

Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, О.Н. Герасименко

**ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ:
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения РФ,
ул. Ползунова 21, Новосибирск, Россия, 630051

Проспективное когортное наблюдательное исследование фенотипических особенностей ХОБЛ, сформировавшейся в условиях действия разных профессиональных этиологических факторов в сравнении с ХОБЛ табакокурения. Всего включено 170 больных ХОБЛ (критерии GOLD 2011). В зависимости от экзогенного этиологического фактора осуществляли параллельный набор участников в три страты: ХОБЛ от действия токсико-химического аэрозоля ($n=42$), ХОБЛ от действия неорганической пыли ($n=55$), ХОБЛ табакокурения ($n=73$). Оценивали влияние эколого-производственных условий на основные проявления болезни. Статистический анализ: сравнение количественных переменных — Kruskal-Wallis ANOVA, качественных переменных — критерий χ^2 , влияние независимой переменной на зависимую — однофакторная и многофакторная регрессия, $p=0,05$. Для ХОБЛ от действия токсико-химического аэрозоля были характерны редкие, но тяжелые обострения (всего обострений 366/427 человеко/лет, тяжелых — 312/427 человеко/лет), тяжелая одышка ($mMRC\ 2,5 \pm 0,12$ балла), наименьшее снижение ОФВ1 ($65,7\% \pm 3,21\%$) и наименьшая скорость прогрессирования бронхообструкции (снижение ОФВ1 на $0,08 \pm 0,006$ мл в год), эмфизема, легочная гипертензия, низкий уровень VEGFA сыворотки. Для ХОБЛ от действия пыли были характерны гиперреактивность бронхов (у 45% больных), кашель, редко тяжелые обострения (всего обострений 825/537 человеко/лет, тяжелых — 227/537 человеко-лет), меньше тяжесть одышки ($mMRC\ 1,9 \pm 0,13$ балла), сопутствующий интерстициальный фиброз, «средний» уровень VEGFA.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, промышленный аэрозоль.

L.A. Shpagina, O.S. Kotova, I.S. Shpagin, O.N. Gerasimenko. **Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics**

Novosibirsk State Medical University, 21, Polzunova Str., Novosibirsk, Russia, 630051

Prospective cohort observational study covered phenotypic features of COLD formed under influence of various occupational etiologic factors vs. COLD caused by tobacco smoking. The study included totally 170 COLD patients (2011 criteria of COLD). In accordance with exogenous etiologic factor, the authors selected examinees in 3 strata simultaneously: COLD due to toxico-chemical aerosols ($n = 42$), COLD due to inorganic dust ($n = 55$), COLD due to tobacco smoking ($n = 73$). Evaluation covered influence of ecologic and industrial conditions on main manifestations of the disease. Statistic analysis: comparison of quantitative variables — Kruskal-Wallis ANOVA, quantitative variables — criteria χ^2 , influence of independent variable on the dependent one — single-factor and multi-factor regression, $p = 0,05$. For COLD due to toxico-chemical aerosol, characteristics are rare but severe exacerbations (total amount is 366/427 person-years, severe ones — 312/427 person-years), severe dyspnea ($mMRC\ 2,5 \pm 0,12$ points), minimal decrease of FEV1 ($65,7\% \pm 3,21\%$) and minimal speed of bronchial obstruction progress (decrease of FEV1 by $0,08\ ml \pm 0,006\ ml$ per year), emphysema, pulmonary hypertension, low serum level of VEGFA. For COLD due to dust, characteristics were bronchial hyperreactivity (in 45% of patients), cough, rare severe exacerbations (total exacerbations 825/537 person-years, severe ones — 227/537 person-years), lower dyspnea intensity ($mMRC\ 1,9 \pm 0,13$ points), concomitant interstitial fibrosis, «average» level of VEGFA.

Key words: chronic obstructive lung disease, phenotype, industrial aerosol.

Введение. Роль промышленных аэрозолей как этиопатогенетических факторов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время можно считать доказанной в достаточной мере. Добавочная доля риска ХОБЛ, обусловленная профессиональными факторами, составляет не менее 20% [13]. С 2002 г. это заболевание включено в Список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран-членов Международной организации труда

[4], в 2012 г. — в Национальный перечень профессиональных заболеваний Российской Федерации [3]. Профессиональная ХОБЛ может быть определена как заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение патогенными ча-

