

Автореферат диссертации Мазаевой Ларисы Алексеевны  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Мазаева Лариса Алексеевна**

**БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У МУКОМОЛОВ**

**14.01.25 – пульмонология.**

**Медицинские науки**

**Д001.052.01**

Учреждение Российской академии медицинских наук

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН

107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. 8(499) 785-90-05

Email: [citramn@online.ru](mailto:citramn@online.ru)

Предполагаемая дата защиты диссертации – 12.10.2010

*На правах рукописи*

**Мазаева Лариса Алексеевна**

**БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ  
У МУКОМОЛОВ**

**14.01.25 – пульмонология.**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Москва - 2011**

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук  
Центральном НИИ туберкулеза РАМН

(Директор – член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор  
Ерохин В.В.).

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
Шмелев Евгений Иванович;

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор  
Айсанов Заурбек Рамазанович;

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
Дворецкий Леонид Иванович;  
доктор медицинских наук, профессор  
Дидковский Николай Антонович

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический  
университет Росздрава»

Защита состоится 24 мая 2011 г. в 13:00 часов на заседании  
диссертационного совета при ЦНИИТ РАМН по адресу:  
107564 г. Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНИИТ РАМН.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Фирсова  
Вера Аркадьевна

### **Актуальность проблемы.**

Высокая распространенность и неуклонный рост числа больных заболеваниями органов дыхания – характерная черта современного общества. Среди множества причин заболеваний респираторной системы важная роль принадлежит факторам экологической агрессии: табакокурение, экология жилища, экология производства. Высокое содержание производственных факторов экологической агрессии ведет к возникновению острых и хронических заболеваний внутренних органов, в том числе и легких. В современном производстве содержание на рабочих местах факторов экологической агрессии, являющихся результатом производственного процесса, регламентируется гигиеническими нормами в виде предельно допустимых концентраций (ПДК) и производится систематический контроль соблюдения этих норм. Мукомольное производство – одно из древнейших производств цивилизации. Известно, что люди, чья респираторная система подвергается хроническому влиянию органической пыли – основные кандидаты на формирование болезней органов дыхания. Несмотря на использование современных методов гигиены труда, позволяющие не допускать превышения ПДК мучной пыли на рабочих местах, минимальное ее содержание, формально не являющееся вредоносным, на рабочих местах остается. Известно, что рожь и пшеница относятся к числу аллергогенных субстанций, особенно при ингаляции мучной пыли. В то же время практически не изучено влияние длительного воздействия микродоз мучной пыли на лиц, работающих на мукомольном производстве. Получение информации о влиянии муки на органы дыхания мукомолов будет способствовать формированию концепции о резистентности к факторам риска и разработки мер первичной и вторичной профилактики болезней легких у мукомолов, что и определяет актуальность исследования.

**Цель исследования:** изучить особенности возникновения и течения хронических болезней органов дыхания у работников мукомольного комбината, а также эффективность их лечения.

**Задачи исследования:**

1. Провести скринирующее исследование сотрудников мелькомбината для выявления заболеваний респираторной системы.
2. Оценить особенности функции внешнего дыхания у мукомолов.
3. Изучить особенности течения болезней респираторной системы у мукомолов.
4. Исследовать характер алергизации по уровню общего IgE и IgE ко ржи и пшенице.
5. Провести оценку эффективности базисной терапии бронхиальной астмы (БА) и хронического бронхита (ХБ) у мукомолов.

**Научная новизна**

Получены неизвестные ранее данные об особенностях возникновения и течения основных заболеваний органов дыхания у мукомолов, работающих на различных производственных участках в условиях допустимой концентрации мучной пыли в окружающей среде. Не выявлено различий в обнаружении болезней респираторной системы в зависимости от основного места работы (администрация, мельницы, цеха). У всех мукомолов, относящихся к группе здоровых, за пятилетний период наблюдения появилась респираторная симптоматика, при этом объемные и скоростные показатели спирометрии оставались нормальными. Среди мукомолов, входящих в "группу риска", отмечено появление и нарастание респираторных симптомов, среди которых наиболее распространенными были кашель (86,7%) и одышка (66,7%). У них значительно возрос уровень IgE. У мукомолов, больных хроническим бронхитом, за период 5-летнего

наблюдения средние показатели выраженности респираторной симптоматики не изменились. У мукомолов, больных хроническим бронхитом, получавших систематическую терапию беродуалом произошло увеличение средних показателей объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), пиковой скорости выдоха (ПСВ) и максимальной скорости выдоха 25% жизненной емкости легких (МСВ25). Наибольший лечебный эффект беродуала достигнут на 3 неделе применения препарата. Среди мукомолов, больных бронхиальной астмой, у 91,9% заболевание протекает как частично контролируемое (по GINA 2008), а 8,1% - как полностью контролируемое. независимо от проводимой базисной терапии происходило нарастание содержания общего IgE, а также признаков бронхиальной гиперреактивности.

