

Пневмокониозы: современные взгляды

С.А. Бабанов¹, Л.А. Стрижаков², М.В. Лебедева², В.В. Фомин², Д.С. Будащ¹, А.Г. Байкова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена актуальной проблеме – пылевым заболеваниям легких. Рассматриваются особенности возникновения и течения пылевых поражений легких, занимающих значительное место в общей структуре профессиональной заболеваемости. Обсуждаются современные подходы к диагностике, лечению и профилактике при пневмокониозах.

Ключевые слова: пылевые заболевания легких, пневмокониозы, силикоз, диагностика, лечение, профилактика.

Для цитирования: Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. и др. Пневмокониозы: современные взгляды. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 107–113. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000066

Pneumoconioses: modern view

S.A. Babanov¹, L.A. Strizhakov², M.V. Lebedeva², V.V. Fomin², D.S. Budash¹, A.G. Baikova¹

¹Samara Federal State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article is devoted to the actual problem – dust diseases of the lungs. The peculiarities of occurrence and course of pulmonary lesions that have a significant place in the overall structure of occupational morbidity are considered. Modern approaches to treatment, diagnostics and prevention issues in pneumoconiosis are discussed.

Keywords: dust pulmonary diseases, pneumoconiosis, silicosis, diagnostics, treatment, prevention.

For citation: Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lebedeva M.V., et al. *Pneumoconioses: modern view. Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 107–113. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000066

АПДФ – аэрозоли преимущественно фиброгенного действия

ДН – дыхательная недостаточность

КТ – компьютерная томограмма

ОГК – органы грудной клетки

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

FGF2 – фактор роста фибробластов

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

SP – сурфактантные протеины

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

В структуре профессиональной заболеваемости в Российской Федерации третье место занимают профессиональные заболевания, обусловленные воздействием промышленных аэрозолей. Пневмокониозы (силикозы) вследствие воздействия пыли, содержащей кремний, в группе профессиональных заболеваний, вызванных воздействием на организм работников промышленных аэрозолей, составляют около 25%. В настоящее время потенциально опасными производственными для развития пневмокониоза считаются горнорудная, горнодобывающая, машиностроительная, металлургическая, металлообрабатывающая, строительная отрасли промышленности, электросварочные работы [1]. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов», пневмокониозы – интерстициальные заболевания легких профессионального генеза, вызванные длительным вдыханием высоких концентраций неорганической пыли [2].

До середины XIX века врачи не отделяли пылевые болезни легких от легочной чахотки, называя их «чахоткой рудокопов» [3]. Т. Парацельс писал о чахотке и других болезнях горняков. В 1700 г. итальянский ученый Б. Рамаццини в труде «О болезнях ремесленников» проследил связь воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей и возникновение профессиональных заболеваний органов дыхания [4]. М.В. Ломоносов отмечал болезни дыхательных путей у рудокопов в «Первых основаниях металлур-

гии, или рудных дел» [5]. А.Н. Никитин в книге «Болезни рабочих с указанием предохранительных мер» в 1847 г. представил возникновение и течение профессиональных заболеваний дыхательной системы с анализом условий труда 120 профессий, у 40 из которых промышленные вредности обуславливали развитие болезней органов дыхания [6]. Ф.Ф. Эрисман в 1872 г. описал профессиональное поражение легких: «...отложение в легких шлифовальной пыли, смеси, состоящей из частичек металла и песчаника...» [7].

Этиология. Критериями диагноза пневмокониоза являются наличие профессионального маршрута; контакта с вредным производственным фактором – высоко-, средне-, малофиброгенными промышленными аэрозолями, высокодисперсными сварочными аэрозолями, а также веществами раздражающего действия и/или низко- и высокомолекулярными аллергенами по данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда, в итоговой части которой должно быть заключение об условиях труда работника, которое дается в соответствии с "Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утверждено Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005) [8]. Кроме того, к критериям диагноза пневмокониоза относится наличие патогномичных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), характерные

Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) «Меняя парадигму лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией»

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк от имени авторов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени авторов. Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) «Меняя парадигму лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией». Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 114–116. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000185

Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension"

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk on behalf of the team of co-authors

