

DOI: 10.29296/25877305-2018-03-11

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

С. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор,

Д. Будащ,

А. Байкова

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Определение иммунологического профиля при пылевых заболеваниях легких (хронический пылевой бронхит, силикоз и пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей) позволяет не только повысить качество ранней диагностики, но также оптимизировать стратегию первичной и вторичной профилактики, прогнозировать течение заболевания, снизить частоту инвалидирующих форм.

Ключевые слова: пульмонология, хронический пылевой бронхит, силикоз, пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, иммунологические особенности.

Для цитирования: Бабанов С., Будащ Д., Байкова А. Уровень цитокинов и факторов роста в прогнозировании профессиональных заболеваний легких // Врач. – 2018; 29 (3): 45–49. DOI: 10.29296/25877305-2018-03-11

Несмотря на научно-технический прогресс и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыделением, проблема пылевых заболеваний легких, обусловленных воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей, остается актуальной для большинства ведущих экономик мира, что связано со значительными финансовыми потерями со стороны пациента, работодателя, а также системы социального страхования [1–3]. Риск развития пылевой патологии легких повышен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности, при этом наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шихтовщика, земледеля, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газосварщика [4, 5].

Пылевые заболевания легких, как правило, протекают в хронической форме, что обусловлено бессимптомным их течением (клиническим и рентгенологическим) на начальных стадиях и также тем, что при проводимых периодических медицинских осмотрах функ-

циональных и иммунологических тестов недостаточно для ранней диагностики патологии, связанной с воздействием различных промышленных фиброгенных аэрозолей.

Существующие немногочисленные отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению патогенетических механизмов развития пневмофиброза и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких и патогенетической роли в этом иммунных механизмов и цитокиновой регуляции отличаются крайней противоречивостью и не затрагивают глубинных механизмов иммунопатогенеза данных заболеваний [6, 7]. Недостаточно изучены особенности течения пылевых заболеваний легких на ранних стадиях, не выявлены функциональные и биологические маркеры — критерии индивидуального прогноза состояния пациента при данной патологии.

Таким образом, представляется актуальным комплексный анализ клинических, функциональных и иммунологических показателей при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей как наиболее часто встречающихся форм пылевых заболеваний легких. Для разработки системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения указанных заболеваний, а также обоснования экономически выгодных экспертных, диагностических, лечебных и профилактических мероприятий нами проведено исследование, участники которого (n=161) были объединены в 4 основные группы: 1-я (контактная) — 35 человек, имевших длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, у которых не обнаружено клинических и рентгенологических признаков поражения легких; 2-я — 39 больных хроническим пылевым бронхитом, 3-я — 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 4-я — 31 больной пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5-ю, контрольную (n=60) группу вошли здоровые обследованные (работники предприятий, не имевшие контакта с профессиональными вредностями).

Работа проведена с соблюдением этических стандартов и прав в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Самарского ГМУ Минздрава России.

Критериями включения в исследование были установленный диагноз хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (для контактной

группы — воздействие на производстве в течение >10 лет промышленных фиброгенных аэрозолей в концентрациях, превышающих предельно допустимые), возраст от 41 года до 60 лет, мужской пол, добровольное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 41 года и старше 60 лет, нарушения функции печени и почек, выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая клинически важные обострения печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, наличие психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным исследованием, острых инфекционных и (или) неинфекционных заболеваний в течение 1 мес до начала исследования, хроническое злоупотребление алкоголем и (или) употребление наркотиков, наличие в анамнезе или в настоящее время аутоиммунных, онкогематологических, онкологических заболеваний, длительное (>14 дней) применение иммуносупрессивных препаратов за 6 мес до начала исследования, любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние, другие заболевания легких непрофессионального или профессионального генеза, в том числе бронхиальная астма (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — $ОФВ_1$ — на 12% или ≥ 200 мл от исходных величин при стандартной пробе с бронхолитиком, что характеризует обратимую обструкцию), любые перенесенные операции на легких и сердце, применение ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов и β -адреноблокаторов.

Все случаи профессиональных заболеваний обсуждались врачебно-экспертной комиссией отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района».