### **Практическая ценность**

На мелькомбинате для контроля состояния респираторной системы целесообразно использовать разработанную анкету, спирометрию и определение в крови содержания IgE .

При работе с мукомолами, входящими в группу риска, целесообразно систематическое клиническое и спирометрическое наблюдение для раннего выявления заболевания и своевременного назначения терапии.

При работе с мукомолами, больными хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), целесообразно длительное назначение беродуала.

При работе с мукомолами, больными БА, в качестве базисной терапии рекомендуется применение беклометазона, в то время как кромолин и аколлат неэффективны.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Из 325 обследованных мукомолов у 11,7% (38 чел) не обнаружено признаков заболевания респираторной системы, 63,4% (206 чел), отнесены в "группу риска", 11,1% (36 чел) больных хроническим бронхитом и 13,8% (45 чел) больных бронхиальной астмой.

- У всех мукомолов, относящихся к группе здоровых, за пятилетний период наблюдения эпизоды респираторной симптоматики носили кратковременный и преходящий характер. При этом объемные и скоростные показатели спирометрии оставались нормальными.

- В процессе 5-летнего наблюдения за мукомолами, вошедшими в "группу риска", отмечено появление респираторных симптомов, среди которых наиболее распространенными были кашель (8,7%), выделение мокроты (4,85%), одышка (2,9%) сухие хрипы (2,4%). Скоростные и объемные показатели спирометрии оставались в пределах нормальных колебаний.

- У мукомолов, больных хроническим бронхитом, за период 5-летнего наблюдения средние показатели выраженности респираторной симптоматики не изменились.

- У мукомолов, больных хроническим обструктивным бронхитом, получавших систематическую терапию беродуалом произошло увеличение средних показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ и МСВ<sub>25</sub>. Наибольший лечебный эффект беродуала достигнут на 3 неделе применения препарата.

- Среди мукомолов, больных бронхиальной астмой, у 91,9% заболевание протекает как частично контролируемое (по GINA 2008), а 8,1% - как полностью контролируемое.

- При сравнении клинической эффективности беклометазона пропionato, кромолина и аколата как средств базисной терапии у мукомолов, больных бронхиальной астмой, установлена высокая клиническая эффективность беклометазона и практическое отсутствие лечебного эффекта у кромолина и аколата.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на двух Конгрессах Европейского респираторного общества, на 2 Конгрессах национального общества пульмонологов, опубликованы в 1 журнале, рекомендуемом ВАК, в 2 зарубежных журналах (тезисы), в 2 сборниках тезисов

Национальных Конгрессов по болезням легких. Материалы исследования неоднократно доложены на конференциях ЦНИИТ РАМН и 11 ГКБ.

Результаты работы внедрены в медпункте Мелькомбината «Сокольники».

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 118 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 4 рисунками, содержит 45 таблицы. Библиографический указатель включает 22 отечественных и 162 зарубежных источников.

### **Материалы и методы исследования.**

В соответствии с главной целью работы важнейшей задачей явилось изучение распространенности и связи поражения респираторного тракта с гигиенической характеристикой рабочих мест.

Мукомольный комбинат имеет 4 основных отделения:

- бестарный корпус (выбойный отдел);
- мельница № 1, которая включает компрессорное отделение, зерноочистку, размольное отделение;
- элеватор;
- мельница № 2, включающая в себя размольное и выбойное отделения, отделение зерноочистки.

По результатам санитарно-химического контроля, проводимого ежегодно, наиболее запыленными оказались выбойное отделение бестарного корпуса, элеватор и выбойное отделение мельницы № 2, где средняя концентрация пыли превышала  $3,7 \text{ мг} \backslash \text{ м}^3$ . Менее запыленным являлось размольное отделение мельницы № 1, где концентрация пыли не превышала  $3,4 \text{ мг} \backslash \text{ м}^3$ .

В отделении зерноочистки мельницы № 1, размольном отделении и отделении зерноочистки мельницы № 2 средняя концентрация пыли не



превышала  $3,2 \text{ мг} \backslash \text{ м}^3$ , в компрессорном отделении мельницы № 1 –  $3,3 \text{ мг} \backslash \text{ м}^3$ . Однако ни на одном из производственных участков уровень запыленности не превышал предельно допустимых норм.

Таким образом, контингенты обследованных лиц, работающих на мелькомбинате, формально не подвергались факторам экологической агрессии в соответствии с принятыми гигиеническими нормами.

В процессе работы проведено динамическое клинико-функциональное и лабораторное исследование 325 человек, постоянно работающих на Мелькомбинате в Сокольниках: 256 мужчин и 169 женщин в возрасте от 20 до 67 лет с продолжительностью работы на комбинате от 1,5 до 28 лет. Распределение обследованных лиц в зависимости от места работы было следующим: мельница 1 – 74 чел.; ремонтно-механический цех – 38 чел.; мельница 2 – 72 чел.; элеватор – 65 чел.; цех готовой продукции – 40 чел.; администрация – 36 чел. Нами специально исключались "новобранцы", т.е. лица, начавшие работу на комбинате менее года, поскольку нами условно взята годовая экспозиция факторов внешней среды на изучаемом производстве как критическая, т.е. достаточная для оказания своего вредоносного воздействия.