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of the team of co-authors. Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension". Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 114–116. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000185

ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ФК – функциональный класс

IP-рецепторы – рецепторы простациклина
NT-proBNP – промозговой натрийуретический пропептид

9 декабря 2018 г. в Москве состоялся Совет экспертов по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, признанные экспертами в области диагностики и лечения ЛАГ:

И.Е. Чазова (председатель), акад. РАН, д.м.н., проф.; С.Н. Авдеев, член-корр. РАН, д.м.н., проф.; О.Л. Барбараш, член-корр. РАН, д.м.н., проф.; А.В. Волков, к.м.н.; С.В. Горбачевский, д.м.н., проф.; Т.В. Мартынюк, д.м.н.; О.М. Моисеева, д.м.н.; Н.А. Царёва, к.м.н.; А.А. Шмальц, д.м.н.

Заседание было посвящено обсуждению новой парадигмы лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), направленной на реализацию целевой стратегии и улучшение отдаленных исходов заболевания, рассмотрению наиболее распространенных подходов к лечению пациентов с ЛАГ в России, их соответствия российским и международным клиническим рекомендациям, а также определению места селексиапа, первого агониста IP-рецепторов простациклина, в российской практике.

За последние 10–15 лет в области лечения ЛАГ произошли уникальные перемены, связанные с разработкой и внедрением новых подходов к лекарственной терапии на основании результатов более 30 рандомизированных клинических исследований [1].

В отечественной системе здравоохранения только идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относится к орфанным заболеваниям, и пациенты с этой патологией могут получать постоянное лечение специфическими препаратами в рамках дотационных программ. Вместе с тем поздняя диагностика и несвоевременное начало лечения могут привести к сокращению жизни пациентов. Медиана продолжительности жизни пациентов с ИЛГ в эру до появления специфической терапии составляла 2,8 года, для пациентов с IV функциональным классом (ФК) – около 6 мес с момента установления диагноза [2]. Так, по данным первого регистра США, выживаемость больных ЛАГ к 1-му и 3-му году наблюдения составляла 68 и 47% соответственно [3]. Современная ЛАГ-специфическая терапия

привела к значительной позитивной динамике выживаемости пациентов (по данным французского регистра, к 1-му и 3-му году 90 и 75% соответственно) [4].

В настоящее время для когорты пациентов с ЛАГ с исходным низким риском наступления фатального исхода летальность в течение года составляет 2,8%, у пациентов с промежуточным риском – 9,9%, с высоким риском – 21,2% [5].

Наихудшим прогнозом характеризуются пациенты с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, в частности с системной склеродермией. Средняя продолжительность жизни пациентов с момента первых симптомов составляет 32 мес, а 5-летняя выживаемость катастрофически снижена до 4% [6]. Препараты для лечения ЛАГ первого поколения (силденафил и бозентан) несколько улучшили прогноз пациентов, однако 5-летняя выживаемость по-прежнему хуже, чем при ИЛГ, и составляет 51% [7].

Для характеристики степени тяжести и прогноза пациентов с ЛАГ рекомендуется проводить комплексную оценку клинического и функционального статуса, темпов прогрессирования заболевания, данных инструментального обследования и гемодинамических показателей, на основании которых разработаны шкалы стратификации риска летального исхода.

Применение шкалы стратификации риска в клинической практике влияет на выбор стратегии и объема специфической терапии, динамическую оценку эффективности проводимой терапии, а также на принятие решения о необходимости и сроках проведения альтернативных методов лечения.

В настоящее время в России и Европе используется шкала стратификации риска, предложенная в 2015 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Данная шкала основана на результатах трех регистров, в которые включено 3135 пациентов [8–10].

Стратегия лечения пациентов с ЛАГ ориентирована на достижение целей терапии, указывающих на низкий риск летального исхода, и включает достижение I или II ФК согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, нормализацию размеров правых отделов сердца и функции правого желудочка согласно данным эхокардиографии и/или магнитно-резонансной томографии (площадь правого предсердия <18 см², отсутствие выпота в полости перикарда), снижение среднего давления в правом предсердии <8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса $\geq 2,5$ л/мин/м² по данным катетеризации правых отделов сердца, дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы более 440 м, значение пикового потребления кислорода (VO₂peak) >15 мл/мин/кг и вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO₂ slope) <36 л/мин по данным спирометрии, нормальные значения N-терминального промозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Риск летального исхода в течение 1 года у пациентов с ЛАГ определяется при оценке всех вышеперечисленных параметров.

