто початкове запитання) чи для всіх пацієнтів з ІЛФ незалежно від того, підтверджено наявність GER чи ні (тобто популяції, для якої існують прямі докази), а потім проголосував більшістю у дві третини голосів, щоб надати рекомендації для всіх пацієнтів з ІЛФ незалежно від того, чи підтверджено наявність GER. За відсутності будь-яких остаточних переваг комітет проголосував за надання умовної рекомендації проти лікування пацієнтів з ІЛФ антацидними препаратами з єдиною метою покращення респіраторних результатів.

Однак комітет підкреслив три речі. По-перше, можливо, що антацидна терапія може мати сприятливий вплив на пацієнтів з підтвердженим GER, що був зведений нанівель включенням пацієнтів з ІЛФ без GER у дослідження, у яких брали участь усі пацієнти з ІЛФ. Отже, рекомендації можуть змінитися, якщо пацієнтів із ІЛФ розподілити на групи з підтвердженим GER чи без нього, а ефективність антацидних препаратів визначити окремо для кожної підгрупи. По-друге, якість доказів була дуже низькою, що означає, що комітет мав дуже низьку впевненість у оцінованих ефектах, які слід інтерпретувати з обережністю. Нарешті, антацидні препарати можуть бути показані пацієнтам з ІЛФ із симптомами GERX з метою покращення результатів, пов'язаних з GER, і комітет направляє читачів до клінічної практичної настанови щодо GER.

#### Голосування комітету

**з розробки настанов.** Голосування комітету відбувалося у такий спосіб: наступна рекомендація за антацидні препарати – 0 з 28 (0%), умовна рекомендація за антацидні препарати – 2 з 28 (7%), умовна рекомендація проти антацидних препаратів – 24 з 28 (86%) та наступна рекомендація проти антацидних препаратів – 2 з 28 (7%). Троє учасників утрималися від голосування: один посилався на недостатність доказів, а двоє вказали, що не мають достатньої кваліфікації.

**Необхідність подальших досліджень.** Наявні докази мають здебільшого спостережний характер, отже, чутливі до похибки через невиміряні сплутуючі фактори. Рандомізовані випробування, у яких порівнюють вплив антацидних препаратів і плацебо на респіраторні результати у пацієнтів з ІЛФ, могли б зробити цінний внесок у це питання і потенційно сприяли формулюванню остаточних рекомендацій. Теоретично, антацидна терапія може мати диференціальний вплив у пацієнтів з підтвердженим або симптоматичним GER, тому слід провести рандомізовані дослідження для вивчення цих підгруп.

**Ми пропонуємо не направляти пацієнтів з ІЛФ на антирефлюксну операцію з метою покращення респіраторних результатів (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).** Примітки: відповідно до настанов щодо GER антирефлюксна операція може бути доцільною для пацієнтів з ІЛФ та симптомами GERX з метою покращення результатів, пов'язаних з GER.

#### Довідкова інформація.

Антирефлюксна операція для покращення респіраторних результатів у пацієнтів з ІЛФ ніколи не розглядалася в контексті клінічних практичних настанов.

**Резюме доказів.** Комітет запитав: «Чи слід пацієнтів з ІЛФ і підтвердженим GER, з симптомами GERX чи без них, направляти на антирефлюксну операцію для покращення респіраторних

результатів?» Систематичний огляд, який ґрунтується на рекомендаціях комітету, публікується окремо (85), а ми підсумовуємо основні висновки. П'ять результатів були визначені як критичні: прогресування захворювання, смертність, загострення, госпіталізація та функція легень. Два результати були визначені як важливі: тяжкість GER та побічні ефекти.

Систематичний огляд виявив чотири дослідження, які оцінювали антирефлюксну операцію у пацієнтів з ІЛФ. Кількість учасників варіювалася від 27 до 204 осіб. Дослідження включали невелике рандомізоване випробування, у якому порівнювали антирефлюксну операцію з відсутністю хірургічного втручання (98), 2 спостережних дослідження, у яких порівнювали антирефлюксну операцію з відсутністю хірургічного втручання (83, 99), і одну серію випадків пацієнтів, які перенесли антирефлюксну операцію, без контрольної групи (100). У рандомізованому випробуванні вимогою було підтвердження GER, тоді як у спостережних дослідженнях і серії випадків було зазначено, що у більшості пацієнтів GER був підтверджений до операції. Хірургічні процедури включали будь-який тип фундоплекції, яку виконували лапароскопічно в трьох дослідженнях.

#### ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

У рандомізованому випробуванні за участю 58 пацієнтів з ІЛФ вимірювали вплив антирефлюксної операції на прогресування захворювання з використанням різних комбінованих результатів протягом 48 тижнів: 1) зниження ФЖЄЛ на >10% або смерть, 2) зниження ФЖЄЛ на >10%, гостре загострення або смерть, 3) респіраторна госпіталізація або смерть, 4) непланова госпіталізація або смерть або 5) зниження ФЖЄЛ на 10%, 5-бальна зміна показника опитувальника для оцінки задишки Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (UCSD-SOBQ), респіраторна госпіталізація або смерть (98).

Перший і другий результати не показали жодних ефектів при аналізі з використанням відносного ризику та 95%-них довірчих інтервалів, але досягли статистичної значущості, коли скориговане Р-значення було отримане за допомогою аналізу найгіршого рангу. Третій, четвертий і п'ятий результати не показали ефектів ні при аналізі з використанням відносного ризику та 95%-них довірчих інтервалів, ні при аналізі найгіршого рангу. У спостережному дослідженні за участю 34 пацієнтів використовували зміну потреби в кисні як сурогат прогресування захворювання і відзначили зменшення потреби в кисні в групі хірургічного втручання та підвищення потреби в кисні в групі без хірургічного втручання протягом середнього періоду спостереження тривалістю 15 місяців (99).

#### СМЕРТНІСТЬ

Рандомізоване випробування не показало статистично значущого впливу на загальну смертність через 48 тижнів (98), тоді як спостережне дослідження за участю 204 пацієнтів з ІЛФ не виявило суттєвого зв'язку між антирефлюксною операцією та загальною смертністю після періоду спостереження, медіана якого становила >3 років (83).

#### ЗАГОСТРЕННЯ ТА ГОСПІТАЛІЗАЦІЯ

Лише у рандомізованому випробуванні вимірювали частоту загострень та госпіталізацій. Випробування не виявило статистично значущого впливу на показники частоти загострень, госпіталізацій, пов'язаних з респіраторними захворюваннями, або госпіталізацій з будь-яких причин (98).

#### ФУНКЦІЯ ЛЕГЕНЬ

Ані в рандомізованому випробуванні (98), ані в спостережному дослідженні за участю 34 пацієнтів (99) не було відзначено відмінностей в абсолютних вимірюваннях чи змінах показників ФЖЄЛ, DLCO або 6MWD.

#### ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ

Хірургічні ускладнення були зареєстровані в рандомізованому випробуванні (98), одному зі

спостережних досліджень (99) і серії випадків (100). Сукупні 30-денні показники частоти всіх хірургічних ускладнень і тяжких хірургічних ускладнень становили 15% і 9% відповідно (98-100). Серед найбільш поширених ускладнень дисфагія, здуття живота та нудота спостерігалися у 18%, 15% та 4% пацієнтів відповідно.

#### ЯКІСТЬ ДОКАЗІВ

Якість доказів була дуже низькою для всіх результатів, що означає, що комітет повинен мати дуже низьку впевненість у оцінюваних ефектах, отже, узагальненні нижче ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Основною причиною дуже низької оцінки якості було те, що багато з критичних результатів були отримані з рандомізованого випробування, оцінка якого була знижена через ризик похибки (відсутність засліплення, перехресний дизайн), невизначеність (широкі довірчі інтервали через невелику кількість явищ) і потенційну похибку звітності (деякі вторинні результати не були зареєстровані). Інші результати були отримані на основі даних спостережень, обмежених малим розміром і неповною наявністю даних для деяких результатів.

**Висновки комітету з розробки настанов.** За відсутності будь-яких очевидних статистично значущих переваг і за 15%-ної частоти хірургічних ускладнень комітет проголосував за надання умовної рекомендації не направляти пацієнтів на антирефлюксну операцію з метою покращення респіраторних результатів. Проте комітет наголосив на трьох моментах. По-перше, багато точкових оцінок були б клінічно важливими, якби вони були реальними, але довірчі інтервали поширюються від значного корисного впливу до шкоди, що вказує на те, що розмір вибірки був надто малим, щоб достатньо підтвердити або виключити ефект. Це свідчить про необхідність проведення подальших досліджень для вивчення цих результатів. По-друге, якість доказів дуже низька, що означає, що комітет повинен мати дуже низьку

впевненість у оцінюваних ефектах. Нарешті, умовна рекомендація стосується того, чи слід направляти пацієнтів на антирефлюксну операцію з єдиною метою покращення респіраторних результатів, і не служити заявою про значення антирефлюксної операції для покращення результатів, пов'язаних з GER, у пацієнтів з ІЛФ. Останнє може бути доцільним у певних ситуаціях.