### **Результаты собственных исследований.**

На первом этапе работы с помощью специально разработанной анкеты и стандартного функционального, рентгенологического и лабораторного исследования 325 обследованных работников были выделены в 4 основных группы для дальнейшего динамического наблюдения.

Группы наблюдения.

1-я группа – (38 человек – 11,7% из всех обследованных) – здоровые, т.е. лица с отсутствием клинических проявлений респираторной патологии, нормальными показателями спирометрии и лабораторных тестов.

2-я группа – (206 человек – 63,4% из всех обследованных) – группа риска, характеризующаяся повышением, одного или нескольких лабораторных тестов (Ig E общий и Ig E специфический), при отсутствии клинической симптоматики и нарушений функциональной способности легких. Создание такой группы продиктовано наличием у них лабораторных признаков аллергизации организма, что может быть предшественником формирования и клинического проявления заболевания аллергической природы.

3-я группа - (36 человек – 11,1% из всех обследованных) – больные хроническим бронхитом, у которых имелись клинические проявления (кашель, отделение мокроты, одышка, сухие хрипы), нормальные или сниженные показатели ФВД и отрицательные нагрузочные ингаляционные тесты, отсутствие изменений содержания Ig E общего и Ig E специфического.

При этом у 22 больных ХБ - ОФВ1 был нормальным (80 и более % должных величин), у 9 – легкая степень обструкции (ОФВ1 менее 80, но более 70%), у 5 – средняя степень обструкции (ОФВ1 менее 70, но более 50%). 14 больным ХОБ в комплексную терапию был включен беродуал в виде дозированных ингаляций по 2 дозы от 2 до 4 раз в сутки в зависимости от выраженности респираторной симптоматики и показателей ОФВ1. Продолжительность приема беродуала была не менее 3 недель. Прием беродуала прекращался в случаях стойкой стабилизации субъективного состояния больных и стабилизации ОФВ1 в течение 3-х месяцев. Прием препарата возобновлялся при нарастании клинических симптомов и ухудшении показателей ОФВ1. Пациенты находились на амбулаторном режиме лечения и подвергались плановому исследованию до начала терапии, еженедельно первые 3 недели, а затем через каждые 3 месяца (всего 12 месяцев).

4-я группа – (45 человек – 13,9% из всех обследованных) – больные бронхиальной астмой (40 – частично контролируемая, 5 – полностью

контролируемая БА), у которых наряду с клиническими проявлениями (кашель, приступы удушья), нормальными или сниженными скоростными показателями ФВД (ОФВ1) были положительными бронходилатирующие и провокационные ингаляционные тесты и значительное повышение содержания Ig E общего и Ig E специфического. Все наблюдаемые больные были разделены на 3 группы в зависимости от назначенного препарата. Выбор базисной терапии основывался на степени контроля БА и предпочтения больных с учетом стероидофобии, отмеченной у большого количества больных. 20 больным БА были назначены ингаляционные ГКС (беклометазон пропионат в дозах в соответствии с выраженностью симптоматики 400 - 1000 мкг) , 15 больным БА назначался стабилизатор мембран тучных клеток (кромоллин), 10 назначен антагонист лейкотриеновых рецепторов (аколат). В дальнейшем через месяц оценивалась эффективность базисной терапии по респираторным симптомам, функциональным показателям у пациентов с БА.

Таблица 1

Сводная таблица по группам исследования.

Группы, выделенные при скрининге	Количество	Лица, подвергнутые лечению			
		Беклазон	Кромоллин	Аколат	Беродуал
Здоровые	38				
Группа риска	206				
Хронический бронхит	36				14
Бронхиальная астма	45	20	10	15	
Всего	325				

Таким образом, в результате этого этапа исследования получен ответ о частоте обнаружения респираторных заболеваний у обследованных лиц. При оценке частоты обнаружения заболеваний органов дыхания у

мукомолов в связи с их рабочими местами получен ответ о независимости наличия или отсутствия болезней от гигиенической характеристики рабочего места. По сути своей этот этап работы явился обоснованием 1 пункта выводов настоящей работы. С одной стороны этот факт характеризует ситуацию на комбинате как безопасную с точки зрения профессиональной патологии, с другой – является поводом для изучения генетической предрасположенности к соответствующим болезням, что выходило за рамки настоящей работы, но могло бы быть основанием для ее продолжения на новом методическом уровне.

После проведения разъяснительной беседы с мукомолами, отнесенными в группу "здоровые", 38 после подписания информированного согласия, приняли участие в длительном систематическом наблюдении за состоянием их здоровья в соответствии с протоколом исследования. Систематическое ежегодное клиническое наблюдение за лицами, входящими в группу здоровых, показало отсутствие у них постоянной респираторной симптоматики. За 5 лет наблюдения у этого контингента отмечены не чаще 1 - 2 раза в год возникновение острых респираторных заболеваний, продолжавшихся от 10 до 14 дней и существенно не влияющих на их трудоспособность. Причем доминировал кашель в виде покашливания, причем у 10 из 15 чел. выделялась слизистая мокрота. Вне острых респираторных заболеваний лица, отнесенные к категории здоровых так и оставались в этой группе наблюдения.