Рекомендовано осуществлять оценку риска пациента как исходно (на момент верификации диагноза), так и в динамике каждые 3–6 мес.

Модификация риска у каждого пациента происходит индивидуально с учетом скорости прогрессирования заболевания, наличием или отсутствием признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, синкопальных состояний, характера сопутствующей патологии, возраста и пола пациента.

Следует учитывать, что описанные цели терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы у больных, исходно находившихся в очень тяжелом состоянии с выраженной декомпенсацией сердечной недостаточности, тяжелой сопутствующей патологией или у пожилых пациентов. Также в российских регионах имеются сложности в проведении необходимого обследования в полном объеме.

Патогенетическая терапия является важным достижением в современной стратегии лечения больных ЛАГ. Она направлена на улучшение и/или стабилизацию клинического состояния, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение гемодинамических показателей и качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [11]. Однако, несмотря на очевидные успехи в лечении больных, страдающих ЛАГ, улучшение клинических исходов, заболевание остается жизнеугрожающим, а прогноз – неблагоприятным.

Простаноиды являются перспективной группой препаратов для лечения ЛАГ, поскольку обладают не только вазодилатирующим, но также антиагрегантным и антипролиферативным действием. Поэтому вполне логичным представляется использовать простациклин и его аналоги для лечения больных с различными формами ЛАГ. Однако широкое применение синтетических аналогов простациклина ограничивается его нестабильностью. Период полувыведения составляет около 1–2 мин. Инактивация препарата про-

исходит в печени. При внутривенном введении простациклин вызывает дилатацию не только легочных, но и периферических артерий, поэтому возможно развитие системной гипотонии.

В настоящее время в мире широко используются три аналога простациклина: эпопростенол, трепростинил и илопрост [11]. В России эпопростенол и трепростинил в настоящее время не зарегистрированы. На территории нашей страны единственным препаратом из класса простааноидов, одобренным для лечения больных ЛАГ, является ингаляционный илопрост [12]. В числе побочных эффектов ингаляционного илопроста указываются кашель (39%), головная боль (30%), гиперемия лица (27%), тошнота (13%), бессонница (8%), приливы жара и боли в челюстях.

По данным национального регистра, лечение единственным специфическим препаратом получают 62,1% пациентов с ЛАГ, тогда как частота назначения двойной комбинированной терапии составляет 32,7%, а трехкомпонентной – 5,2%. По-прежнему лидерами среди лекарственных препаратов являются силденафил (50,6%) и бозентан (20,9%), учитывая их стоимость и наличие доступных генерических препаратов. В России илопрост в виде монотерапии применяется всего у 2% пациентов. В составе комбинированной терапии его доля возрастает до 6%.

Селексипаг – первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина для перорального назначения. Хотя селексипаг и его метаболиты воздействуют на IP-рецепторы подобно эндогенному простациклину (агонизм по отношению к IP-рецепторам), по химическому строению и фармакологическому действию они отличаются от простациклина [11]. В 2015 г. представлены результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы в параллельных группах с рандомизацией в соотношении 1:1 (GRIPHON), основной целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность селексипага у пациентов с ЛАГ. При оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селексипаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ (комбинированная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простааноидов или постоянная O₂-терапия вследствие прогрессирования заболевания), на 39% [относительный риск (ОР) 0,61; p=0,0001]. В рамках данного исследования 23% пациентов получали низкие дозы, 30% – средние, а большинство пациентов – высокие дозы селексипага, которые варьировали от 1200 до 1600 мкг два раза в сутки. В исследовании GRIPHON 56% составили больные с ИЛГ, 28,9% – пациенты с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, из которых большинство пациентов имели системную склеродермию [13].

