DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88>

УДК 616.12:616.233–003

© Коллектив авторов, 2020

Стрижаков Л.А.¹, Бабанов С.А.², Будащ Д.С.², Лебедева М.В.¹, Байкова А.Г.², Вострокнутова М.Ю.², Моисеев С.В.¹**Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких**¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, Россия, 119991;²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия, 443099

Введение. В настоящее время, несмотря на научно-технический прогресс и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыведением, повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности. Хронические заболевания легких, в том числе и профессиональные, представляют собой одну из актуальных проблем современной респираторной медицины и являются причиной снижения качества жизни, трудоспособности и увеличения смертности работающего населения. Недостаточно изученными являются особенности течения пылевых заболеваний легких на ранних стадиях патологического процесса, не выявлены функциональные и биологические маркеры — критерии индивидуального прогноза состояния пациента.

Цель исследования — оценка иммунологического профиля, факторов роста, ранняя диагностика и прогнозирование течения современных форм профессиональных заболеваний легких.

Материалы и методы. Для оценки показателей цитокинового профиля при пылевых заболеваниях легких (различной степени тяжести хронический пылевой бронхит, силикоз и пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей) проведено обследование 161 человека основных групп: 1 группа — 35 человек, имевших длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, у которых не было обнаружено клинических и рентгенологических признаков поражения легких (контактные); 2 группа — 39 человек с хроническим пылевым бронхитом; 3 группа — 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2); 4 группа — 31 больной с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5 (контрольную) группу вошли 60 человек — доноры ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая станция переливания крови», а также работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями (здоровые).

Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определялись методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Оценка показателей общего иммуноглобулина Е (IgE), иммуноглобулинов А, М, G (Ig A, M, G), цитокинов: интерлейкинов 1 α , 1 β , 4, 8 (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8), интерферона γ (IFN γ), фактора некроза опухоли α (TNF α), фактора роста фибробластов (FGF2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Определены особенности течения пылевых заболеваний легких: выявленные особенности иммунологического профиля, увеличение уровня факторов роста позволяет установить особенности возникновения, течения и прогрессирования пылевых заболеваний легких.

Выводы. Определение иммунологического профиля позволяет не только повысить качество ранней диагностики, но и оптимизировать стратегии первичной и вторичной профилактики при данной патологии, прогнозировать течение заболевания, снизить количество инвалидизирующих форм.

Ключевые слова: пылевые болезни легких; профессиональный риск; ранняя диагностика; иммунный профиль

Для цитирования: Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Будащ Д.С., Лебедева М.В., Байкова А.Г., Вострокнутова М.Ю., Моисеев С.В. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (2). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88>

Для корреспонденции: Стрижаков Леонид Александрович, рук. Центра профессиональной патологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, д-р мед. наук. E-mail: strizhakov76@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Leonid A. Strizhakov¹, Sergey A. Babanov², Darya S. Budash², Marina V. Lebedeva¹, Antonina G. Baikova², Marina Yu. Vostroknutova², Sergey V. Moiseev¹**Immunological features and prognosis in modern forms of occupational lung diseases**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991;²Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya str., Samara, Russia, 44309

Introduction. At present, despite scientific and technical progress and the introduction of modern safe technologies in production related to dust formation and dust emission, an increased risk of developing dust pathology of the lungs is noted

in the machine-building and mining industries. Chronic lung diseases, including occupational diseases, are one of the most urgent problems of modern respiratory medicine and cause a decrease in the quality of life, working capacity and increased mortality of the working population. The features of the course of dusty lung diseases at the early stages of the pathological process are insufficiently studied, and functional and biological markers — criteria for individual prognosis of the patient's condition-have not been identified.

The aim of the study is to assess the immunological profile, growth factors, early diagnosis and prognosis of current forms of occupational lung diseases.