стицами и газами производственной среды [7]. В этом определении подчеркнута основа ХОБЛ — хроническое воспаление в легочной ткани в ответ на действие патогенных частиц и газов, содержащихся в воздухе промышленной зоны, которое приводит к ремоделированию бронхиол с развитием бронхообструкции и к деструкции легочной паренхимы с формированием эмфиземы. ХОБЛ — это комплексное (патогенез включает множество компонентов, находящихся во взаимосвязи) и гетерогенное заболевание (у разных больных присутствуют разные компоненты в различной степени), следовательно, индивидуализация ведения и лечения этих больных — актуальная задача, одним из способов решения которой является выявление маркеров, объединяющих случаи со сходными клинико-инструментальными, лабораторными признаками и прогнозом, т. е. фенотипирование [2, 8]. Результаты последних исследований указывают на возможность влияния экзогенного этиопатогенетического фактора на проявления ХОБЛ. Наличие одновременно профессионального фактора и курения увеличивает тяжесть болезни в целом [21], экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, а неорганической пыли с большей тяжестью симптомов [22], биорезистентная пыль ассоциирована только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью, всегда сопровождается значительными фиброзными изменениями легких [12]. Доступные в настоящее время данные о влиянии определенного внешнего фактора на особенности течения ХОБЛ немногочисленны и зачастую противоречивы.

Целью настоящего исследования было выявить фенотипические особенности ХОБЛ, сформировавшейся в условиях действия токсико-химического и пылевого факторов, в сравнении с ХОБЛ табакокурения.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование 170 больных ХОБЛ. Дизайн исследования и план характеристики фенотипа — рис. 1. В зависимости от действующего эколого-производственного фактора пациентов включали параллельно в три страты: первая — ХОБЛ от действия токсико-химического аэрозоля ($n = 42$), вторая — ХОБЛ от действия аэрозоля неорганической пыли ($n = 55$), третья — ХОБЛ табакокурения. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев Gold 2011: соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее или равно 0,7 [15]. Критерии включения и исключения — табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, доле курильщиков, индексу пачка-лет, длительности ХОБЛ, длительности действия фактора ($p < 0,05$). Продолжительность наблюдения составила $10,0 \pm 1,98$ лет. Основные характеристики больных представлены в табл. 2.

Экспертиза связи заболевания с профессией осуществлена на базе центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО ГКБ2 г. Новосибирска. Длительность

экспозиции, состав промаэрозоля устанавливали по данным санитарно-гигиенических характеристик условий труда. Для оценки статуса курения проводили анкетирование больных. Профессия больных группы ХОБЛ от действия токсико-химического промаэрозоля — маляры (машиностроительная отрасль), основные компоненты промаэрозоля — ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол, уайт-спирит), среднесменная и кумулятивная концентрация которых составила 2,5–6 ПДК. Профессии больных группы ХОБЛ от действия пыли — машинист буровой установки, проходчик, слесарь по ремонту агрегатов, слесарь систем вентиляции (горнодобывающая, стекольная промышленность), среднесменная концентрация умереннофиброгенной пыли в воздухе рабочей зоны составила 2,5–6 ПДК. Обследование, наблюдение и лечение больных осуществляли в соответствии с действующими рекомендациями [6, 15].

Всем больным выполнены: оценка жалоб, оценка анамнеза по данным, сообщенным самим больным и по данным медицинской документации (паспорт здоровья, амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного), физикальное исследование, спирография согласно стандарта ATS/ERS 2005 [19] с определением постбронходилататорных ОФВ1/ФЖЕЛ и ОФВ1 (спирограф Micro Lab Care Fusion, США), проведением пробы с физической нагрузкой, бодиплетизмография с определением функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), общего объема легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и отношения ООЛ/ОЕЛ [5] (бодиплетизмограф Q-box, Германия), рентгенография грудной клетки. Доплер эхокардиография с расчетом среднего давления в легочной артерии (СДЛА), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [1] (ультразвуковой сканер Mindray DC-7, Китай), оценка обострений [15], оценка тяжести одышки (вопросник mMRC) [10], тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) согласно стандарта ATS 2002 [9], оценка тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), цитологическое исследование индуцированной мокроты [11], эозинофилия крови, исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) (NIOX MINO (Aerocrine AB, Швеция)), оценка соответствия фенотипу астма-ХОБЛ (анкета GOLD 2016) [15]. Методом твердофазного иммуноферментного метода сэндвич типа (ELISA) в сыворотке крови больных определяли концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF A) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре «Expert Plus» фирмы «Asyshitech» (Австрия), стандартная длина волны измерения 450 нм. Результаты исследования концентрации VEGF A-сыворотки больных сравнивали с результатами исследования практически здоровых людей (контрольная группа, доноры, $n = 60$).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Критический уровень значимости $p = 0,05$. Соответствие дан-

Таблица 1

Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерий включения	Критерий исключения
1) информированное согласие на участие в исследовании 2) диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям Gold 2011 [15] 3) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет 4) в первую страту — наличие документированной экспозиции токсико-химического промаэрозоля с превышением ПДК на рабочем месте 5) во вторую страту — наличие документированной экспозиции неорганической пыли с превышением ПДК на рабочем месте. 6) в третью страту — табакокурение более 5 лет и одновременно отсутствие профвредностей	1) отсутствие информированного согласия больного 2) другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (бронхиальная астма как основной диагноз, атопическая бронхиальная астма, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких) 3) состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии 4) другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы) 5) ВИЧ инфекция 6) рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации 7) профессиональные заболевания органов дыхания 8) левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIА, IIВ, III 9) неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования 10) наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.