Динамическое спирометрическое обследование не установило отклонений от диапазона нормальных колебаний в спирограммах. Однако к концу наблюдения имеется достоверное увеличение средних показателей индекса прироста (проба с бета-2-агонистом) и коэффициента бронхоспазма (проба с метахолином) по ОФВ<sub>1</sub>. Исследование содержания IgE демонстрирует увеличение уровня этого иммуноглобулина. Обсуждая и анализируя обнаруженные феномены в

группе "здоровых" нами отвергнуто предположение о том, что возникновение покашливания на самом деле явилось результатом более пристального внимания пациентов к своему состоянию здоровья, индуцированное общением с врачами исследовательской группы. Тем более, это покашливание не было приступообразным и проявлялось преимущественно в утренние часы. Все клинические признаки позволяли отнести их к категории острых респираторных заболеваний. Стандартное спирометрическое исследование не выявило патологии, однако в нагрузочных тестах обнаружены признаки бронхиальной гиперреактивности, которые по-видимому, являются следствием сенсibilизации к компонентам мучной пыли, что подтверждается повышением содержания IgE у этих лиц. За период наблюдения у этих лиц не развились четко выраженные болезни органов дыхания. Однако по завершении 5-летнего наблюдения эти лица отнесены в группу риска, их материалы переданы в здравпункт мелькомбината для дальнейшего наблюдения и профилактики формирования заболевания легких. Результаты этого раздела работы легли в основу 2 пункта выводов.

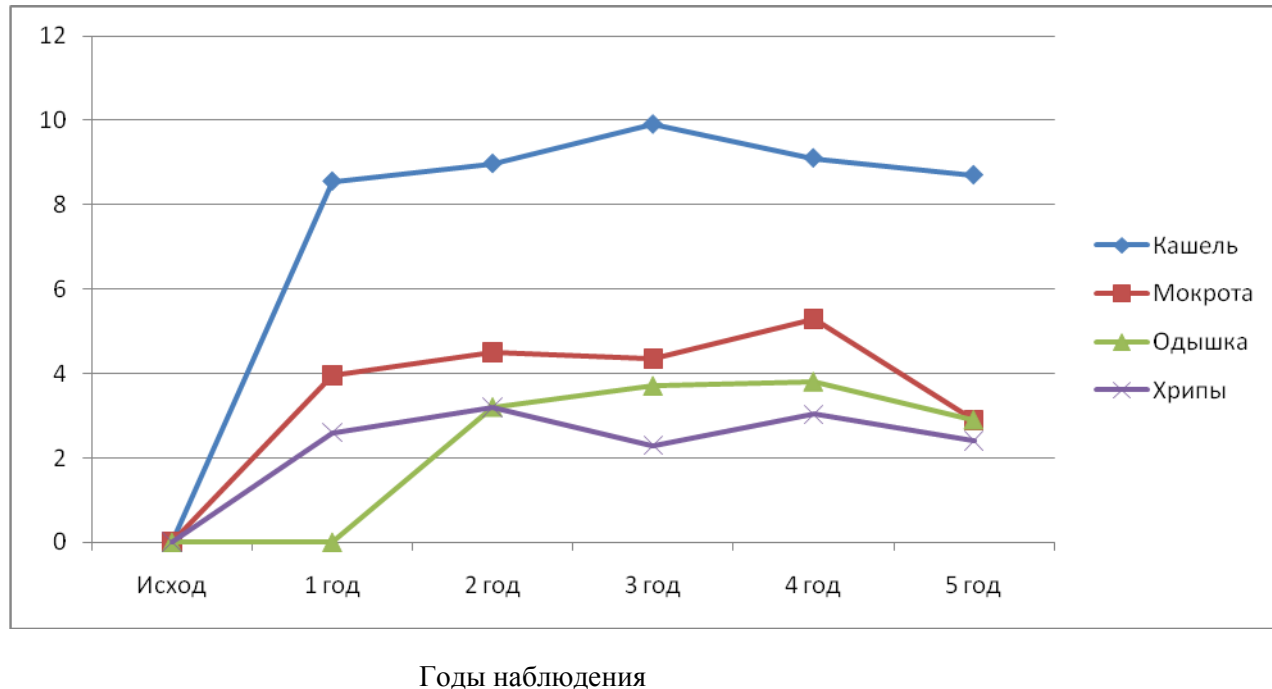
В группе риска наблюдались 206 человек, из них 89 женщин и 117 мужчин в возрасте от 19 до 62 лет. Средний возраст составил  $39,2 + 1,8$  лет.