У 16,9% пациентов отмечались нежелательные явления, связанные с приемом агониста IP-рецепторов – головная боль, диарея, тошнота, тризмы, боли в мышцах, боли в конечностях и приливы. Причем вышеперечисленные эффекты описывали также 8% пациентов, получавших плацебо. В группе селексипага нежелательные явления оценивались

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., директор, руководитель отд. гипертензии; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Мартьянок Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца; тел.: 8(495)414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

как легкие или умеренной выраженности и в подавляющем большинстве случаев не потребовали отмены лечения.

По итогам дискуссии эксперты пришли к следующим выводам:

1. Большинство российских пациентов с ЛАГ получают монотерапию (генерические формы силденафила и бозентана).

2. Несмотря на то что ЛАГ является хроническим жизнеугрожающим заболеванием, эскалация ЛАГ-специфической терапии проводится в подавляющем большинстве случаев только при клиническом ухудшении состояния пациентов. Комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами должна назначаться на более ранних стадиях заболевания.

3. Стратегия, направленная на краткосрочные результаты лечения, не эффективна.

4. В Российской Федерации отсутствуют парентеральные формы простаноидов для лечения наиболее тяжелых пациентов (не менее 10% больных в общей когорте). Илопрост в виде монотерапии получают 2% пациентов, в составе комбинированной терапии – 6% больных.

5. Необходимо менять парадигму лечения ЛАГ в России. Для обеспечения возможности быстрой оценки состояния больных ЛАГ, независимо от оснащенности медицинского учреждения, где наблюдается пациент, рекомендуется предложить упрощенную шкалу стратификации риска, тогда как для экспертных центров, обладающих всем перечнем необходимых методов исследования, сохранить развернутую, ранее используемую шкалу оценки.

6. Больных с сохраняющимся промежуточным и высоким риском необходимо направлять в экспертный центр для решения вопроса об эскалации терапии.

7. В целях дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи больным ЛАГ и внедрения методов стратификации риска в реальную клиническую практику рекомендовано проводить обучение врачей, разрабо-

тать стандарты диагностики и лечения ЛАГ, а также способствовать созданию экспертных центров в Российской Федерации.

8. Результаты исследования GRIPHON наглядно продемонстрировали, что новый селективный агонист рецепторов простациклина селексиаг способствует снижению смертности пациентов с ЛАГ при назначении в виде монотерапии и в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, что свидетельствует о необходимости раннего назначения ЛАГ-специфических препаратов, способных улучшать отдаленный прогноз пациентов.

9. Селексиаг можно рассматривать как препарат второго и третьего ряда. Возможно назначение препарата у пациентов с II и III ФК в составе стартовой комбинированной терапии. Однако появление селексиага вероятно не изменит место ингаляционного илопроста, поскольку последний применяется у наиболее тяжелых больных ЛАГ.

10. В связи с появлением нового лекарственного препарата для лечения ЛАГ требуется внести изменения в национальные клинические рекомендации. Селексиаг должен быть изучен в российской практике, предпочтительно в рамках наблюдательных программ.

Таким образом, по итогам экспертного совета обсуждена новая парадигма лечения ЛАГ, направленная на улучшение отдаленных исходов заболевания, и определено потенциальное место селексиага – первого агониста IP-рецепторов простациклина в клинической практике. Появление этого инновационного препарата, обладающего уникальным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов, страдающих этой тяжелой и угрожающей жизни патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403. doi:10.1093/eurheartj/ehp022
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-49.
- Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser J, et al. Integration of Clinical and Hemodynamic Parameters in the Prediction of Long-term Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1285-93.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2). doi:10.1183/13993003.00740-2017
- Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н., Данилов Н.М., Глухова С.И., Гусева Н.Г., Чазова И.Е., Насонова В.А. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24-8 [Volkov A, Martynyuk T, Yudkina N, Danilov N, Gluhova S, Guseva N, Chazova I, Nasonov V. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):24-8 (In Russ.)].
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2). doi:10.1183/13993003.00889-2017
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):pii: 1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017
- Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Intern J Cardiology*. 2013;168(2):871-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015
- ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2250-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
- Федеральные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. <http://cr.rosminzdrav.ru/> [Federal recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (In Russ.)].
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-33. doi:10.1056/NEJMoal503184

Поступила 24.12.2018