Materials and methods. To assess the cytokine profile of dust lung diseases (varying degrees of severity of chronic dust bronchitis, silicosis and pneumoconiosis from exposure to welding aerosols), 161 people were examined in the main groups: 1 group—35 people who had long-term industrial contact with industrial fibrogenic aerosols, who did not show clinical and radiological signs of lung damage (contact); 2 group—39 people with chronic dust bronchitis; Group 3—56 patients with silicosis (mainly interstitial form, x-ray characteristics of the process corresponded to categories from s1 to u2); group 4—31 patients with pneumoconiosis from exposure to highly dispersed welding aerosols (mainly nodular form, x-ray characteristics of the process corresponded to categories P1, P2, q1, q2). The 5 (control) group included 60 people-donors of the Samara Regional Clinical Blood Transfusion Station, as well as employees of industrial enterprises and institutions who did not have contact with industrial fibrogenic aerosols (healthy).

Serum levels of immunoglobulins A, M, and G were determined by radial Mancini immunodiffusion. Evaluation of total immunoglobulin e (IgE), immunoglobulins A, M, G (Ig A, M, G), cytokines: interleukins 1 α , 1 β , 4, 8 (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8), interferon γ (ifny), tumor necrosis factor α (TNFa), fibroblast growth factor (FGF2), vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum it was carried out by the method of solid-phase Enzyme immunoassay.

Results. The features of the flow of dust lung diseases: the peculiarities of the immunological profile, increasing the level of factors allows to characterize the occurrence, course and progression of dust diseases of the lungs.

Conclusions. *Determining the immunological profile allows not only to improve the quality of early diagnosis, but also to optimize strategies for primary and secondary prevention in this pathology, to predict the course of the disease, and to reduce the number of disabling forms.*

Keywords: *dusty lung diseases; occupational risk; early diagnosis; immune profile*

For citation: Strizhakov L.A., Babanov S.A., Budash D.S., Lebedeva M.V., Baykova A.G., Vostroknutova M.Yu., Moiseev S.V. Immunological features and prognosis in modern forms of occupational lung diseases. *Med. truda i prom ekol.* 2020; 60 (2). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88>

For correspondence: Leonid A. Strizhakov, Head of the Center for Occupational Pathology, Ministry of Health of the Russian Federation, Prof. internal, occupational diseases and rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow state medical University, Dr. of Sci. (Med.) E-mail: strizhakov76@mail.ru

ORCID: Strizhakov L.A. 0000-0002-2291-6453, Babanov S.A. 0000-0002-1667-737X, Budash D.S. 0000-0003-2967-8264, Lebedeva M.V. 0000-0002-5923-1837, Baikova A.G. 0000-0003-3438-6602, Moiseev S.V. 0000-0002-7232-4640

Funding. The study had no funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Введение. В настоящее время, несмотря на развитие научно-технического прогресса и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыделением, повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности. Наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шитовщика, землеледа, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газозлектропварщика [1–3]. Хронические заболевания легких, в том числе и профессиональные, представляют собой одну из актуальных проблем современной респираторной медицины и являются причиной снижения качества жизни, трудоспособности и увеличения смертности работающего населения [4,5]. Существующие немногочисленные отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению патогенетических механизмов развития пневмофиброза, obstructивных нарушений функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких и патогенетической роли иммунных механизмов и цитокиновой регуляции, отличаются крайней противоречивостью и не затрагивают некоторых механизмов иммунопатогенеза данных нозологий. Остаются недостаточно изученными особенности течения пылевых заболеваний легких на ранних стадиях патологического процесса, не выявлены функциональные и биологические маркеры — критерии индивидуального прогноза состояния пациента [6,7].

Цель исследования — оценка иммунологического профиля, факторов роста, ранняя диагностика и прогнозирование течения современных форм профессиональных заболеваний легких.

Материалы и методы. На первом этапе исследования (эпидемиологическом) было проведено обследование 304 человек со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше ПДК), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр в областном центре профессиональной патологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Была проведена оценка профессионального риска (RR), его этиологической фракции (EF) и отношения шансов (OR) развития профессиональных заболеваний органов дыхания согласно руководству Р2.2.1766–03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки». В группу сравнения вошли 120 человек: работники тех же предприятий, а также доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», не имевшие в процессе работы контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями.