В группу риска в начале исследования входили лица, у которых отсутствовали клинические проявления (кашель, одышка, наличие хрипов при аускультации), при функциональном исследовании – нормальные показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, МСВ50, МСВ25). Однако в отличие от показателей группы здоровых, у лиц, включенных в группу риска, отмечались повышенные лабораторные признаки сенсibilизации. (IgE общий и IgE специфический ко ржи и пшенице).

Этим лицам после разъяснительной беседы и подписания информированного согласия проведен клинический, функциональный и лабораторный мониторинг в течение 5 лет за их состоянием здоровья.

Рисунок 1

Изменение относительного количества лиц группы риска с основными респираторными симптомами (в %)



Систематическое клиническое обследование показало, что у 13 мукомолов (8,55%) на первом году наблюдения появился кашель, у 6 (3,95%) с выделением мокроты, у 4 (2,6%) из них выслушивались сухие хрипы. К концу 2 года у 5 (3,2%) появились эпизоды одышки, легко купируемые ингаляцией сальбутамола. Им выставлен диагноз бронхиальная астма, назначены средства базисной терапии, позволившие полностью контролировать заболевание. К концу наблюдения относительное количество лиц с респираторной симптоматикой оставалось стабильным. В то же время при функциональном исследовании у них на протяжении всего периода исследования сохранялись нормальные показатели спирометрии.

В соответствии с планом обследования исследуемых проводились ингаляционные бронходилатирующие (с сальбутамолом) и бронхоконстрикторные (с метахолином) тесты. Результаты исследования выявили четкую тенденцию к росту средних показателей индекса прироста

по ОФВ 1 при ингаляции сальбутамола (почти в 2 раза) и увеличение коэффициента бронхоспазма ( $p < 0,01$ ) по ОФВ1 при небулайзерном введении метахолина (увеличение в 3 раза). Данные результаты можно расценивать как проявление и нарастание гиперреактивности бронхов.

Этим пациентам в соответствии с протоколом проводилось динамическое исследование иммунологических параметров и анализировались изменения иммуноглобулинов IgE общих и IgE специфических ко ржи и пшенице. Полученные результаты демонстрируют достоверное увеличение иммунологических показателей за 5 – летний период работы на мукомольном комбинате – нарастание сенсибилизации к компонентам мучной пыли. По своей сути у этих больных к концу периода наблюдения сформировался симптомокомплекс бронхиальной астмы. Им подобрана и назначена адекватная базисная терапия. Все материалы на этих лиц переданы в медпункт мелькомбината для дальнейшего динамического наблюдения за этими больными. Полученные результаты этого этапа работы позволяют заключить, что наличие сенсибилизации, выявляемой в серологических тестах (повышение IgE) при отсутствии спирометрических изменений и клинических признаков болезни могут являться прогностическим фактором формирования бронхиальной астмы у 8,7% лиц группы риска. Результаты этого этапа исследования легли в основу 3 пункта выводов.

В результате скринингового обследования работников мелькомбината выявлено 36 человек с признаками хронического бронхита, из них 25 мужчин и 11 женщин. Средний возраст больных составил 44,5 лет (от 27 до 63). 32 человека – курильщики. Средняя продолжительность заболевания составила 5,6 лет (от 2 до 24 лет). Средняя частота обострения – 2 раза в год. В данную группу включались лица, у которых имелись клинические проявления (кашель, отделение мокроты, сухие хрипы), нормальные или сниженные показатели вентиляционной способности легких и отрицательные результаты при проведении ингаляционных

нагрузочных тестов. Значительные изменения иммунологических показателей отсутствовали. Средние показатели функциональной способности легких были в пределах нормы. Однако в данной группе имелись пациенты со сниженными показателями ФВД. На этом основании группа ХБ разделена на 3 подгруппы.

1. С нормальными показателями ОФВ1.
2. Со снижением ОФВ1 легкой степени тяжести (до 70 %).
3. Со снижением ОФВ1 средней степени тяжести (до 50 %).

Оценивая полученные результаты, можно отметить, что при исходном обследовании у большинства пациентов имелись нормальные показатели функциональной способности легких (61%). В 25 % случаев имелось снижение ОФВ1 до 70%; в 13.9% - ОФВ1 снижен до 50%. Снижение данного показателя ниже 50% не зарегистрировано. Все лица со снижением ОФВ1 были курильщиками. Однако из 22 лиц с нормальным ОФВ1 – 18 – курильщики. Анализируя, полученные результаты, можно отметить, что, также как в группе здоровых и риска, основной процент больных хроническим бронхитом работает в условиях высокой степени запыленности мучной пылью. Стаж работы от 1 до 24 лет.

Динамическое спирометрическое исследование демонстрирует отсутствие достоверных изменений средних показателей ФВД за пятилетний период. Ежегодно оценивался количественный состав подгрупп нормальными показателями спирометрии и разными степенями снижения ОФВ1, а также миграция больных из одной подгруппы в другую. Оценивая результаты динамики ОФВ1 за 5 летний период, можно сделать заключение, качественный состав подгрупп за этот срок не менялся. Основной процент представлен больными ХБ с нормальными показателями ФВД, в меньшей степени больных с ОФВ1 до 70 % и до 13.9% приходится на больных со снижением ОФВ1 до 50 %. С тяжелой степенью тяжести снижением ОФВ1 ниже 50 % за период исследования в группе ХБ не наблюдалось.