**Голосування комітету з розробки настанов.** Голосування комітету відбувалося у такий спосіб: настійна рекомендація за направлення пацієнтів на антирефлюксну операцію – 0 з 28 (0%), умовна рекомендація за направлення пацієнтів на антирефлюксну операцію – 7 з 28 (25%), умовна рекомендація проти направлення на антирефлюксну операцію – 15 з 28 (54%) та настійна рекомендація проти направлення на антирефлюксну операцію – 6 з 28 (21%). Двоє учасників утрималися від голосування, зазначивши, що вони мають недостатню кваліфікацію, щоб обговорювати це питання.

**Необхідність подальших досліджень.** Під час систематичного огляду було розглянуто в основному дані єдиного рандомізованого випробування, у якому вимірювали клінічно значущі результати і чіткі точкові оцінки свідчать про потенційний сприятливий ефект, але випробування було надто малим, щоб підтвердити або виключити такий ефект. Тому необхідне проведення більш масштабного рандомізованого дослідження з належною потужністю, у якому порівнювали б антирефлюксну операцію з відсутністю хірургічного втручання у пацієнтів з підтвердженим GER, з вимірюванням тих самих або подібних результатів, що й у існуючому рандомізованому випробуванні (98).

**Підхід до ведення пацієнтів**  
Комітет оновив ключовий рисунок, на якому підсумовано стратегію ведення ІЛФ з настанов щодо ІЛФ від 2011 р. (рисунок 11) (1).

**Напрямки подальших досліджень**  
Необхідність подальших досліджень, у яких би оцінювали ТБКЛ, тестування з використанням геномного класифікатора, антацидну терапію і антирефлюксну операцію, описано вище. Додаткові потреби включають таке:

- Перевірити корисність сімейного анамнезу або генетики для діагностики, оскільки включення поєднання сімейних та генетичних даних у БПО може допомогти уникнути інвазивних процедур (31, 101-106).
- Оцінити методи комбінованої терапії (107-112).
- Оптимізувати стратегії для покращення якості життя, включно з лікуванням супутніх захворювань, фізичною активністю, емоційним благополуччям і полегшенням симптомів (31, 113-123).

## Частина II: Діагностика та лікування ПЛФ при фібротичних ІЗЛ, крім ІЛФ

### Визначення ПЛФ

У пацієнта з ІЗЛ, крім ІЛФ, відомої або невідомої етіології, у якого спостерігаються рентгенологічні ознаки легеневого фіброзу, ПЛФ визначають щонайменше за двома з таких трьох критеріїв, які виникли протягом останнього року і не мають альтернативного пояснення (таблиця 4):

1. погіршення респіраторних симптомів;
2. фізіологічні ознаки прогресування захворювання, визначені нижче, а також
3. рентгенологічні ознаки прогресування захворювання, визначені нижче.

Хоча вкрай необхідно виключити альтернативні пояснення погіршення симптомів у всіх пацієнтів з підозрою на прогресування, це особливо важливо для пацієнтів з погіршенням респіраторних симптомів та/або зниженням DLCO, враховуючи нижчу специфічність цих ознак для ПЛФ порівняно з ФЖЄЛ та КТ органів грудної клітки.

Комітет з розробки настанов наголосив на чотирьох аспектах. По-перше, ПЛФ визначають окремо від ІЛФ, якому надали визначення у попередніх настановах (1, 2) (рис. 12). По-друге, ПЛФ не є діагнозом, а визначення ПЛФ не залежить від основного захворювання. Типові фібротичні захворювання легень, які можуть проявлятися у вигляді ПЛФ, наведені в таблиці 5. По-третє, критерії ПЛФ ґрунтуються на низці клінічних випробувань, оскільки комітет вважає, що висновки одного єдиного випробування не повинні керувати антифібротичною терапією. Незважаючи на те, що у випробуваннях використовували різні критерії, це дозволило ідентифікувати популяції, захворювання яких прогресувало в однаковий спосіб. Нарешті, критерії ПЛФ асоціювалися лише з прогнозом; незрозуміло, чи вони також дозволяють ідентифікувати пацієнтів,

яким антифіброзна терапія підходить найкраще.

Комітет з розробки настанов розглянув інші терміни. Учасники обміркували питання щодо збереження терміну, який використовувався в основному клінічному випробуванні (4), «прогресуюче фіброзуюче ІЗЛ», але вирішили замість цього прийняти термін «ПЛФ», оскільки 1) прогресування захворювання є результатом поширення ПЛФ за межі інтерстиціального простору в легеневій паренхімі, 2) прогресування захворювання зумовлює клінічний перебіг, подібний до ІЛФ, а також 3) термін «ПЛФ» простий і сумісний із широко вживаним терміном, який добре відомий пацієнтам і лікарям, тобто, «легеневий фіброз». Комітет також розглянув можливість включення терміну «фенотип» (наприклад, прогресуючий фіброзний фенотип). Однак «фенотип» означає, що існує ідентифікований генотип, але генотип, пов'язаний з ПЛФ, невідомий. Комітет не підтримав використання терміну «клінічний фенотип», тому що більшість лікарів навряд чи відрізнять його від «фенотипу».

#### Фізіологічні критерії ПЛФ

Опублікованих даних щодо фізіологічних показників у пацієнтів з ПЛФ недостатньо. Отже, комітет отримав фізіологічні критерії ПЛФ шляхом екстраполяції даних пацієнтів з ІЛФ, оскільки характеристики захворювання і прогноз ІЛФ ті ПЛФ є порівнянними (124). Комітет визначив фізіологічні ознаки прогресування захворювання як наявність будь-якої з таких ознак, якщо результати пов'язані з погіршенням фіброзу:

1. Абсолютне зниження ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  упродовж 1 року подальшого спостереження.
2. Абсолютне зниження DLCO (скоригованої на рівень Hb)  $\geq 10\%$  упродовж 1 року подальшого спостереження.

Було обговорено кілька фізіологічних критеріїв, таких як

зміни ФЖЕЛ, DLCO та відстані ходьби; гострі загострення; госпіталізації; погіршення або розвиток наявної легеневої гіпертензії, а також зміна якості життя. Лише зміни ФЖЕЛ та DLCO були прийняті комітетом з розробки настанов, оскільки всі інші фактори дуже варіабельні або залежать від клінічних умов (наприклад, схеми госпіталізації).

#### Абсолютне зниження ФЖЕЛ.

ФЖЕЛ є фізіологічним параметром, який найчастіше використовують для спостереження за пацієнтами з ІЛФ, оскільки він пов'язаний з прогнозом (125). Комітет з розробки настанов обрав абсолютне зниження ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  протягом 1 року як критерій прогресування захворювання, значення, який був екстрапольований з літератури, присвяченої ІЛФ.

Хоча у деяких випробуваннях використовували відносну зміну ФЖЕЛ для оцінки прогресування легеневого фіброзу, комітет вважає за краще використовувати абсолютну зміну, оскільки вона прогнозує гірші результати і вважається важливим предиктором смертності при ІЛФ (126). Важливо розуміти, що абсолютні та відносні зміни ФЖЕЛ дозволяють ідентифікувати різні популяції. Наприклад, у пацієнта з вихідною ФЖЕЛ 60% від прогнозованого, буде виявлено прогресуюче захворювання при ФЖЕЛ 55%, якщо визначати абсолютне зниження  $\geq 5\%$ , але буде виявлено прогресуюче захворювання при ФЖЕЛ 57%, якщо визначати відносне зниження  $\geq 5\%$ . Абсолютне зниження ФЖЕЛ розраховують як початкове вимірювання ФЖЕЛ мінус кінцеве вимірювання ФЖЕЛ (приклад 1: 60% від прогнозованого мінус 5% від прогнозованого дорівнює 5%-ному абсолютному зниженню; приклад 2: 1 000 мл мінус 950 мл дорівнює абсолютному зниженню 50 мл), тоді як відносне зниження ФЖЕЛ розраховують як різницю між початковим і кінцевим вимірюванням ФЖЕЛ, поділену на початкове вимірювання ФЖЕЛ (приклад 1: [60% від прогнозованого мінус 57% від прогнозованого], розділене на 60% від прогнозованого

дорівнює 5%-ному відносному зниженню; приклад 2: [1 000 мл мінус 950 мл] розділене на 1 000 мл дорівнює 5%-ному абсолютному зниженню).

Наголошуючи на важливості як показника прогресування захворювання, ФЖЕЛ використовували для визначення такого прогресування у недавніх випробуваннях за участю ПЛФ, включно із випробуванням INBUILD (Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease) (4), випробуванням RELIEF (Exploring Efficacy and Safety of Oral Pirfenidone for Progressive, Non-IPF Lung Fibrosis) (127) та випробуванням за участю пацієнтів з некласифікованим ІЗЛ (нІЗЛ) (128). Один ретроспективний аналіз вказував на можливість значних відмінностей у перебігу захворювання залежно від критеріїв, які використовуються для визначення прогресування (129).