На втором этапе работы (клиническом) проведено обследование 161 человека основных групп: 1-я группа — 35 человек, имевших длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, у которых не было обнаружено клинических и рентгенологических

признаков поражения легких (контактные с вредными производственными факторами), 2-я группа — 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3-я группа — 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 4-я группа — 31 больной с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5-ю группу (контрольную) вошли 60 человек — работники тех же предприятий, а также доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», не имевшие в процессе работы контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями (здоровые). Нозологическая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования и защиту их здоровья и прав, в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.). Всеми обследованными была подписана и датирована унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Критерии включения в группы исследования: установленный диагноз хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, возраст 41–60 лет, мужской пол, добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование. Для лиц 1-й группы критериями включения являлись воздействие на производстве промышленных фиброгенных аэрозолей (стаж более 10 лет, в концентрациях, превышающих ПДК), отсутствие клинических и рентгенологических проявлений пылевых заболеваний легких, возраст 41–60 лет, мужской пол, добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 41 года и старше 60 лет, наличие нарушений функции печени и почек, выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая обострения заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным исследованием, наличие острых инфекционных

и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 месяца до начала исследования, хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков, наличие в анамнезе или в настоящее время аутоиммунных, онкологических заболеваний, длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 месяцев до начала исследования, любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние, другие заболевания легких непрофессионального генеза, другие заболевания легких профессионального генеза, в том числе бронхиальная астма (прирост FEV1 на 12% или 200 мл и более от исходных величин при стандартной пробе с бронхолитиком, что характеризует обратимую обструкцию), любые перенесенные операции на легких и сердце, применение ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов.

Диагноз заболевания (форма патологии, клинические особенности) ставился в соответствии с Перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным Приказом № 417н МЗ и СР РФ от 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» [под редакцией Н.Ф. Измерова, А.Ю. Бушманова, И.В. Бухтиярова, 2014], критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» [под редакцией Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина, 2015], современной классификацией на основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, клинико-функционального, иммунологического и рентгенологического обследования.

Бронхоскопическое исследование проведено при помощи бронхоскопа FB-3С «Olimpus» (Япония) под местной анестезией (2% раствор лидокаина). Изучение функции легких проводилось на компьютерном спирографе «Care Fusion» компании MicroLab UK (Великобритания) с определением скоростных показателей форсированного выдоха: форсированной жизненной емкости легких (FVC), форсированного выдоха в первую секунду (FEV1), модифицированного индекса Тиффно (FEV1/FVC), пиковой скорости форсированного выдоха (PEF), скорости форсированного выдоха при остатке 75% форсированной ЖЕЛ (MEF75%VC), скорости форсированного выдоха при остатке 50% форсированной ЖЕЛ (MEF50%VC) и скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной ЖЕЛ (MEF25%VC). Методом форсированных осцилляций рассчитывалось вязкостное дыхательное сопротивление (R_{fo}). Уровни иммуноглобулинов А, М, G

Таблица 1 / Table 1

Нозологическая характеристика обследованных лиц Nosological characteristics of the examined individuals

Группа	Диагноз	n	Возраст						
			X	-95%	+95%	Min	Max	S	s
1	Контактные по ВПФ*	35	47,48	45,24	49,72	43	51	2,62	0,49
2	Хронический пылевой бронхит	39	49,51	48,63	52,39	45	56	2,71	0,43
3	Силикоз	56	52,43	50,54	54,32	47	60	3,33	0,45
4	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	53,10	51,97	55,23	49	60	3,08	0,55
5	Контрольная группа	60	49,62	48,82	51,41	44	55	3,08	0,40

Примечания: *ВПФ — вредный производственный фактор; X — средние значения, S — стандартное отклонение, s — стандартная ошибка выборки