Уровни иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, гемолитическую активность комплемента и уровень миелопероксидазы — с помощью стандартных реакций, уровни общего IgE, фибронектина, цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 α , -1 β , -4, -8, интерферона- γ (ИФН γ), фактора некроза опухоли- α (ФНО α), факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови — методом твердофазного иммуноферментного анализа [8–10].

Полученные данные обработаны методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализов. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена.

Установлено (см. таблицу), что содержание IgA в сыворотке крови увеличено в контактной группе

и у больных хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,05$). Снижение уровня IgA в сыворотке крови при пневмокониозе от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,05$) может быть объяснено как угнетением системы фагоцитоза, так и увеличением при данной форме заболевания количества антигенов, с которыми IgA специфически связывается. Уровень IgM был увеличен в контактной группе и при хроническом пылевом бронхите (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,001$) и понижен – при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,05$). Наблюдалось повышение уровня IgG (с различной достоверностью) в основных группах, кроме контактной.

Обращает на себя внимание увеличение уровня IgE в основных группах. Так, наиболее значимые его изменения (до величин, характерных для аллергической сенсibilизации) выявлены при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$), что, по нашему мнению, может быть обусловлено как воздействием аэрозолей металлов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей, так и большей распространенностью на производствах промышленных аэрозолей сложного состава, оказывающих раздражающее и сенсibilизирующее действие.

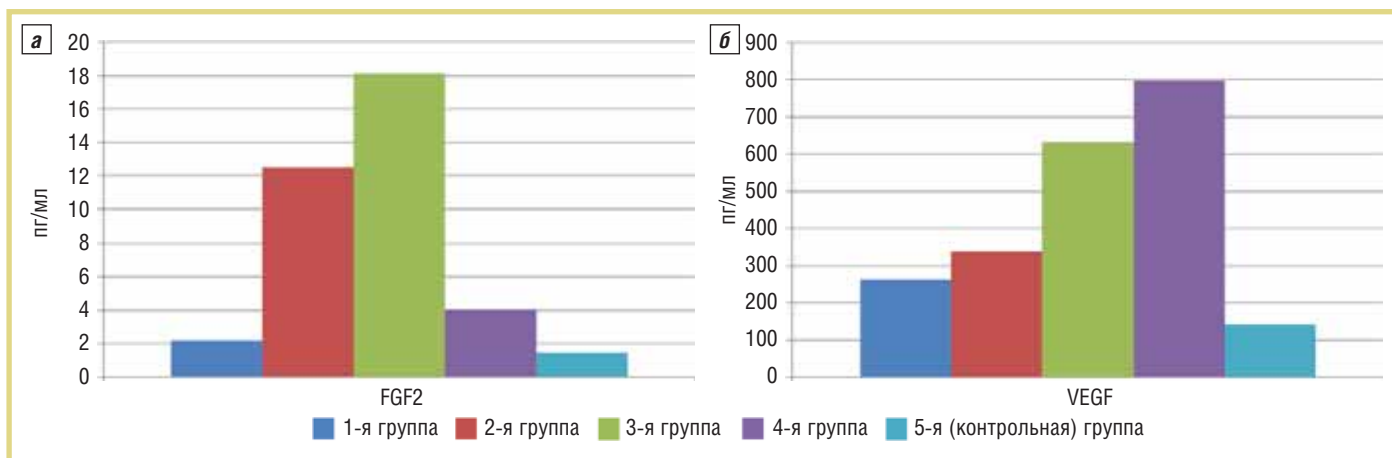
При формировании асептического гранулематозного типа воспаления при пылевых заболеваниях легких происходит перекрестное связывание поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоаффинных IgE-рецепторах I-го типа, что вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в респираторном тракте с помощью IgE-зависимого механизма. Синтез ИЛ1 α увеличен как в контактной группе и при хроническом пылевом бронхите, так и при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$). Поскольку ИЛ1 α является внутрисекреторным, его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови можно расценивать как маркер повреждения клеток (в первую очередь, эпителия слизистой оболочки бронхов).