#### Абсолютне зниження DLCO.

Значення DLCO не було успішною кінцевою точкою в клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з легеневою фіброзом, ймовірно, через варіабельність вимірювань у різних пацієнтів, відмінні методи для вимірювання легеневої функції в різних лабораторіях та відсутність специфічності щодо прогресування легеневого фіброзу.

Незважаючи на ці обмеження, зміна DLCO (скоригованої на рівень Hb) є послідовним і надійним предиктором смертності у пацієнтів з різноманітними фіброзними захворюваннями легень (130, 131). Тому включення комітетом DLCO як критерію ПЛФ є виправданим, однак слід зазначити, що важливо виключити альтернативні причини погіршення DLCO перед тим, як приписувати будь-яке зниження DLCO прогресуючому фіброзу. Вимога про зв'язок зниження DLCO з прогресуванням фіброзу потребує проведення додаткового обстеження, зазвичай включно з КТВРЗ, щоб виключити альтернативні причини погіршення DLCO. За відсутності іншого пояснення

зниження абсолютних значень DLCO, скоригованої на рівень Hb, може бути ознакою ПЛФ, особливо коли воно доповнюється зниженням ФЖЄЛ або збільшенням ступеня фіброзу на КТВРЗ.

Комітет визначив клінічно значуще зниження DLCO як абсолютне зниження  $\geq 10\%$ , виправдовуючи вище порогове значення технічними обмеженнями, що впливають на відтворюваність цього вимірювання. Як і у випадку ФЖЄЛ комітет вважає за краще використовувати абсолютну, а не відносну зміну DLCO. Наприклад, у пацієнта з вихідною DLCO 60% від

прогнозованого, буде виявлено прогресуюче захворювання при DLCO 50% чи нижче, якщо визначати абсолютне зниження  $\geq 10\%$ , але буде виявлено прогресуюче захворювання при DLCO 54% чи нижче, якщо визначати відносне зниження  $\geq 10\%$ .

Додатковим критерієм, який розглянув комітет, було гостре загострення, але воно було визнано невідповідним для визначення ПЛФ, оскільки має окреме визначення (132). На практиці лікарі повинні повторно оцінити стан пацієнтів після загострень і використовувати результати цієї оцінки, щоб визначити, чи сталося прогресування.

**Рентгенологічні критерії ПЛФ**  
**Візуальне визначення**  
**прогресування легеневого фіброзу.**

Прогресування фіброзу зазвичай оцінюють візуально, спираючись на відсоток об'єму легень, що містить фіброзні ознаки у верхній, середній та нижній зонах легень. Поперечні, коронарні та сагітальні суміжні зрізи на КТВРЗ при проведенні початкової та контрольної КТ порівнюють поруч один з одним, після коригування на зміни об'єму легень. Поширення фіброзних ознак свідчить про прогресування (рис. 13).

Час					
Встановлення діагнозу ПЛФ	<b>АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ</b>		<b>КОНТРОЛЬ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ</b>		
	<b>ФАРМАКОЛОГІЧНІ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ніттеданіб</li> <li>• Пірфенідон</li> </ul>		Розглянути проведення аналізів легеневої функції і тесту з 6-хвилинною ходьбою кожні 4–6 місяців або частіше (за наявності клінічних показань)		
	<b>НЕФАРМАКОЛОГІЧНІ</b> (за наявності гіпоксемії) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легенева реабілітація</li> </ul>		Розглянути щорічну КТВРЗ, якщо виникає клінічна підозра на погіршення або ризик розвитку раку легені		
	<b>СУПУТНІ ПАТОЛОГІЇ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легенева гіпертензія</li> <li>• Гастрозофагеальний рефлюкс</li> <li>• Обструктивне апное сну</li> <li>• Рак легені</li> </ul>		Розглянути КТВРЗ, якщо виникає занепокоєння стосовно гострого загострення		
		<b>КОНТРОЛЬ СИМПТОМІВ</b>		Розглянути КТ-ангіопульмонографію, якщо виникає клінічне занепокоєння щодо легеневої емболії	
		При підвищеному ризику смерті оцінити потребу в трансплантації легені після встановлення діагнозу		<b>ГОСТРЕ ЗАГОСТРЕННЯ</b> Кортикостероїди	
				<b>ДИХАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ</b> <b>ВНАСЛІДОК ПРОГРЕСУВАННЯ ПЛФ</b>	

**Пацієнти мають бути поінформовані про доступні клінічні випробування, у яких вони могли б взяти участь на всіх етапах**

**Рис. 11.** Схематичний план клінічного ведення пацієнтів з ідіопатичним легневим фіброзом (ПЛФ), розроблений шляхом консенсусу в процесі обговорення. Лікування має включати як фармакологічні (ніттеданіб та пірфенідон), так і нефармакологічні (оксигенотерапія та/або легенева реабілітація) методи. Пацієнти повинні пройти обстеження та лікування наявних супутніх патологій, таких як легенева гіпертензія, гастрозофагеальний рефлюкс, обструктивне апное сну та рак легені. Пацієнти можуть отримати користь від паліативної допомоги з метою контролю симптомів (таких як кашель, задихка та/або тривожність). Слід приділити увагу цінностям та вподобанням пацієнтів. Пацієнтів, які піддаються підвищеному ризику смерті, слід направити на трансплантацію легені після встановлення діагнозу. Пацієнти повинні проходити огляд на предмет прогресування захворювання кожні 3–6 місяців або частіше. Гострі загострення можна лікувати кортикостероїдами. Штучна вентиляція легень не рекомендується більшості пацієнтів з дихальною недостатністю. За матеріалами джерела 1. КТ — комп'ютерна томографія, КТВРЗ — комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю.

<b>Таблиця 4. Визначення прогресуючого легеневого фіброзу</b>
<b>Визначення ПЛФ</b>
У пацієнта з ІЗЛ відомої чи невідомої етіології, крім ІЛФ, який має рентгенологічні ознаки легеневого фіброзу, ПЛФ визначають як щонайменше за двома з трьох критеріїв, що виникли протягом останнього року за відсутності альтернативного пояснення* †:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Погіршення респіраторних симптомів</li> <li>2 Фізіологічні ознаки прогресування захворювання (будь-яке з такого):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Абсолютне зниження ФЖСЛ від прогнозованого <math>\geq 5\%</math> упродовж 1 року подальшого спостереження</li> <li>b. Абсолютне зниження DLCO (скоригованої на рівень Нв) від прогнозованого <math>\geq 10\%</math> упродовж 1 року подальшого спостереження</li> </ol> </li> <li>3 Рентгенологічні ознаки прогресування захворювання (одне чи більше з такого):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Збільшення ступеня чи тяжкості тракційних бронхоектазів та бронхіолоектазів</li> <li>b. Нова зона помутніння за типом «матового скла» з тракційними бронхоектазами</li> <li>c. Нова зона легкої ретикуляції</li> <li>d. Поширення чи збільшення зернистості ретикулярної патології</li> <li>e. Поява стільниковості або поширення зони існуючої</li> <li>f. Збільшення втрати об'єму часток</li> </ol> </li> </ol>
Скорочення: ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень, ІЛФ — ідіопатичний легеневий фіброз, ПЛФ — прогресуючий легеневий фіброз.
* Хоча вкрай необхідно виключити альтернативні пояснення погіршення симптомів у всіх пацієнтів з підозрою на прогресування, це особливо важливо для пацієнтів з погіршенням респіраторних симптомів та/або зниженням DLCO, враховуючи нижчу специфічність цих ознак для ПЛФ порівняно з ФЖСЛ та КТ органів грудної клітки.

Інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ), крім ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ)						
ІІІ		А	Б	В	Г	Д
ІІІ		А	Б	В	Г	Д
ІІІ		А	Б	В	Г	Д
ІНСП	КПО	РА			ІЗЛ з кістами та/або наповнення повітряного простору	Саркоїдоз
ІІІФЕ	ІІІП	СС			ІЛФ	
ІДП	ГП	ЗЗСТ			Професійний • Азбестоз • Силікоз • Антракосилікоз • Бериліоз • Та багато інших	Лімфопроліферативне
ГФПО		Міозит <sup>†</sup>				ПАП
Некласифікована	Еозинофільна*	Хвороба Шегрена				ЛАМ
		Васкуліт			Фармакотерапія	Інші
		СЧВ			Опромінення	
		Інші			Заборонені речовини	
					Післяінфекційне	
					РБЗЛ <sup>‡</sup>	

**Рис. 12.** Інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ), які проявляються у вигляді прогресуючого легеневого фіброзу (ІЛФ), прийняті шляхом консенсусу в процесі обговорення. Затінена зона представляє розрахунок частку пацієнтів з різними типами ІЗЛ, які проявляються у вигляді ІЛФ. Слід зазначити, що ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) не вказано на рисунку, оскільки він виключений з визначення ІЛФ. У той час як практично всі пацієнти з ІЛФ зазнають прогресування захворювання, подібне до ІЛФ, розрахунок частки пацієнтів з ІЗЛ, крім ІЛФ, у яких виникає ІЛФ, ґрунтується на консенсусі думок і уявленні міжнародного комітету. Дані, щоб визначити точну чи приблизну частку пацієнтів з проявом ІЛФ при ІЗЛ, крім ІЛФ, відсутні. \*Комітет визнає, що еозинофільна пневмонія невідомої етіології не була включена до класифікації ІІІ. <sup>†</sup>Міозит включає ПМ/ДМ/антисинтезатозний синдром, який може бути аміопатичним. <sup>‡</sup>Хоча респіраторний бронхіоліт, асоційований із інтерстиціальним захворюванням легень (РБЗЛ), визнано наслідком впливу сигаретного диму практично у всіх пацієнтів з РБЗЛ, РБЗЛ та десквамативна інтерстиціальна пневмонія (ДІП) часто співіснують. Хоча ДІП також пов'язана з впливом сигаретного диму у більшості пацієнтів, вона також спостерігається у деяких пацієнтів із захворюванням сполучної тканини за відсутності впливу сигаретного диму та без відомої причини. Пацієнтам з діагнозом ІЛФ показана антифіброзна терапія (3). У цій настанові пропонується/рекомендується антифіброзне лікування інших типів ІЗЛ при вираженому ІЛФ. ГФПО — гостра фібринозна пневмонія, що організується, ГП — гостра інтерстиціальна пневмонія, КПО — криптогенна пневмонія, що організується, ДМ — дерматоміозит, ІПГ — пневмоніт гіперчутливості, іДІП — ідіопатична ДІП, ІІІП — ідіопатична інтерстиціальна пневмонія, іІІП — ідіопатична лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія, іНСП — ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, іІІПФЕ — ідіопатичний плевропаренхіматозний фіброеластоз, ЛАМ — лімфанголейоміоматоз, ГКЛ — гістіоцитоз з клітин Лангерганса, ЗЗСТ — змішане захворювання сполучної тканини, ЛАП — легеневий альвеолярний протеїноз, ПМ — поліміозит, РА — ревматоїдний артрит, СЧВ — системний червоний вовчак, СС — системний склероз.

Вони можуть включати збільшення ступеня чи тяжкості тріади бронхоектазів та бронхіолектазів, нову зону помутніння за типом «матового скла» з тріади бронхоектазами, нову зону легкої ретикуляції, поширення чи збільшення зернистості ретикулярної патології, появу стільниковості або поширення зони існуючої та збільшення втрати об'єму часток.

При ІЛФ прогресування зазвичай проявляється поширенням патерну ЗІП, як у поперечній, так і в коронарній площинах (133–135). Розмір і кількість стільникових кіст часто зростає в міру прогресування захворювання. Прогресування тріади бронхоектазів і

бронхіолектазів є надійним незалежним предиктором смертності при ІЛФ (136). Однак при ІЗЛ, крім ІЛФ, патерн прогресування є змінною і може включати розвиток помутніння за типом «матового скла» до ретикулярної патології (134, 137), розвиток ретикулярної патології до «стільникової легені» (137) та/або збільшення ступеня чи тяжкості тріади бронхоектазів/бронхіолектазів. Стан пацієнтів з неспецифічною інтерстиціальною пневмонією (НСІП) може прогресувати до ЗІП-подібного патерну на КТ зі стільниковістю (137–139) (рис. 14).

Контрольна КТВРЗ показана при клінічній підозрі на загострення

фіброзу. Оптимальний інтервал для контрольної КТВРЗ для визначення прогресування захворювання невідомий. Обмежені дані свідчать про те, що у пацієнтів із системним склерозом і стабільною легеневою функцією повторна КТВРЗ органів грудної клітки протягом 12–24 місяців від вихідного рівня може бути корисною для швидкого виявлення прогресування та, можливо, впливу на прогноз (140). Щорічну КТВРЗ також можна розглядати як скринінг ускладнень, зокрема раку легені.

Важко передбачити частку пацієнтів з ІЗЛ, що не є ІЛФ, у яких розвинеться патерн прогресуючого фіброзу, однак деякі результати КТВРЗ у окремих пацієнтів

вважаються предикторами прогресування захворювання. Наприклад, крім наявності стільниковості й траєкторних бронхоектазів, які асоціюються з гіршим прогнозом, більший ступінь фіброзних змін, як відомо, є предиктором смерті при ІЛФ, ІЗЛ, асоційованому з ревматоїдним артритом, ІЗЛ, асоційованому із системним склерозом, фіброзному ПГ, легеневому саркоїдозі та нІЗЛ (141).

КТ-ознаки раннього легеневого фіброзу включають легку ретикуляцію, внутрішньочасткові перегородки та порушення архітекτονіки (нерівномірні звивисті легеневі судини і дихальні шляхи або порушення анатомії часток), які спостерігаються ізольовано або у поєднанні із помутнінням за типом «матового скла». Цей патерн, що вказує на інтерстиціальні зміни на ранній стадії, можна випадково побачити на знімках КТ органів

грудної клітки або черевної порожнини, отриманих для інших цілей, включно зі скринінгом раку легені, і часто асоціюється з гістологічними ознаками фіброзу (142). Ці випадково виявлені інтерстиціальні легеневі патології (ІЛП) (143) є незалежним фактором ризику смерті. Щонайменше у 40% пацієнтів з ІЛП спостерігається прогресування змін на КТ під час спостереження протягом 4–6 років (142) (див. рис. Е1 в онлайн-додатку).

Таблиця 5. Певні фіброзні захворювання легень, які можуть проявлятися у вигляді прогресуючого легеневого фіброзу	
Потенційно фіброзні інтерстиціальні захворювання легень	Гістологічна картина
Ідіопатична Ф-НСП	• Ф-іНСП (179)
ППФЕ	• ВАФЕ (179) • Може співіснувати з іншими патернами, такими як ЗП у пацієнтів з іншими формами супутнього ІЗЛ (наприклад, ІЛФ) (180)
ФПО	• Рубцева пневмонія, що організується (181) • Пневмонія, що організується, із супутнім інтерстиціальним фіброзом (іноді на тлі дифузного альвеолярного пошкодження/гострої інтерстиціальної пневмонії) (179, 182)
ДПП	• ДПП*
Фіброзне ІЗЛ, пов'язане із ЗСТ	• F-НСП, ФПО, ЗП (використовувати гістопатологічні критерії ідіопатичних захворювань [179])
Фіброзний ПГ	• ПГ та імовірний ПГ (138) • Фіброзний елемент може вказувати на ЗП, Ф-НСП або бронхіолоцентричний фіброз
Фіброзне професійне ІЗЛ	• Залежить від професійного захворювання легень (такого як азбестоз, фіброзний ПГ, силікоз, пневмокоіоз та ін.) (183)
Фіброзний ГКЛ	• Ф-ГКЛ (184)
Фіброзний саркоїдоз	• Дискретні ненекротизуючі гранульоми з лімфатичним розподілом із супутнім фіброзом (185)
Некласифіковане фіброзне ІЗЛ	• В ідеалі випадки мають називатися «некласифікованими» лише після багатопрофільного обговорення. Більшість випадків являють собою комбіновані або частково накладені патерни інтерстиціальних пневмоній, які можна класифікувати, і про них слід повідомляти як про такі (179)
Інші	• Фіброз, пов'язаний із вродженими порушеннями метаболізму, порушеннями поверхнево-активного білка, ураженнями легень, викликаними системними захворюваннями тощо
Скорочення: ЗСТ — захворювання сполучної тканини, ДПП — десквамативна інтерстиціальна пневмонія, Ф-ГКЛ — фіброзний гістіоцитоз з клітин Лангерганса, Ф-іНСП — фіброзна ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, Ф-НСП — фіброзна неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, ФПО — фіброзуюча пневмонія, що організується, ПГ — пневмонія гіперчутливості, ВАФЕ — внутрішньоальвеолярний фіброз і еластоз, ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень, ІЛФ — ідіопатичний легеневий фіброз, ГКЛ — гістіоцитоз з клітин Лангерганса, ППФЕ — плевропаренхіматозний фіброзластоз; ЗП — звичайна інтерстиціальна пневмонія. *Термінологія для фіброзних інтерстиціальних пневмоній з ДПП-подібними ознаками є суперечливою, вона співпадає із Ф-НСП.	

Кількісна оцінка прогресування легеневого фіброзу. Комп'ютерна кількісна КТ (ККТ) може забезпечити більш об'єктивний і відтворюваний показник прогресування, ніж візуальна оцінка (144, 145) (рис. Е2). ККТ розвинулася від відносно

простих методів на основі гістограми (146, 147) до методів машинного навчання на основі текстури (112, 148-152), локальної гістограми (31, 153-158) і класифікації на основі глибокого навчання (159-161). Ці підходи дозволяють успішно

визначити ступінь і прогресування захворювання і передбачити смертність. Необхідна подальша валідація і прийняття стандартизованих протоколів, перш ніж ККТ можна буде широко використовувати на практиці.