Notes: *HPF — harmful production factor; X — average values, S — standard deviation, s — standard sampling error

Таблица 2 / Table 2

Отношение шансов (OR) и относительный риск развития (RR) заболеваний органов дыхания при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей
Odds ratio (OR) and relative risk of respiratory diseases (RR) when exposed to industrial fibrogenic aerosols

Показатель	ПФА, высоко- фиброгенные (n=130)	ПФА, умерен- нофиброген- ные (n=90)	ПФА, высокодис- персные сварочные аэрозоли (n=84)	ПФА, общая группа (n=304)
Отношение шансов (OR)	2,933	1,902	2,720	2,538
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,289	0,321	0,319	0,257
Нижняя граница 95% ДИ (CI) OR	1,664	1,014	1,457	1,534
Верхняя граница 95% ДИ (CI) OR	5,170	3,567	5,079	4,198
Относительный риск (RR)	2,115	1,611	2,024	1,941
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,209	0,238	0,225	0,196
Нижняя граница 95% ДИ (CI) RR	1,403	1,010	1,301	1,321
Верхняя граница 95% ДИ (CI) RR	3,188	2,569	3,148	2,851
Этиологическая фракция относительного риска (EF)	52,72%	37,93%	50,59%	48,48%

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости хронического атрофического ринофаринголарингита при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей
Frequency of occurrence of chronic atrophic rhinopharyngolaryngitis in chronic dust bronchitis, silicosis, and pneumoconiosis from exposure to highly dispersed welding aerosols

Группа обследованных лиц	Число обследо- ванных лиц	Хронический атрофический ринофаринголарингит	
		Абс.	%
Контактные по ВПФ	35	8	22,86
Хронический пылевой бронхит	39	21	53,85
Силикоз	56	31	55,35
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	23	74,19

в сыворотке определялись методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Оценка показателей общего иммуноглобулина E (IgE), иммуноглобулинов A, M, G (Ig A, M, G), цитокинов: интерлейкинов 4, 8 (IL-4, IL-8), интерферона γ (IFN γ), фактора некроза опухоли α (TNF α), фактора роста фибробластов (FGF2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Обработка численных данных выполнена методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий устанавливали при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Риск развития заболевания оценивался с помощью отношения шансов (odds ratio, OR). OR > 1 рассматривали как положительную ассоциацию («фактор риска»), OR < 1 — как отрицательную ассоциацию («протективный фактор»), OR = 1 считали отсутствием ассоциации. Профессиональный риск устанавливался посредством расчета относительного риска — RR, его этиологической доли (EF).

Результаты. Согласно данным, полученным при проведении углубленных периодических медицинских осмотров, профессиональные заболевания органов дыхания выявлены среди 42,31% из 130 обследованных, работающих в контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что в 2,1 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,115, EF=52,72%, 95% CI=1,403–3,188; отношение шансов OR=2,933, 95% CI=1,664–5,170). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у

32,22% обследованных, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями умереннофиброгенного действия, что в 1,61 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=1,611, EF=37,93%, 95% CI=1,010–2,569; отношение шансов OR=1,902, 95% CI=1,014–3,567). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 40,47% обследованных, работающих в контакте с высокодисперсными сварочными промышленными аэрозолями, что в 2,02 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,024, EF=50,69%, 95% CI=1,301–3,148; отношение шансов OR=2,720, 95% CI=1,457–5,079).

Оценка профессиональных рисков развития играет важную роль в ранней диагностике, прогнозировании формирования прогрессирования легочной патологии и выработке стратегий профилактики пылевых заболеваний легких, так как относительный риск показывает связь между воздействием вредного фактора и патологией, что определяет его как меру влияния фактора риска, которая важна при учете этиологии заболевания (табл. 2).

Анализ и сопоставление данных, полученных при осмотре пациентов основных групп врачом-оториноларингологом, показал высокую встречаемость хронического атрофического ринофаринголарингита. Показатель был самым низким в группе контактных по ВПФ — 22,86%, а максимально высоким — в группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей — 74,19% (табл. 3).