Нами также обнаружено повышение концентрации ИЛ1 β в контактной группе ($p < 0,05$) и ее снижение во 2–4-й группах. Снижение активности ИЛ1 β является критерием низкой персистенции воспалительного процесса в легких при пылевых заболеваниях. Установлено также достоверное ($p < 0,001$) увеличение концентрации ИЛ8, выполняющего роль индуктора острых воспалительных реакций и стимулирующего адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов в сыворотке крови при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (см. таблицу).

Увеличение сывороточной концентрации ИФН γ в контактной группе и у больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) определяется, по нашему мнению, степенью полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также переходом от реакций врожденного иммунитета к реакциям адаптивного иммунного ответа и преобладанию клеточно-опосредованного ответа. Кроме того, оказывая мощное противовоспалительное действие, ИФН γ способствует выработке организмом эффективных средств обратной регуляции его активности (прежде всего в виде образования противовоспалительных цитокинов, например ИЛ4). У пациентов с хроническим пылевым бронхитом и силикозом сывороточная концентрация ИФН γ достоверно понижена ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, может свидетельствовать о низкой эффективности клеточных факторов иммунитета, способствующей хронизации воспалительного процесса в легочной паренхиме.

Средние значения иммунологических показателей при пылевых заболеваниях легких и в контрольной группе ($X \pm S$)

Показатель	Группа обследованных				
	1-я (контактная)	2-я	3-я	4-я	5-я (контрольная)
IgA, г/л	2,19 \pm 0,10	2,54 \pm 0,20	1,72 \pm 0,20	1,58 \pm 0,30	1,83 \pm 0,10
IgM, г/л	1,49 \pm 0,10	1,58 \pm 0,10	1,22 \pm 0,30	1,16 \pm 0,20	1,32 \pm 0,15
IgG, г/л	15,17 \pm 1,20	16,56 \pm 1,80	18,08 \pm 1,30	20,74 \pm 2,00	14,78 \pm 1,20
IgE, МЕ/мл	108,98 \pm 14,00	182,82 \pm 21,40	154,22 \pm 12,40	258,16 \pm 11,60	71,11 \pm 15,70
Миелопероксидаза, %	54,09 \pm 2,20	67,23 \pm 2,60	68,36 \pm 3,70	58,69 \pm 2,10	47,81 \pm 3,00
Фибронектин, нг/мл	319,66 \pm 18,40	386,48 \pm 28,80	676,31 \pm 46,70	738,92 \pm 32,20	285,42 \pm 24,90
СН50 е.а.	48,86 \pm 1,30	46,82 \pm 2,90	35,24 \pm 2,00	32,11 \pm 2,30	50,08 \pm 2,10
ИЛ1 α , пг/мл	7,45 \pm 1,40	11,14 \pm 2,30	14,46 \pm 1,60	18,62 \pm 1,90	0
ИЛ1 β , пг/мл	35,44 \pm 1,30	12,27 \pm 1,70	9,72 \pm 1,40	6,29 \pm 1,10	28,98 \pm 1,20
ИЛ4, пг/мл	46,19 \pm 3,00	51,18 \pm 2,30	39,83 \pm 2,90	109,19 \pm 2,10	30,41 \pm 1,50
ИЛ8 пг/мл	21,66 \pm 1,20	61,68 \pm 4,20	62,84 \pm 3,80	82,26 \pm 6,40	15,62 \pm 1,10
ИФН γ , пг/мл	272,14 \pm 12,90	180,02 \pm 5,70	147,22 \pm 6,90	427,78 \pm 16,40	192,75 \pm 11,10
ФНО α , пг/мл	27,14 \pm 2,30	32,88 \pm 2,30	89,87 \pm 5,30	134,58 \pm 7,80	42,18 \pm 3,20
FGF2, пг/мл	2,18 \pm 0,10	12,48 \pm 1,20	18,14 \pm 2,20	3,98 \pm 0,40	1,42 \pm 0,10
VEGF, пг/мл	264,12 \pm 18,10	338,56 \pm 24,20	632,76 \pm 31,10	798,74 \pm 28,80	144,12 \pm 14,20



Уровень FGF2 (а) и VEGF (б) у больных 2–4-й групп (по сравнению с обследованными контактной и контрольной групп)

Снижение сывороточной концентрации ФНО α , определяемое в контактной группе ($p < 0,01$) и при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$) с учетом того факта, что ФНО α продуцируется моноцитами и макрофагами, может быть объяснено недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма. Высокая же концентрация ФНО α при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) свидетельствует о высокой степени воспалительной реакции и позволяет с позиций цитотоксического эффекта ФНО α рассматривать патологический процесс в данных группах как деструктивный.