**Доказові рекомендації щодо лікування ПЛФ, крім ІЛФ Пірфенідон. Ми рекомендуємо подальше дослідження ефективності, результативності та безпеки пірфенідону як при 1) ІЗЛ, що не є ІЛФ, яке проявляється як ПЛФ у цілому, так і при 2) окремих типах ІЗЛ, що не є ІЛФ, яке проявляється як ПЛФ.**

ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ.

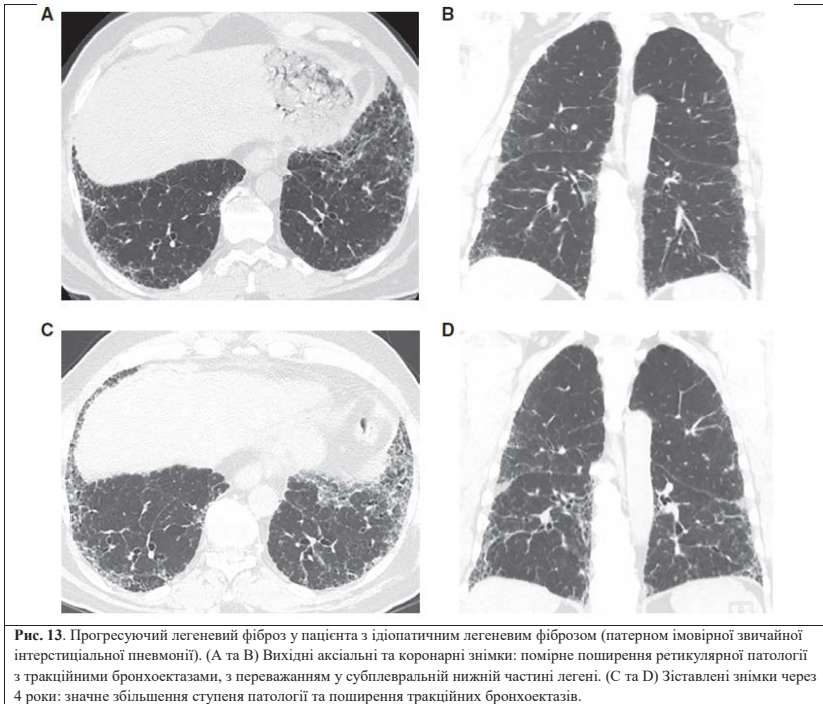
Імовірно, що антифіброзні препарати, які уповільнюють прогресування ІЛФ, можуть також уповільнювати прогресування ПЛФ. Один з таких антифіброзних засобів, пірфенідон, є пероральним препаратом з протизапальною, антиоксидантною та антипроліферативною дією, який рекомендувався для лікування ІЛФ у попередніх настановах (3).

Комітет запитав: «Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з ПЛФ?» З огляду на те, що багато різних типів

ІЗЛ можуть проявлятися у вигляді ПЛФ, це головне питання також стосується восьми конкретних типів ІЗЛ, які можуть проявлятися у вигляді ПЛФ: 1) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з ПЛФ та рентгенологічним патерном ЗІП? 2) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з ПЛФ та рентгенологічним патерном не-ЗІП? 3) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з прогресуючим фіброзним ПГ? 4) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з прогресуючим фіброзним ІЗЛ, асоційованим із ЗСТ? 5) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з прогресуючою фіброзною НСП? 6) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з прогресуючим фіброзним саркоїдозом? 7) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з прогресуючим фіброзним професійним ІЗЛ? 8) Чи слід лікувати пірфенідonom пацієнтів з прогресуючим фіброзним нІЗЛ?

Критичні результати включали смерть і прогресування захворювання (визначалися за зміною ФЖЄЛ). Важливі результати включали функцію легень (визначалися за змінами ОФВ1, загальної ємності легень (ЗЄЛ), DLCO та відстані 6MWD), респіраторні симптоми (визначалися за зміною показників респіраторного опитувальника лікарні Св. Георгія, опитувальника Лестерської лікарні для оцінки кашлю, UCSD-SOBQ або візуальної аналогової шкали оцінки кашлю), та небажані явища (НЯ).

**РЕЗЮМЕ ДОКАЗІВ.** Систематичний огляд, який ґрунтується на рекомендаціях комітету, публікується окремо (162), а ми підсумовуємо основні висновки. Систематичний огляд виявив два рандомізованих випробування, які залучили пацієнтів з ПЛФ і оцінювали ефекти пірфенідону (127, 128).



**Рис. 13.** Прогресуючий легеневий фіброз у пацієнта з ідіопатичним легеневим фіброзом (патерном імовірної звичайної інтерстиціальної пневмонії). (А та В) Вихідні аксіальні та коронарні знімки: помірне поширення ретикулярної патології з тракційними бронхоектазами, з переважанням у субплевральній нижній частині легені. (С та D) Зіставлені знімки через 4 роки: значне збільшення ступеня патології та поширення тракційних бронхоектазів.

В одному випробуванні 253 пацієнти з фіброзним нІЗЛ були рандомізовані для отримання пірфенідону чи плацебо, після чого перебували під спостереженням протягом 24 тижнів (128). В іншому випробуванні (RELIEF) 127 пацієнтів з ПЛФ були рандомізовані для отримання пірфенідону чи плацебо, після чого перебували під спостереженням протягом 48 тижнів (127). Останнє випробування включало пацієнтів з хронічним ПГ, ЗСТ-асоційованим ІЗЛ, НСП та азбестоз-індукованим легенеvim фіброзом. Випробування було припинено достроково через марність, зумовлену повільним набором; проте для відсутніх даних було використано метод підстановки, причому результати первинного аналізу вказували на користь групи пірфенідону.

#### *Прогресування захворювання.*

Мета-аналіз об'єднаних випробувань виявив, що протягом 24 тижнів пірфенідон зменшив зниження ФЖЄЛ на 100 мл та у відсотках ФЖЄЛ від прогнозованого на 2,3% (127, 128). У випробуванні нІЗЛ застосування пірфенідону знизило у 1,6 разів імовірність того, що відсоток прогнозованої ФЖЄЛ знизиться >5%, і у 1,9 разів імовірність того, що

відсоток прогнозованої ФЖЄЛ знизиться >10%.

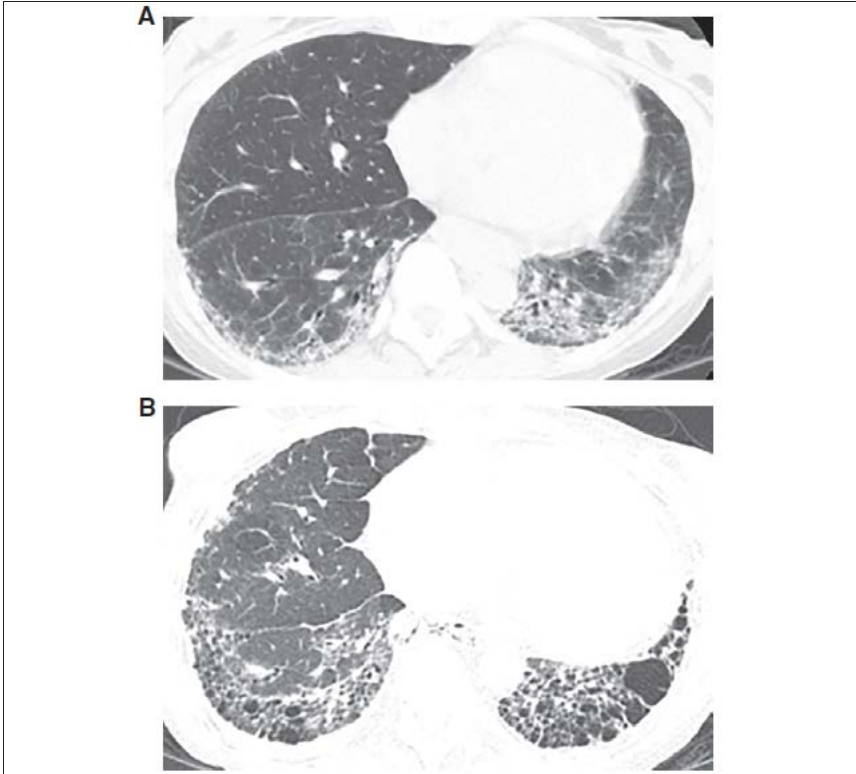
*Смертність.* У випробуванні нІЗЛ не було відзначено статистично значущої різниці у виживаності без прогресування (128). Так само, у випробуванні RELIEF не було відзначено статистично значущої різниці у виживаності без прогресування або смертності через 48 тижнів (127).