Достаточно высокая встречаемость атрофической патологии верхних дыхательных путей во всех группах обследованных лиц с наибольшей регистрацией его у боль-

Таблица 4 / Table 4

Фибробронхоскопическая характеристика хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей
Fibrobronchoscopic characteristic of chronic dust bronchitis, silicosis, and pneumoconiosis from exposure to highly dispersed welding aerosols

Группа обследованных лиц	Число обследованных лиц	Субатрофические изменения		Очаговая атрофия		Диффузная атрофия		Воспалительные изменения	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Контактные по ВПФ	35	9	25,71	3	8,57	–	–	–	–
Хронический пылевой бронхит	39	–	–	5	12,82	34	87,18	11	28,21
Силикоз	56	–	–	3	5,36	53	94,64	8	14,29
Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	–	–	–	–	31	100	7	22,58

Таблица 5 / Table 5

Достоверность различий показателей функции внешнего дыхания между пациентами исследуемых групп по U-критерию Манн-Уитни
Reliability of differences in external respiratory function indicators between patients of the study groups according to the Mann-Whitney U-test

Группа	1–2 значение p	1–3 значение p	1–4 значение p	1–5 значение p	2–3 значение p
FVC	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
FEV1	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
FEV1/FVC	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
PEF	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
MEF25%VC	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
MEF50%VC	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05
MEF75%VC	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Rfo	>0,05	<0,05	<0,001	<0,05	>0,05
Группа	2–4 значение p	2–5 значение p	3–4 значение p	3–5 значение p	4–5 значение p
FVC	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
FEV1	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
FEV1/FVC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
PEF	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
MEF25%VC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
MEF50%VC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
MEF75%VC	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Rfo	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001

ных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (в генезе которого ведущее место занимают промышленные аэрозоли, обладающие наряду с фиброгенным эффектом выраженным токсическим действием) свидетельствует о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер патологии.

При проведении фибробронхоскопического исследования во всех группах выявлены атрофические признаки различной степени выраженности, воспалительные изменения одновременно с атрофическими регистрировались во 2–4-й группах. Следует отметить, что диффузная атрофия слизистой бронхов чаще всего регистрировалась у больных хроническим пылевым бронхитом (87,18%), силикозом (96,64%), у 100,0% пациентов пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. При этом диффузная атрофия слизистой бронхов у 11 больных (28,21%) хроническим пылевым бронхитом, у 8 больных (14,29%) силикозом, у 7 больных (22,58%) пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей сочеталась с воспалительными изменениями (табл. 4).

Обсуждение. Проведенные исследования показали высокую информативность и диагностическую значимость

метода компьютерной спирографии при пылевых заболеваниях легких. Так, в группе контактных по ВПФ отмечалось достоверное снижение FEV1, FEV1/FVC, скорости форсированного выдоха при остатке 75%, 50% и 25% форсированной жизненной емкости легких, а также достоверное повышение Rfo (табл. 5). В группе больных хроническим пылевым бронхитом выявлено достоверное снижение FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, скорости форсированного выдоха при остатке 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких, а также достоверное повышение Rfo. В группах пациентов с силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей снижение скоростных показателей форсированного выдоха и повышение вязкостного дыхательного сопротивления имело статистически еще более высокий уровень достоверности. При этом были получены не только достоверные изменения изучаемых показателей по сравнению с группой контроля, но и межгрупповые различия показателей FEV1, FEV1/FVC, MEF25%VC и Rfo, позволяющие рассматривать их изменения, во-первых, как первичные патофизиологические маркеры развития ранних стадий патологического процесса, во-вторых, как критерии его прогрессирования.