Таблица 2

Характеристика больных

Параметр	ХОБЛ от действия токсико-химического аэрозоля, n = 42	ХОБЛ от действия аэрозоля неорганической пыли, n = 55	ХОБЛ табакокурения, n = 73	p
Возраст, лет	64,5±1,39	64,3±1,17	64,1 ± 1,30	0,9
мужчин,% женщин,%	36 (86%) 6 (14%)	50 (91%) 5 (9%)	64 (88%) 9 (12%)	0,4
Длительность действия эколого-производственного фактора, лет	26,0±1,45	25,4±1,27	26,1±0,96	0,7
Интенсивность действия эколого-производственного фактора	Среднесменная концентрация бензола в воздухе рабочей зоны 9,3 ± 0,032 мкг/м ³	Среднесменная концентрация пыли в воздухе рабочей зоны 15,1 ± 3,42 мг/м ³	Индекс пачка-лет 15 ± 3,26	—
Длительность болезни, лет	19,7 ± 1,23	18,9±1,04	18,7 ± 0,58	0,7
Категория ХОБЛ А-В, n,% С-D, n,%	26 (62%) 16 (38%)	29 (53%) 26 (47%)	36 (49%) 37 (51%)	0,2 0,2
Доля курящих, n,%	13 (32%)	17 (31%)	-	0,9
Индекс пачка-лет	14,9 ± 4,01	15,8 ± 2,13	15 ± 3,26	0,9

ных нормальному распределению определено методом Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика — средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли. Для сравнения количественных переменных

независимых выборок применяли метод Kruskal-Wallis Анова с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. Для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 . Десятилетняя выживаемость без легочной гипертензии определена методом Каплан-Майер, достоверность различий

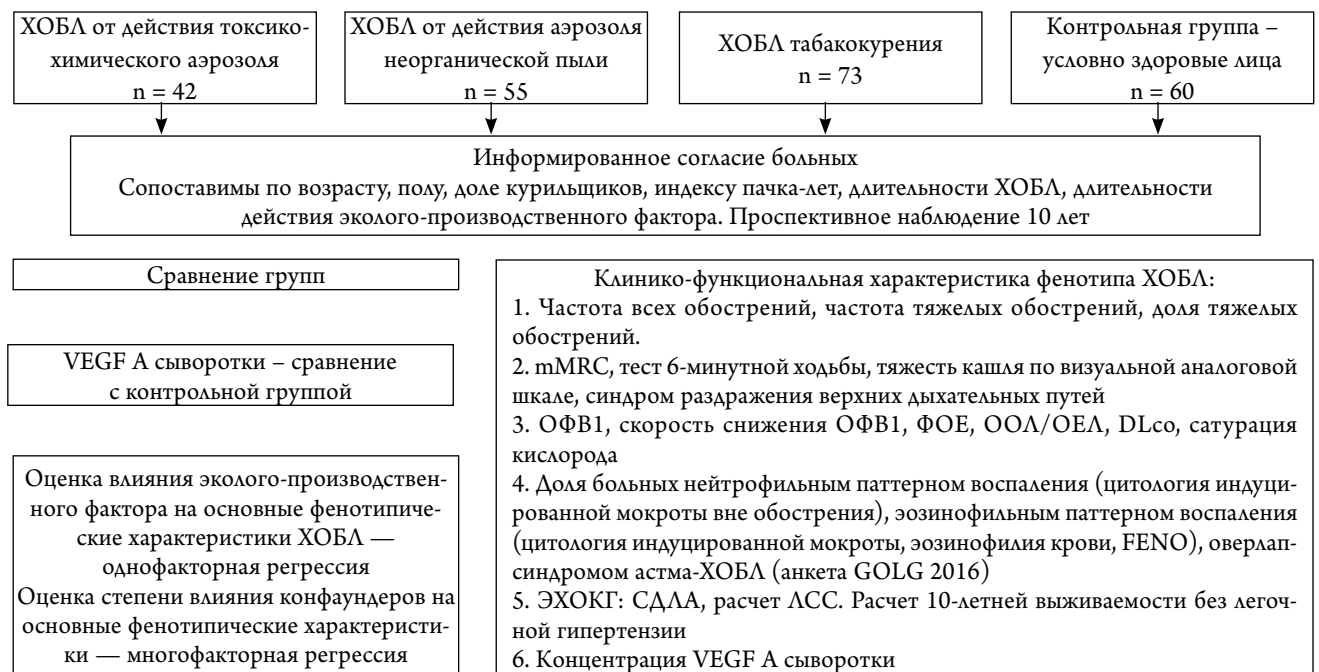


Рис. 1. Дизайн исследования

между группами — логранговый критерий. Влияние эколого-производственного фактора на основные клинические и функциональные параметры, характеризующие фенотип, определяли однофакторной линейной регрессией, затем проведен множественный регрессионный анализ для оценки влияния возможных конфаундеров.