*Функція легень.* Лише у випробуванні RELIEF повідомлялося про зміни значень ОФВ1 і ЗЄЛ, жодна з яких не була статистично значущою (127). У випробуванні RELIEF було встановлено, що пірфенідон зменшує середнє зниження DLCO на 0,40 ммоль/кПа/хв (127), тоді як випробування нІЗЛ виявило, що для пацієнтів з фіброзним нІЗЛ, які отримували пірфенідон, ризик зниження DLCO на >15% зменшився у 3,7 разів, хоча не було відзначено статистично значущої різниці в середній зміні прогнозованого DLCO у % (128). Мета-аналіз об'єднаних випробувань виявив, що пірфенідон послабив зменшення відстані 6MWD на 25,2 м, тоді як у випробуванні нІЗЛ кількість пацієнтів, у яких відстань 6MWD знизилася на >50 м, не змінилася (127, 128).

*Респіраторні симптоми.* Не спостерігалось значущих відмінностей у середніх показниках респіраторного опитувальника лікарні Св. Георгія, опитувальника Лестерської лікарні для оцінки кашлю, UCSD-SOBQ або візуальної аналогової шкали оцінки кашлю (127, 128).

*НЯ.* Пірфенідон збільшив ризик шлунково-кишкового дискомфорту в 1,8 раза і фоточутливості в 4,9 раза. Пірфенідон збільшив ризик виникнення будь-яких НЯ у 1,2 рази і ризик НЯ, пов'язаних з лікуванням, у 1,5 рази (128).

*Якість доказів.* Якість доказів була дуже низькою для всіх результатів, що означає, що комітет повинен мати дуже низьку впевненість у оцінюваних ефектах, отже, узагальнені нижче ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Основною причиною дуже низької оцінки якості було те, що хоча було розглянуто два рандомізованих випробування, одне з них було припинено достроково через марність, і обидва випробування були обмежені невеликим розміром вибірки, тому довірчі інтервали включали як користь, так і шкоду.



**Рис. 14.** Прогресуючий легеневий фіброз внаслідок неспецифічної інтерстиціальної пневмонії (НСІП). (А) Знімок КТ у 45-річної жінки зі склеродермією: ретикулярна патологія у нижній частині легень та помутніння за типом «матового скла» із субплевральним збереження структури, типові для НСІП. (В) Через дев'ять років фіброз прогресував зі збільшенням ступеня ретикулярної патології, збільшенням ступеня чи тяжкості тракційних бронхоектазів та розвитком ретикулярної патології до «стільникової легені». Наявні невеликі двобічні плевральні випоти..

**ВИСНОВКИ КОМІТЕТУ З РОЗРОБКИ НАСТАНОВ.** Приблизно третина членів комітету утрималися від голосування за чи проти пірфенідону, посилаючись на недостатність доказів, надавши рекомендації для дослідження відповідно до заздалегідь визначених правил голосування. Серед членів комітету, які були готові проголосувати за чи проти пірфенідону, був одностайний консенсус на користь пірфенідону. Комітет з розробки настанов у цілому визнав, що пірфенідон є багатообіцяючим препаратом для лікування ПЛФ, що не є ІЛФ, але висловив два основних занепокоєння. По-перше, вони були занепокоєні тим, що інформацію про оцінювані ефекти, які вплинули на їхні рішення, було отримано стосовно лише 127 пацієнтів, які мали ПЛФ, асоційований з ІЗЛ, крім фіброзного нІЗЛ, який не був точно визначений. По-друге, вони були стурбовані тим, що якщо вони нададуть рекомендації, що стосуються саме пацієнтів з нІЗЛ, це може перешкодити лікарям ретельно визначати основний тип ІЗЛ до початку терапії, а даних, щоб виправдати таку різку зміну парадигми, недостатньо.

**ГОЛОСУВАННЯ КОМІТЕТУ З РОЗРОБКИ НАСТАНОВ.** Голосування комітету відбувалося у такий спосіб: настійна рекомендація за пірфенідон – 0 з 34 (0%), умовна рекомендація за пірфенідон – 21 з 34 (62%), умовна рекомендація проти пірфенідону – 0 з 34 (0%) та настійна рекомендація проти пірфенідону – 0 з 34 (0%). Тринадцять учасників (38%) утрималися від голосування: 11 посилалися на недостатність доказів для надання рекомендації, а 2 – на недостатню кваліфікацію для винесення обґрунтованого судження.

**НЕОБХІДНІСТЬ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Проведені рандомізовані випробування охоплюють лише 380 пацієнтів з ПЛФ, серед яких 253 мали фіброзне нІЗЛ, що проявлялося у вигляді ПЛФ. Існує потреба в проведенні додаткових рандомізованих випробувань, які б залучили пацієнтів з ПЛФ, спричиненими іншими типами ІЗЛ, порівнювали пірфенідон з плацебо та вимірювали прогресування захворювання, смертність та НЯ. Кількість пацієнтів має бути достатньою для незалежного аналізу кожного типу ІЗЛ.

- Нінтеданіб.
- Ми пропонуємо нінтеданіб для лікування ПЛФ у пацієнтів, які не дали відповідь на стандартне лікування фіброзного ІЗЛ, крім ІЛФ (умовна рекомендація, докази низької якості). Примітки: Схема стандартного лікування різниться від пацієнта до пацієнта. Багатьом пацієнтам призначають імуносупресивну терапію з метою стабілізації або зворотного розвитку початкового захворювання, але вона не є обов'язковою, оскільки для деяких пацієнтів стандартне лікування може являти собою відновлення антигену або спостереження. Окрім цього, слід визнати, що для багатьох ІЗЛ бракує науково обґрунтованих рекомендацій щодо стандартів догляду, отже, стандарт лікування може відрізнятись від регіону до регіону.

Ми рекомендуємо дослідження ефективності, результативності та безпеки нінтеданібу при конкретних типах ІЗЛ, не пов'язаних з ІЛФ, що проявляються у вигляді ПЛФ.

**ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ.** Нінтеданіб є ще одним антифіброзним препаратом, який, як і пірфенідон, уповільнює прогресування захворювання при ІЛФ. Це пероральний внутрішньоклітинний інгібітор тирозинкінази, який блокує шляхи, залучені до фіброгенезу, що рекомендувалося для лікування ІЛФ у попередніх настановах (3).

Комітет запитав: «Чи слід лікувати нінтеданібом пацієнтів з ПЛФ?» З огляду на те, що багато різних типів ІЗЛ можуть проявлятися у вигляді ПЛФ, це питання також стосується восьми конкретних типів ІЗЛ, які були описані вище у розділі, присвяченому пірфенідону. Критичні результати включали смертність та прогресування захворювання (визначалося за зміною ФЖЄЛ). Важливі результати включали респіраторні симптоми (визначалися за змінами показників опитувальника лікарні Королівського коледжу для оцінки інтерстиціального захворювання легень) та НЯ.

**РЕЗЮМЕ ДОКАЗІВ.** Систематичний огляд, який ґрунтується на рекомендаціях комітету, публікується окремо (163), а ми підсумовуємо основні висновки. Систематичний огляд виявив одне рандомізоване випробування (4) та аналіз *post hoc* випробування (164). У рандомізованому випробуванні (INBUILD) 663 пацієнтів з ПЛФ були рандомізовані для отримання нінтеданібу чи плацебо протягом 52 тижнів, тоді як аналіз *post hoc* порівнював ефекти нінтеданібу та плацебо при окремих типах ІЗЛ, які проявлялися у вигляді ПЛФ. Тип ІЗЛ визначався дослідниками в кожному дослідницькому центрі без надання попередньо визначених діагностичних критеріїв, а не за допомогою централізованого процесу огляду, тому не можна було виключити діагностичну варіабельність і варіації між установами були можливими.

Прогресування захворювання. У випробуванні INBUILD серед усіх пацієнтів з ПЛФ значення ФЖЄЛ знизилося як у групі нінтеданібу, так і в групі плацебо, але середньорічне зниження було значно меншим (107 мл) у групі нінтеданібу. У випробуванні також описано «прогресування ІЗЛ» як НЯ без визначення його в цьому контексті, однак нінтеданіб зменшив ризик такого прогресування у 2,4 рази. Різниця в річному зниженні ФЖЄЛ між групами нінтеданібу та плацебо становила 128 мл/рік серед пацієнтів, які мали рентгенологічний патерн ЗІП, тоді як серед пацієнтів із рентгенологічним патерном не-ЗІП цей показник становив 75,3 мл/рік (4). Серед пацієнтів, які мали рентгенологічний патерн ЗІП, нінтеданіб зменшив ризик прогресування ІЗЛ як НЯ у 2,3 рази, але серед пацієнтів, які мали рентгенологічний патерн не-ЗІП, не було відзначено істотної різниці (4).