Средние значения иммунологических показателей при пылевых заболеваниях легких и в контрольной группе (дескриптивная статистика)**The average values of the immunological parameters at dust diseases of the lungs and in the control group (descriptive statistics)**

Показатель	Контактные (n=35)	Хронический пылевой бронхит (n=39)	Силикоз (n=56)	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (n=31)	Группа контроля (n=60)
	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S
IgA, г/л	2,19±0,14	2,54±0,21	1,72±0,19	1,58±0,34	1,83±0,12
IgM, г/л	1,49±0,11	1,58±0,09	1,22±0,27	1,16±0,18	1,32±0,15
IgG, г/л	15,17±1,16	16,56±1,78	18,08±1,28	20,74±1,98	14,78±1,17
IgE, МЕ/мл	108,98±13,99	182,82±21,41	154,22±12,45	258,16±11,62	71,11±15,72
IL-4, пг/мл	46,19±2,99	51,18±2,29	39,83±2,89	109,19±2,12	30,41±1,51
IL-8 пг/мл	21,66±1,18	61,68±4,21	62,84±3,84	82,26±6,44	15,62±1,12
IFNγ, пг/мл	272,14±12,86	180,02±5,67	147,22±6,89	427,78±16,42	192,75±11,09
TNFα, пг/мл	27,14±2,28	32,88±2,99	89,87±5,28	134,58±7,78	42,18±3,23
FGF2, пг/мл	2,18±0,14	12,48±1,24	18,14±2,17	3,98±0,36	1,42±0,14
VEGF, пг/мл	264,12±18,14	338,56±24,17	632,76±31,12	798,74±28,76	144,12±14,22

Изучение количества IgA показало, что его содержание достоверно увеличено в группах хронического пылевого бронхита и контактных по ВПФ по сравнению с группой контроля. У пациентов с пневмокониозом регистрировали достоверное и существенное снижение этого маркера. В группе больных силикозом снижение IgA было недостоверным по сравнению с контрольной группой (таб. 6). Снижение сывороточного IgA при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей свидетельствует о нарушении целостности и функциональной полноценности слизистой дыхательных путей легких.

В результате изучения уровня IgM сыворотки крови показано его достоверное увеличение в группе контактных по ВПФ по сравнению с контрольной группой. В группе хронического пылевого бронхита показатель продолжал достоверно возрастать как по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), так и по сравнению с показателями в группе контактных по ВПФ ($p<0,05$). При оценке уровня IgM у больных силикозом его уровень оказался ниже, чем в группе контроля ($p>0,05$), но это различие не достигло достоверных различий. В группе пациентов пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень IgM достоверно снижался еще более значимо по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Показатель IgG сыворотки крови был достоверно увеличен в группах больных хроническим пылевым бронхитом ($p=0,028$), силикозом ($p<0,05$) и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе контактных по ВПФ IgG был недостоверно повышен по сравнению с группой контроля ($p>0,05$) (таб. 6).

Изучение показателя IgE в сыворотке крови в группе контактных по ВПФ выявлено его достоверное повышение по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). У пациентов с хроническим пылевым бронхитом IgE также был достоверно увеличен как по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), так и в сравнении с показателями в группе контактных по ВПФ ($p<0,001$).

У больных силикозом в сыворотке крови также выявлено достоверное увеличение количества IgE по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). С еще большей достоверностью данный показатель повышался у паци-

ентов с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p<0,001$) как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с больными силикозом (таб. 6).

Синтез IL-1α был увеличен как в группах контактных по ВПФ, больных хроническим пылевым бронхитом, так и при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p<0,001$ для каждой группы). Так как IL-1α является внутрисекреторным агентом, то его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови можно расценивать как маркер повреждения клеток (в первую очередь, эпителия слизистой бронхов). Также установлено достоверное увеличение концентрации IL-1β в группе контактных по ВПФ ($p<0,05$) и ее снижение в группах хронического пылевого бронхита, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p<0,001$), силикоза ($p<0,01$). Снижение активности IL-1β является критерием низкого уровня воспалительного процесса в легких при данных заболеваниях. Наблюдалось достоверное увеличение концентрации IL-8, выполняющего, как известно, роль индуктора острых воспалительных реакций и стимулятора адгезивных свойств и хемотаксиса нейтрофилов в сыворотке крови в группах хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p<0,001$).