При анализе миграции больных ХБ можно отметить усиление вентилляционных нарушений по обструктивному типу. К 5-му году наблюдается у 37.5 % снижение ОФВ1 до 70 %, а у 25 % - до 50 %.

В группе ХБ у 14 (38,8%) человек диагностирован хронический обструктивный бронхит (ХОБ). У всех представителей этой группы отмечалось от 1 до 3 обострений в год. Этим больным ХОБ в комплексную терапию был включен беродуал в виде дозированных ингаляций по 2 дозы от 2 до 4 раз в сутки в зависимости от выраженности респираторной симптоматики и показателей ОФВ1. Продолжительность приема беродуала была не менее 3 недель. Прием беродуала прекращался в случаях стойкой стабилизации субъективного состояния больных и стабилизации ОФВ1 в течение 3-х месяцев.

Пациенты находились на амбулаторном режиме лечения и подвергались плановому исследованию до начала терапии, еженедельно первые 3 недели, а затем через каждые 3 месяца (всего 12 месяцев). Постоянно использовали беродуал в течение 12 мес. - 12 человек. Принимали беродуал в течение 9 мес. с последующей отменой - 1 человек, 6 мес.- 1 человек, 3 мес. - 1 человек, 1 мес. - 1 человек. Прием беродуала повторными курсами 10 человек, из них у 8 был 1 повторный курс, у 2 - два. Таким образом, на ограниченном контингенте больных ХОБ прослежена потребность в беродуале при систематическом его применении в течение года. По средним показателям ОФВ1 происходило существенное изменение выраженности бронхиальной обструкции лишь к 12 месяцу. Этот важный факт иллюстрирует целесообразность длительного приема беродуала. С другой стороны, в первые 3 месяца применения беродуала резко изменяется структура обследуемого контингента в зависимости от тяжести бронхиальной обструкции: в 3 раза уменьшается число лиц со среднетяжелой обструкцией и это соотношение сохраняется до завершения исследовательского периода.

Табл. № 2 демонстрирует характер изменения выраженности основных симптомов ХОБ под влиянием беродуала.

Таблица № 2

Изменение выраженности симптомов ХОБ при 12-месячном приеме беродуала

Клинические признаки	Сроки наблюдения	Выраженность признака (в баллах)	Количество больных с отсутствием признака
Одышка	до лечения	2.03	0
	через 3 недели	1.2*	20.0
	через 3 месяца	0.9*	33.3
	через 6 месяцев	0.93*	16.7
	через 9 месяцев	0.83*	26.7
	через 12 месяцев	0.67*	40.0
Кашель	до лечения	2.13	0
	через 3 недели	1.23*	0
	через 3 месяца	0.80*	23.3
	через 6 месяцев	0.70*	30.0
	через 9 месяцев	0.80*	23.3
	через 12 месяцев	0.73*	26.7
Наличие мокроты	до лечения	1.97	0
	через 3 недели	1.10*	3.3
	через 3 месяца	0.63*	40.0
	через 6 месяцев	0.57*	43.3
	через 9 месяцев	0.63*	36.7
	через 12 месяцев	0.37*	63.3
Аускультативные признаки (сухие хрипы)	до лечения	1.97	0
	через 3 недели	0.97*	20.0
	через 3 месяца	0.63*	40.0
	через 6 месяцев	0.57*	43.3
	через 9 месяцев	0.50*	50.0
	через 12 месяцев	0.17*	83.3

Примечание:\* - обозначены показатели, достоверно ( $p < 0.05$ ) отличающиеся от исходных.

Серологическое исследование больных ХБ не обнаружило нарастания признаков сенсибилизации ко ржи и пшенице. Лишь IgE общий к концу исследования возростал.

Полученные результаты демонстрирует разнородность популяции мукомолов, больных ХБ. Часть (большая) из них больна необструктивным бронхитом, меньшая часть – ХОБ. У лиц с ХОБ длительное применение беродуала ведет к стабилизации состояния больных и внедрено в практику профилактики прогрессирования ХОБ у мукомолов. Результаты этого раздела работы легли в основу 4 и 5 пункта выводов.

По результатам скрининга сформирована группа "Бронхиальная астма" (БА), состоящая из 62 человек. Из них - 37 мужчин в возрасте от 19 до 68 лет и 25 женщин в возрасте от 25 до 68 лет, средний возраст пациентов группы БА составил  $44,0 \pm 1,7$  лет.

Критериями для формирования данной группы являлись:

1. клинические проявления (приступы респираторных симптомов: экспираторная одышка, кашель, хрипы в груди, проходящие самостоятельно, или под влиянием лечения);
2. положительный ответ при проведении бронходилатирующих и провокационных ингаляционных тестов.