Пацієнти з ПЛФ, які отримували нінтеданіб, мали менше щорічне зниження ФЖЄЛ, якщо їх основним типом ІЗЛ було ІЗЛ, асоційоване з ЗСТ

(106,2 мл/рік менше), фіброзна НСПП (141,7 мл/рік менше) або фіброзне професійне захворювання легень (252,8 мл/рік менше), однак не було відзначено суттєвої різниці в прогресуванні ІЗЛ як НЯ для будь-якого типу ІЗЛ. Серед пацієнтів з ПЛФ, спричиненим фіброзним ПП, саркоїдозом або нІЗЛ не було відзначено різниці у щорічному зниженні ФЖСЛ або прогресуванні ІЗЛ як НЯ. Слід зазначити, що розрахунки базуються на малому розмірі вибірки: ЗСТ-асоційовані ІЗЛ: n=147, фіброзна НСПП: n=125, фіброзне професійне захворювання легень: n=39, фіброзний ПП: n=173, саркоїдоз: n=12, нІЗЛ: n=114 та інші: n=53 (164).

Смертність. У випробуванні INBUILD не було виявлено істотної різниці в частоті смерті з будь-яких причин або смертельних НЯ серед усіх пацієнтів з ПЛФ. Так само, не було відзначено різниці в частоті смерті з будь-яких причин серед пацієнтів з ПЛФ, які мали рентгенологічний патерн ЗІП (4). Смертність не аналізували серед пацієнтів з ПЛФ, які мали рентгенологічний патерн не-ЗІП (4), або за типом основного ІЗЛ (164).

Побічні ефекти. В усіх пацієнтів з ПЛФ нінтеданіб підвищив частоту шлунково-кишкових НЯ, таких як біль у животі (у 4,2 разів), нудота (у 3,1 разів), блювання (у 3,6 разів), діарея (у 2,8 разів), анорексія (у 2,8 разів), втрата маси тіла (у 3,7 разів), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (у 3,2 разів), підвищення рівня аланінамінотрансферази (у 3,6 разів). Він також збільшив імовірність будь-якого НЯ (у 1,1 разів), НЯ, що призвело до постійного зниження дози (у 7,9 разів), і НЯ, що призвело до припинення лікування (у 1,9 разів). Не було відзначено суттєвих відмінностей щодо респіраторних НЯ (таких як кашель, задишка, бронхіт і назофарингіт), головного болю, серйозних НЯ або тяжких НЯ (4). Вища частота НЯ в групі нінтеданібу спостерігалася незалежно від того, чи мали пацієнти рентгенологічний патерн ЗІП чи не-ЗІП (4) і незалежно від типу основного ІЗЛ (164), хоча повідомлялося про незначні відмінності між групами, в яких НЯ були позитивними.

Якість доказів. Якість доказів була низькою для всіх результатів, що означає, що комітет повинен мати низьку впевненість у оцінюваних ефектах, отже, узагальнені нижче ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Загальна низька оцінка якості базується на найнижчій оцінці якості доказів щодо двох критичних результатів: якість доказів була помірною для прогресування захворювання, але низькою для смертності, оскільки було оглянуто одне рандомізоване випробування з невеликою кількістю явищ, тому довірчі інтервали включали як користь, так і шкоду.

ВИСНОВКИ КОМІТЕТУ З РОЗРОБКИ НАСТАНОВ. Рішення зробити умовну рекомендацію щодо застосування нінтеданіб у пацієнтів з ПЛФ

ґрунтувалося на двох основних факторах: 1) відбулося статистично значуще зниження прогресування захворювання, що вимірюється за щорічним зниженням ФЖЄЛ, і 2) припинення лікування призвело до зникнення НЯ. Слід зазначити, що комітет визнав, що ефекти терапії можуть відрізнятись залежно від типу основного ІЗЛ і що в майбутньому лікування може базуватися на основному ІЗЛ, однак наразі даних, що обґрунтовують такий цілеспрямований підхід, недостатньо. Тому комітет зробив рекомендацію для дослідження з метою оцінки ефективності, результативності та НЯ нінтеданібу у пацієнтів з ПЛФ, спричиненим специфічними типами ІЗЛ.

**ГОЛОСУВАННЯ КОМІТЕТУ З РОЗРОБКИ НАСТАНОВ.** Голосування комітету відбувалося у такий спосіб: настійна рекомендація за нінтеданіб – 10 з 34 (29%), умовна рекомендація за нінтеданіб – 21 з 34 (62%), умовна рекомендація проти нінтеданібу – 0 з 34 (0%) та настійна рекомендація проти нінтеданібу – 0 з 34 (0%). Троє учасників (9%) утрималися від голосування: 1 посилався на недостатність доказів для надання рекомендації, а 2 – на недостатню кваліфікацію для винесення обґрунтованого судження.

**НЕОБХІДНІСТЬ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Проведене рандомізоване випробування включало 663 пацієнтів з ПЛФ, але кількість осіб з різними типами ІЗЛ, які можуть проявлятися у вигляді ПЛФ, була невеликою – лише від 12 до 173. Обмежений аналіз показує, що різні типи ІЗЛ можуть мати диференціальні ефекти. Існує потреба в проведенні додаткових випробувань для кращої кількісної оцінки ефектів лікування та виявлення конкретних груп пацієнтів, які, швидше за все, отримують користь від терапії.

Напрямки подальших досліджень

- Необхідність подальших досліджень антифіброзної терапії при ПЛФ описано вище. Додаткові потреби включають таке:

- Визначити причини того, що у підгрупі пацієнтів з ІЗЛ різної етіології за відносно короткий час розвивається прогресуючий необоротний фіброзний фенотип, незважаючи на початкове лікування, включно з тригерами, генетичною схильністю і роллю ремоделювання судин (165-167).

- Валідувати сироваткові біомаркери для ідентифікації осіб, які піддаються ризику ПЛФ (168, 169), для чого можуть використовуватися протомні аналізи периферичної крові та рідини БАЛ (169-171) і транскриптомні дослідження (170, 172, 173).

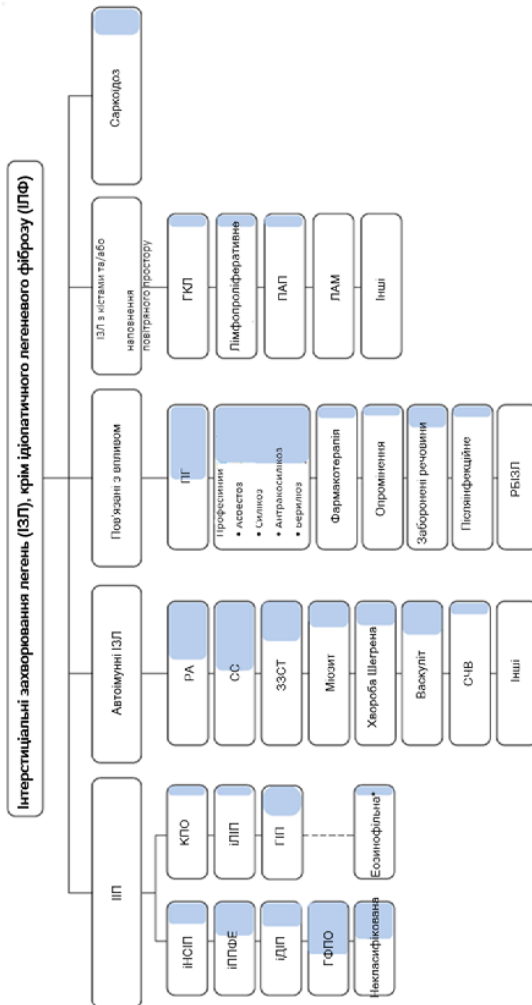
- Валідувати згорточні нейронні мережі (наприклад, алгоритми машинного та глибокого навчання), розроблені на основі великих наборів даних КТВРЗ, які можуть бути корисними для розпізнавання патернів захворювань, прогнозування та виявлення прогресування (159, 174-177), а також для характеристики випадково виявленої ІЛП (176, 178).

Надати пріоритет дослідженням, пов'язаним із графіком і послідовністю застосування антифіброзних препаратів у контексті кортикостероїдів та імунодепресантів при різних типах ІЗЛ, які можуть проявлятися у вигляді ПЛФ.

### ВИСНОВКИ

Міжнародний багатопрофільний комітет експертів описав рентгенологічні та гістопатологічні ознаки ЗП, діагностичне обстеження при ІЛФ та лікування GER при ІЛФ. Комітет також надав визначення ПЛФ, описав фізіологічні, рентгенологічні та гістопатологічні ознаки ПЛФ, а також розглянув питання антифіброзного лікування ПЛФ. У відповідь на два конкретних питання щодо діагностики ІЛФ, два конкретних питання щодо лікування ІЛФ та два конкретних питання щодо фармакоterapiї ПЛФ було сформульовано доказові рекомендації. Ці рекомендації не є обов'язковими, оскільки вони не можуть врахувати всі унікальні клінічні обставини, і їх слід переглядати у міру публікації нових доказів. Ця настанова була розглянута Комітетом ATS з покращення якості та впровадження; було визначено, що жодна з рекомендацій не є відповідними цілями для показників ефективності.

## Додаток 2. Ідіопатичні захворювання легень, крім ідіопатичного легеневого фіброзу



Комітет ATS/ERS визнає, що еозинофільна пневмонія невідомої етіології не була включена до класифікації ІІІ.