Увеличение сывороточной концентрации IFNγ в группах лиц, контактных по ВПФ, и больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p<0,001$) определялось степенью полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также переходом от реакции врожденного иммунитета к реакциям адаптивного иммунного ответа и преобладанию клеточно-опосредованного ответа. Кроме того, обладая мощным противовоспалительным действием, IFNγ способствует выработке организмом эффективных средств обратной регуляции его активности (прежде всего, в виде образования противовоспалительных цитокинов, например IL-4), что также показано в нашем исследовании (таб. 6,7). В группах пациентов с хроническим пылевым бронхитом и силикозом уровень сывороточной концентрации IFNγ был достоверно снижен ($p<0,05$), что может характеризовать низкую эффективность клеточных факторов иммунитета, способствующих

Таблица 7 / Table 7

Достоверность различий показателей иммунологического профиля у больных исследуемых групп и контрольной группы (U-критерий Манн-Уитни)**Reliability of differences in immunological profile indicators in patients of the study groups and the control group (Mann-Whitney U-test)**

Группа	1–2 значение <i>p</i>	1–3 значение <i>p</i>	1–4 значение <i>p</i>	1–5 значение <i>p</i>	2–3 значение <i>p</i>
IgA, г/л	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001
IgM, г/л	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05
IgG, г/л	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IgE, МЕ/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
IL-1α, пг/мл	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
IL-1β, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
IL-4, пг/мл	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	>0,05
IL-8 пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IFNγ, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
TNFα, пг/мл	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
FGF2, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
VEGF, пг/мл	>0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01
Группа	2–4 значение <i>p</i>	2–5 значение <i>p</i>	3–4 значение <i>p</i>	3–5 значение <i>p</i>	4–5 значение <i>p</i>
IgA, г/л	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
IgM, г/л	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05
IgG, г/л	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,001
IgE, МЕ/мл	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
IL-1α, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
IL-1β, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
IL-4, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-8 пг/мл	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
IFNγ, пг/мл	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001
TNFα, пг/мл	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
FGF2, пг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
VEGF, пг/мл	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001

формированию хронического типа воспалительного процесса в легочной паренхиме.

Снижение сывороточной концентрации TNFα, определяемое в группах контактных по ВПФ ($p < 0,01$) и пациентов с хроническим пылевым бронхитом ($p < 0,05$), может быть объяснено недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма, учитывая тот факт, что TNFα продуцируется моноцитами, макрофагами [3]. Увеличение TNFα в группах силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) свидетельствовало о высокой степени воспалительной реакции, что позволяет с позиций цитотоксического эффекта TNFα рассматривать патологический процесс в данных группах как деструктивный [4].

При анализе уровня FGF2 установлено его достоверное повышение в группе контактных по ВПФ ($p < 0,05$), группах пациентов с хроническим пылевым бронхитом, силикозом ($p < 0,001$) и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,01$). Увеличение уровня FGF2 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 VEGF установлено его достоверное повышение в группах контактных по ВПФ, хроническом пылевом бронхите ($p < 0,01$) и

силикозе ($p < 0,001$). В группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень VEGF был увеличен наиболее значимо (до $798,74 \pm 28,7$ пг/мл) и имел достоверные отличия как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и с группой больных силикозом ($p < 0,05$). Повышение VEGF в основных группах обследованных лиц является проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии при пылевых 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 фактор, требующий дальнейшего наблюдения (табл. 6,7).

Выводы:

1. Работники предприятий, связанные с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и с высоким профессиональным риском развития пылевых заболеваний легких ($RR > 2,0$ и $EF > 50\%$), имеющие начальные признаки пылевых заболеваний легких, а также выработавшие 75% и более вредного стажа, необходимого для льготного пенсионного обеспечения, нуждаются в постановке на диспансерный учет и проведении повторных исследований функции внешнего дыхания 1 раз в 6 месяцев. Целесообразно проведение углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном центре профпатологии с выполнением рас-

ширенных функциональных и иммунологических исследований 1 раз в 2 года.