В соответствии с современной классификацией течения БА (GINA 2008) 57 чел отнесены к категории частично контролируемой БА, а 5 – полностью контролируемой. За всеми больными установлено динамическое наблюдение в соответствии с протоколом исследования. Все больные этой группы до начала исследования вне обострения получали  $\beta_2$  – агонисты и метилксантины.

Все наблюдаемые больные были разделены на 3 группы в зависимости от назначенного препарата. Выбор базисной терапии основывался на степени контроля БА и предпочтения больных с учетом стероидофобии, отмеченной у большого количества больных. 20 больным БА были назначены ингаляционные ГКС (беклометазон пропионат в дозах

в соответствии с выраженностью симптоматики 400 - 1000 мкг) , 10 больным БА назначался стабилизатор мембран тучных клеток (кромоллин), 15 назначен антагонист лейкотриеновых рецепторов (аколат).

В результате проводимой базисной терапии беклометазоном наблюдалось достоверное уменьшение выраженности респираторной симптоматики – уменьшение кашля, одышки, приступов удушья, сухих хрипов при аускультации (Табл.№3).

Таблица № 3

Динамика проявлений БА под влиянием лечения беклометазоном

Симптомы (в баллах)	До лечения	Через месяц после начала лечения
Кашель	1.53 ± 0.83	0.6 ± 0.5 *
Одышка	1.4 ± 0.83	0.33 ± 0.49 *
Приступы удушья	1.78 ± 0.9	0.52 ± 0.6 *
Сухие хрипы	1.62 ± 0.7	0.48 ± 0.38 *

\* - p=0.01

По мере уменьшения клинической симптоматики отмечалось уменьшение потребности в β2-агонистах короткого действия. При функциональном исследовании установлено достоверное увеличение бронхиальной проходимости у этих больных. Следует подчеркнуть, что через месяц после начала терапии беклометазоном 8 из 20 больных отказались от дальнейшего приема ИГКС (стероидофобия) и оставили только сальбутамол по потребности. Анализ результатов провокационного теста с метахолином показал нарастание бронхиальной гиперреактивности у этих больных. Результаты динамического исследования содержания IgE продемонстрировали увеличение этого показателя, несмотря на отчетливую положительную клиническую и функциональную динамику.

Этот факт позволяет заключить, что успешная базисная терапия мукомолов больных астмой не способна подавлять синтез IgE антител.

15-ти работникам Мелькомбината, страдающим бронхиальной астмой с высоким содержанием IgE общего более 500 Me/мл и высоким титром специфических антител класса IgE к аллергенам ржи и пшеницы и положительными провокационными тестами, в качестве базисного лечения был назначен курс аколата (антагониста лейкотриеновых рецепторов) перорально 40 мг в день в течение 6 недель. Анализ данных динамического клинического наблюдения свидетельствует об отсутствии существенных изменений выраженности респираторных симптомов под влиянием аколата.

У всех 10 больных этой группы проба на метахолин была положительной, положительный провокационный тест с аллергеном ржи – у 8, с аллергеном пшеницы также у 8-ми работников Мелькомбината. Динамическое исследование не показало существенных изменений этих показателей. Аналогичные результаты получены и в отношении содержания IgE в циркуляции: существенных изменений не происходило. Полученные результаты позволяют заключить о неэффективности аколата в лечении мукомолов, больных бронхиальной астмой.

10 больным БА во время обострения заболевания назначался кромолин (стабилизатор мембран тучных клеток) по одной капсуле 4 раза в день в течение 2 месяцев. Клинический контроль установил только снижение интенсивности сухих хрипов. Выраженность других респираторных симптомов имела лишь тенденцию к снижению. Исследование динамики показателей спирометрии в условиях терапии кромолином существенных изменений показателей не выявило. Полученные данные свидетельствуют о невысокой эффективности кромолина. Всех больных пришлось перевести на поддерживающую терапию беклазоном с хорошим терапевтическим и функциональным эффектом.

Таким образом, можно сделать заключение, что БА у наблюдаемого контингента мукомолов протекает доброкачественно и хорошо контролируется беклометазоном. Результаты этого раздела работы легли в основу 6 и 7 пунктов выводов. Несмотря на продолжающийся контакт с мучной пылью (правда в допустимых концентрациях) и нарастание содержания IgE, из под контроля заболевание не выходила ни у одного больного. Возможно, причина этого заключается в селекции сотрудников мелькомбината, основанной на генетической предрасположенности к "бурному" ответу на факторы окружающей среды. При планировании исследования, в разработку брались лица, имеющие стаж на предприятии не менее года. Этот год являлся временным барьером, проводящим селекцию сотрудников. У лиц с повышенной склонностью в респираторной аллергии наблюдалось прогрессирование заболевания, и они вынуждены были прекратить работу на этом предприятии. Поэтому мы постулировали положение о том, что кадровые работники со стажем являются рефрактерными к возможным производственным вредностям. Проведенное исследование продемонстрировало определенные бреши в этой резистентности и показало возможности оказания эффективной медицинской помощи мукомолам, продолжающим работать на комбинате.