Затінена зона представляє розрахункову частку пацієнтів з різними типами ІЗЛ, які проявляються у вигляді ПЛФ.

іППФЕ – ідіопатичний плевропаренхіматозний фіброеластоз  
ЛАМ – лімфангіолейоміоматоз  
ГКЛ – гістіоцитоз з клітин Лангерганса  
ЗЗСТ – змішане захворювання сполучної тканини  
ЛАП – легеневий альвеолярний протеїноз,  
ПМ – поліміозит  
РА – ревматоїдний артрит  
СЧВ – системний червоний вовчак  
СС – системний склероз  
ГФПО – гостра фібринозна пневмонія, що організується  
ГП – гостра інтерстиціальна пневмонія  
КПО – криптогенна пневмонія, що організується  
ДМ – дерматоміозит  
ПГ – пневмоніт гіперчутливості  
іДП – ідіопатична ДП  
ІП – ідіопатична інтерстиціальна пневмонія  
іЛП – ідіопатична лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія  
іНСП – ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія

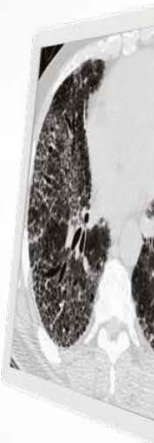


## ЗУСТРІНЬТЕ інтерстиціальні захворювання легень з прогресуючим фенотипом

# У ВСЕОЗБРОЄННІ

та змінійте прогресування  
захворювання, стримуючи  
погіршення функції легень<sup>1-4</sup>

**ОФЕВ®** є першим зареєстрованим  
антифібротичним засобом  
для лікування інтерстиціальних  
захворювань легень  
з прогресуючим фенотипом



**ПОЧНІТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАРАЗ, оскільки ОФЕВ® стабільно зменшує погіршення функції легень при різних інтерстиціальних захворюваннях легень з прогресуючим фенотипом та має керований профіль безпеки та просте і зручне дозування<sup>1-5</sup>**



**Найчастіші побічні ефекти були легкого ступеню тяжкості, пов'язані з ШКТ, вони могли бути ефективно коригованими у більшості пацієнтів з ІЗЛ-ПФ<sup>1-5</sup>**

**Простота дозування: лише одна капсула 150 мг двічі на день!**

Користуйтеся інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ОФЕВ®. Склад: діючі речовини: нінтеданіб, 1 капсула містить 150 мг або 150 мг інтедабуру (у вигляді солі), допоміжні речовини: тригліцериди середньланольні, титрант ліній, ліцитин (соевий) (E 322), оболонка капсули желатиної, гідроксид заліза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоного (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), червоно-чорного кольору для маркування капсул, шпатель, етанол, пропіленгліколь (E 1503), заліза оксид червоного (E 172), Плавальська форма. Капсули м'які. Основні фізико-хімічні властивості: ОФЕВ, капсули м'які по 150 мг: Препарувати: перорально м'які желатинові капсули порожнього кольору, з одного боку червоною написаною лінійкою кольору «Boehringer Ingelheim» і маркуванням «150». Капсули містять м'яку суцільно окрасовану оболонку. ОФЕВ, капсули м'які по 150 мг: Препарувати: перорально м'які желатинові капсули коричневого кольору «Boehringer Ingelheim» і маркуванням «150». Капсули містять м'яку суцільно окрасовану оболонку. Фармакокорекційна група: Антиплевральні засоби. Інгібітори протинази. Код АТХ: L01E X09. Назначення: ОФЕВ показаний для лікування біологічного плеврального фіброзу (ПФВ) у дорослих. ОФЕВ також показаний для лікування інших хронічних фіброзних інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) з прогресуючим фенотипом у дорослих. ОФЕВ показаний для лікування інтерстиціальних захворювань легень при системній склерозній (системному склерозі) (ПФ-СС). Прогнозування. Вартість (див. розділ «Застосування та період вартості» або

додавання графіком). Пацієнти чутливі до нікотину, вартість на сої або до рідких м'ячів із доповненою речовиною препарату. Спосіб застосування та дозування. Лікування препаратом має розпочинати після з'ясування діагностично та лікування ставів для яких показаний лікарський засіб ОФЕВ. Діюча речовина дозу препарату становить 150 мг двічі на добу, найбільше через кожні 12 годин. Доза 150 мг двічі на добу рекомендується лише тим пацієнтам, які мають переносити дозу 150 мг двічі на добу. Ризик побічних дій препарату буде збільшений, то слід продовжити прийом препарату в подвійно рекомендованій дозі за рекомендацією лікаря протягом препарату. Якщо доза була пропущена, лікар не повинен приймати додаткову дозу препарату. Максимальна доза для осіб до 300 кг: Коригувати дозу. При розвитку побічних реакцій на препарат ОФЕВ (див. розділ «Побічні ефекти застосування», «Побічні реакції») не додавати до симптоматичної терапії у разі необхідності рекомендується зменшити дозу або тимчасово припинити лікування доки небувають реакції на якісні дозу, якщо мають місце побічні реакції. Лікування препаратом ОФЕВ може бути відновлено в дозі 150 мг двічі на добу або в зменшеній дозі (100 мг двічі на добу). Якщо пацієнт на переносить дозу препарату 150 мг двічі на добу, лікування препаратом ОФЕВ слід припинити. Побічні реакції: У клінічних дослідженнях та постмаркетинговій практиці найчастішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням нінтеданіб, були діарея, нудота і блювотина, біль у ділянці живота, збільшення кислотності, збільшення швидкості і частоти дихання, фібріляція шлуночка, кашель, запорова, запалення. Виробник: Бейнгер Інжелхайм Фірма ГІОХ І Ко, КГ, Регістраційне посвідчення: ІАХБ151500102, капсули 150 мг; ІАХБ151500101 (капсули 100 мг).

\*Точна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОФЕВ®.

Інформація про лікарський засіб для розширення у спеціалізованих медичних закладах виключно для професійної сфери «медична індустрія», а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, конференцій на медичну тематику або у разі надання спеціальної інформації згідно з вимогами професійної сфери «медична індустрія».

При відсутності побічних реакцій, з лікуванням щодо ваги та показник при застосуванні лікарського засобу нінтеданіб «Boehringer Ingelheim», що мають відношення до анатомічного ваги, слід звертатися за телефон: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або поштою: +380 86 163 7950, або електронною поштою: [uk\\_english\\_boehringer-ingelheim.com](mailto:uk_english_boehringer-ingelheim.com)

Лікування стосовно медичної інформації, будь ласка, надішліть на електронну адресу: [MEDIALIM@medialim.com](mailto:MEDIALIM@medialim.com) або [KOR@boehringer-ingelheim.com](mailto:KOR@boehringer-ingelheim.com)

Представителю «Бейнгер Інжелхайм РІВ ГІОХ енд Ко КГ» в Україні: 04073 м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

PC-UA-100199-Respiratory-OFEV-04.2024



ІЗЛ-ПФ — інтерстиціальне захворювання легень з прогресуючим фенотипом; ІПФ — ідіопатичний плевральний фіброз; СС-ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень, асоційоване з системною склерозом.



**Журавльов Валерій Олексійович** – кандидат медичних наук, директор клінічного санаторія «Роша» приватного акціонерного товариства лікувально-оздоровчих закладів профспілок України «Укрпрофоздоровчия», Харків, Україна  
Адреса: Україна, 62417, Харківська обл., Харківський район, с.м.т. Пісочин, вул. Санаторна, 46.  
E-mail: [sanroscha@ukr.net](mailto:sanroscha@ukr.net)

*Для нотаток*

Наукове видання

**Ходош** Едуард Михайлович  
**Щербань** Микола Гаврилович

**МОРФОЛОГІЧНІ  
ТА КЛІНІКО-ПРОМЕНЕВІ ОСНОВИ  
ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ЛЕГЕНЬ**  
(історія, клініка, патоморфологія, фіброзні  
ускладнення, променева діагностика)

**Монографія**

Верстання *О. А. Лисенко*

Підписано до друку 23.12.2024. Формат 60×90/16.  
Ум. друк. арк. 26. Обл.-вид. арк. 20,8. Тираж 200 пр. Зам. №202

ТОВ «Видавничий дім «Право»,  
вул. Харківських Дивізій, 11/2, м. Харків, Україна  
Для кореспонденції: а/с 822, м. Харків, 61023, Україна  
Тел.: (050) 409-08-69, (067) 574-81-20, (063) 254-50-84

Вебсайт: <https://pravo-izdat.com.ua>

E-mail для замовників послуг: [verstka@pravo-izdat.com.ua](mailto:verstka@pravo-izdat.com.ua)

E-mail для покупців: [sales@pravo-izdat.com.ua](mailto:sales@pravo-izdat.com.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 8024 від 05.12.2023

Виготовлено ТОВ «Промарт»,  
вул. Весніна, 12, Харків, 61023, Україна  
Тел. (057) 717-25-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 5748 від 06.11.2017