2. При оценке функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких наиболее информативным и диагностически значимым является повышение вязкостного дыхательного сопротивления — R_{fo} , а также снижение показателей форсированного выдоха: объема форсированного выдоха в течение первой секунды — FEV1, модифицированного индекса Тиффно — FEV1/FVC, скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких — MEF25%VC, изменения которых позволяют диагностировать ранние доклинические нарушения бронхиальной проходимости и прогнозировать дальнейшее течение заболеваний.

3. С позиций персонализированной медицины прогнозирование характера течения пылевых заболеваний легких должно учитывать степень выраженности индивидуальных иммунологических нарушений. Среди иммунных параметров диагностическое и прогностическое значения имеют маркеры воспаления (Ig A, Ig M, Ig E, IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α), а также профиброгенные факторы (FGF2, VEGF).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишников В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокозиозов. *Мед. труда и пром. экол.* 2000; 6: 1–6.
2. Чугунов В.В., Васякина Л.О. Динаміка клініко-патопсихологічних розладів у хворих на пневмокозиоз 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 редакцией академика РАН Н.Ф. Измерова, академика РАН А.Г. Чучалина. М. «Гэотар-медиа»; 2015.
4. Профессиональные болезни. Под редакцией академика РАН Н.А. Мухина, профессора С.А. Бабанова. М.: «Гэотар-медиа»; 2018.
5. Бабанов С.А., Будаш Д.С. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокозиозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2016; 3: 23–34.
6. Мартинсоне Ж.С., Калюжная Д.В., Мартинсоне И.Ю., Ванадзиньш И.А. Предварительное исследование наночастиц в различных процессах шлифования в Латвии. Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте». Минск, республика Беларусь; 2017: 203–8.
7. Артамонова В.Г., Фишман Б.Б. Клинические особенности развития заболеваний органов дыхания у работающих в условиях воздействия муллитовой пыли. Материалы 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: 163–72.

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunological aspects of contemporary forms of pneumoconiosis. *Med. truda i prom. ekol.* 2000; 6: 1–6.
2. Chugunov V.V., Vasyakina L.A. Dynamics of clinical-pathopsychological disorders in patients with pneumoconiosis depending on the stage of pulmonary disease. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoi i medichnoi nauki ta praktiki.* 2013; 1(11): 115–8.
3. Occupational diseases of the respiratory system. National guide. Under the editorship of academician of the Russian Academy of Sciences N.F. Izmerova, academician of the Russian Academy of Sciences A.G. Chuchalin. M., "GEOTAR-media"; 2015.
4. Occupational diseases. Under the editorship of academician of the Russian Academy of Sciences N.A. Mukhina, Professor S.A. Babanov. M.: "GEOTAR-media"; 2018.
5. Babanov S.A., Budash D.S. The state of humoral immunity in chronic dust bronchitis and pneumoconiosis from exposure to various types of dust fibrogenic. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Meditsinskie nauki.* 2016; 3: 23–34.
6. Mortinsonsone, J.C., Kaluznaya D.V., Martinsone J.Y., Vanadzins I.A. Preval study Nasty in different process lane in Latvia. Materials of the international scientific forum "Modern problems of health and safety in the workplace". Minsk, Republic of Belarus; 2017: 203–8.
7. Artamonova V.G., Fishman B.B. The clinical features of diseases of the respiratory organs in workers exposure to dust mulletboy. Materials of all-Russia. Scientific practical conf. with int. participation "Regional aspects of innovative technologies of prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with occupational and work-related diseases of the upper respiratory tract and lungs". V. Novgorod, Borovichi; 2013: 163–72.

Дата поступления / Received: 21.03.2018

Дата принятия к печати / Accepted: 29.01.2020

Дата публикации / Published: 14.02.2020