## Выводы

1. Установлено что из 325 обследованных мукомолов, у 11,7% (38 чел) не обнаружено признаков заболевания респираторной системы, 63,4% (206 чел), отнесены в "группу риска", 11,1% (36 чел) больны хроническим бронхитом и 13,8% (45 чел) больны бронхиальной астмой. При этом не выявлено различий в обнаружении болезней респираторной системы в зависимости от основного места работы (администрация, мельницы, цеха).

2. У всех 38 мукомолов, относящихся к группе здоровых, за пятилетний период наблюдения эпизоды респираторной симптоматики носили кратковременный и преходящий характер. При этом объемные и скоростные показатели спирометрии оставались нормальными. В 2,7 раза возросло содержание общего IgE и появились признаки бронхиальной гиперреактивности.

3. В процессе 5-летнего наблюдения за мукомолами, вошедшими в "группу риска", отмечено появление респираторных симптомов, среди которых наиболее распространенными были кашель (8,7%), выделение мокроты (4,85%), одышка (2,9%) сухие хрипы (2,4%). Скоростные и объемные показатели спирометрии оставались в пределах нормальных колебаний. Однако при проведении бронходилатационных и метахолиновых тестов выявлены признаки бронхиальной гиперреактивности. В 3,5 раза возросло содержание IgE .

4. У 36 мукомолов, больных хроническим бронхитом, за период 5-летнего наблюдения средние показатели выраженности респираторной симптоматики не изменились. При динамическом спирометрическом мониторинге больных хроническим обструктивным бронхитом установлено усиление вентиляционных нарушений по обструктивному типу: к 5-му году у 37,5 % больных произошло снижение ОФВ1 до 70 %, а у 25 % - до 50 %. Наряду с этим к 5 году наблюдения

происходило увеличение содержания общего IgE в крови с  $72,4 \pm 1,2$  до  $583,5 \pm 11,2$ .

5. У мукомолов, больных хроническим обструктивным бронхитом, получавших систематическую терапию беродуалом произошло увеличение средних показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ и МСВ<sub>25</sub>. Наибольший лечебный эффект беродуала достигнут на 3 неделе применения препарата, причем этот эффект сохранялся при применении беродуала в течение года. У 16% больных хроническим бронхитом под влиянием беродуала происходила регрессия клинических симптомов заболевания.

6. Обнаружено, что среди мукомолов, больных бронхиальной астмой, у 91,9% заболевание протекает как частично контролируемое (по GINA 2008), а 8,1% - как полностью контролируемое. За период 5-летнего наблюдения за мукомолами, больными бронхиальной астмой, средние показатели выраженности респираторной симптоматики, ежегодного числа обострений, а также средние цифры основных показателей спирометрии существенно не менялись. При этом независимо от проводимой базисной терапии происходило нарастание содержания общего IgE в полтора раза, а также признаков бронхиальной гиперреактивности.

7. При сравнении клинической эффективности беклометазона пропионата, кромолина и аколата как средств базисной терапии у мукомолов, больных бронхиальной астмой, установлена высокая клиническая эффективность беклометазона и практическое отсутствие лечебного эффекта у кромолина и аколата.



## Практические рекомендации

1. На мелькомбинате для контроля состояния респираторной системы целесообразно использовать разработанную анкету, спирометрию и определение в крови содержания IgE .
2. При работе с мукомолами, входящими в группу риска, целесообразно систематическое клиническое и спирометрическое наблюдение для раннего выявления заболевания и своевременного назначения терапии.
3. При работе с мукомолами, больными ХОБ, целесообразно длительное назначение беродуала.
4. При работе с мукомолами, больными БА, в качестве базисной терапии рекомендуется применение беклометазона, в то время как кромолин и аколлат неэффективны.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Макарова В. Л. Абубикиров А. Ф Ушакова Т. И. Мазаева Л. А.Хмелькова Н. Г.Мелентьева Е. М.Ноников Д. В. . Опыт длительного применения беродуала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом \\ Тер. архив, 1999, Т.71. №3. С. 22-24
2. Мелентьева Е. М. Мазаева Л. А. Хмелькова Н. Г. Длительное применение ипратропиума бромида в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом \\ Актуальные проблемы пульмонологии. М, 2000, С. 524-529
3. L.Mazaeva, E.Shmelev, Z.Aisanov Comparative efficacy of different treatment regimens in mild asthmatic patients with hypersensitivity to rye and wheat.// European Respiratory Journal ,Volume 20, Supplement 38, September 2002, p.55s
4. Мелентьева Е. М., Абубикиров А. Ф., Мазаева Л. А., Макарова В. Л., Колодяжная Н. С. Болезни органов дыхания у мукомолов. \\ Проблемы туберкулеза и болезней легких,- 2006 г.- № 8.- С 48-53.
5. L.Sokolova, M.Fedorova , L. Macievich, M. Nefedova, L. Mazaeva Pleurisies in pulmonology department of City Clinical Hospital in Moscow// European Respiratory Journal ,Volume 28 Supplement 50, September 2006, E2957