Установлено также достоверное повышение в контактной группе ($p < 0,05$), при хроническом пылевом бронхите, силикозе ($p < 0,001$) и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,01$) уровня фактора роста фибробластов (FGF2); см. рисунок. По нашему мнению, увеличение этого показателя при пылевых заболеваниях легких связано с тем, что пылевая частица, поглощенная макрофагами, разрушает их лизосомы, высвобождается, а затем вновь поглощается другими макрофагами, которые продуцируют факторы, способствующие пролиферации фибробластов и формированию коллагена, являющегося морфологической основой пневмофиброза. При оценке уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF; см. рисунок) установлено его достоверное повышение в контактной группе, при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,01$) и силикозе ($p < 0,001$). У больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень VEGF увеличен наиболее значительно (до $798,74 \pm 28,70$ пг/мл) и достоверно отличается по сравнению как с контрольной группой ($p < 0,001$), так и с группой больных силикозом ($p < 0,05$). По нашему мнению, повышение уровня VEGF в основных группах обследованных служит проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии при пыле-

вых заболеваниях легких. Кроме того, учитывая канцерогенные свойства ряда компонентов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей, и способность VEGF стимулировать рост сосудов при развитии злокачественных новообразований, его увеличение при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей следует рассматривать как неблагоприятный факт, требующий дальнейшего наблюдения.

Таким образом, определение особенностей иммунного гомеостаза в контактной группе и при различных нозологических формах пылевых заболеваний легких позволяет говорить об особенностях возникновения, течения и прогрессирования, что может не только повысить качество ранней диагностики, но и оптимизировать стратегии первичной и вторичной профилактики при данной патологии, прогнозировать течение заболевания, снизить количество инвалидизирующих форм.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мартинсоне Ж.С., Калюжная Д.В., Мартиньсоне И.Ю. и др. Предварительное исследование наночастиц в различных процессах шлифования в Латвии. Мат. Междунар. научн. форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте». Минск, Республика Беларусь, 2017; с. 203–8.
2. Чугунов В.В., Васякина Л.О. Динаміка клініко-патопсихологічних розладів у хворих на пневмокониоз залежно від стадії легеневої хвороби // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013; 1 (11): 115–8.
3. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 792 с.
4. Профессиональные болезни. Под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 576 с.
5. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016; 3: 23–34.

6. Артамонова В.Г., Фишман Б.Б. Клинические особенности развития заболеваний органов дыхания у работающих в условиях воздействия муллитовой пыли. Мат-лы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». В. Новгород, Боровичи, 2013; с. 163–72.

7. Казицкая А.С. Сравнительная оценка влияния угольно-породной пыли и фторида натрия на иммунный статус организма (экспериментальные исследования). Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2017; 24 с.

8. Бугаева М.С. Системные морфологические изменения, ассоциированные с длительностью воздействия на организм угольно-породной пыли (экспериментальные исследования). Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2017; 24 с.

9. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокозиозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2000; 6: 1–6.

10. Морозова О.А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новокузнецк, 2013; 44 с.

THE LEVELS OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN PREDICTING OCCUPATIONAL LUNG DISEASES

Professor **S. Babanov**, MD; **D. Budash**; **A. Baikova**

Samara State Medical University

The determination of an immunological profile in dust-induced lung diseases (chronic dust-induced bronchitis, silicosis, and pneumoconiosis due to exposure to welding aerosols) allows one not only to improve the quality of early diagnosis, but also to optimize the strategy of primary and secondary prevention, to predict the course of disease, and to reduce the frequency of incapacitating forms.

Key words: pulmonology, chronic dust-induced bronchitis, silicosis, pneumoconiosis due to exposure to highly dispersed welding aerosols, immunological features.

For citation: Babanov S., Budash D., Baikova A. The levels of cytokines and growth factors in predicting occupational lung diseases // *Vrach.* – 2018; 29 (3): 45–49.

DOI: 10.29296/25877305-2018-03-11