Биоэтика. Дизайн исследования и текст информированного согласия утверждены локальными этическими комитетами ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет и ГБУЗ НСО «ГКБ 2».

Результаты и обсуждение. При исследовании тяжести симптомов ХОБЛ (табл. 3) в группах действия разных эколого-производственных факторов выявлено, что счет mMRC наибольший в группе ХОБЛ от действия химического фактора, меньше в группе ХОБЛ табакокурения и наименьший в группе ХОБЛ от действия пыли. Тяжесть кашля, оцененная по ВАШ, была выше в группе ХОБЛ от действия пыли, меньше в группе ХОБЛ табакокурения, наименьшая — в группе ХОБЛ от действия химического фактора. У больных обеих групп профессиональной ХОБЛ наблюдали сухой малопродуктивный кашель, у больных ХОБЛ табакокурения кашель был продуктивным. Для ХОБЛ от действия пыли было характерно наличие синдрома гиперреактивности бронхов, который проявлялся сухим приступообразным кашлем, появлением сухих хрипов в легких и ощущением «першения» в горле при действии пыли и раздражителей. Тест с физической нагрузкой у этих больных был отрицательный, вероятно, за счет вовлечения в патологический процесс преимущественно крупных бронхов. Данный синдром выявляли у 25 (45%) больных ХОБЛ от действия пыли, у 6 (14%) больных от действия химического про-

маэрозоля и у 3 (4%) больных ХОБЛ табакокурения, $p = 0,0001$. Толерантность к физической нагрузке минимальная в группе ХОБЛ от действия химического фактора, максимальная в группе ХОБЛ от действия пыли. У больных ХОБЛ от действия химического фактора число всех обострений было наименьшим, но число тяжелых обострений наибольшим из исследуемых групп (85% обострений в данной группе больных — тяжелые). Наибольшее число всех обострений наблюдали в группе ХОБЛ табакокурения (тяжелых обострений 34%). Наименьшая доля тяжелых обострений была характерна для ХОБЛ от действия пыли — 27%. Эозинофильный тип воспаления встречался у 25 (59%) больных ХОБЛ от действия химического фактора, у 17 (31%) больных ХОБЛ от действия пыли и у 26 (36%) больных ХОБЛ табакокурения, $p = 0,013$. При этом стойкая эозинофилия наблюдалась у 15 (21%) больных ХОБЛ табакокурения и только у 4 (10%) больных ХОБЛ от действия химического фактора и у 2 (4%) больных ХОБЛ от действия пыли, в остальных случаях эозинофилия крови и мокроты, повышение FENO выявлялись эпизодически, что определяет риск гиподиагностики эозинофильного воспаления у больных профессиональной ХОБЛ. Фенотип астма-ХОБЛ наблюдали у 7 (16%) больных ХОБЛ от действия химического фактора, у 3 (5%) больных ХОБЛ от действия пыли и у 7 (10%) больных ХОБЛ табакокурения, $p = 0,01$.

Результаты исследования вентиляционной функции и легочных объемов следующие. В группе ХОБЛ табакокурения ОФВ1 был значительно меньше, чем в группах профессиональной ХОБЛ — $55,0\% \pm 2,16\%$ против $60,9\% \pm 2,05\%$ в группе ХОБЛ от действия пыли и $65,7\% \pm 3,21\%$ в группе ХОБЛ от действия химического фактора, $p = 0,0016$. Снижение ОФВ1 за

Таблица 3

Симптомы и обострения ХОБА

Признак	ХОБА от действия токсико-химического аэрозоля	ХОБА от действия аэрозоля неорганической пыли	ХОБА табакокурения	p
Тяжесть одышки: счет mMRC, баллы	$2,5 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,11$	$1,9 \pm 0,13$	0,0002
Тяжесть кашля, ВАШ, см	$3,1 \pm 0,1$	$6,9 \pm 1,14$	$5,0 \pm 1,06$	0,0001
Толерантность к физической нагрузке: тест 6-минутной ходьбы, м	$238,5 \pm 12,07$	$317,4 \pm 10,55$	$256,8 \pm 9,16$	0,0002
Всего обострений, человеко-лет	366/427	825/537	662/629	0,001
Тяжелых обострений, человеко-лет	312/427	227/537	214/629	0,001

Примечание: p — различия достоверны между тремя группами.

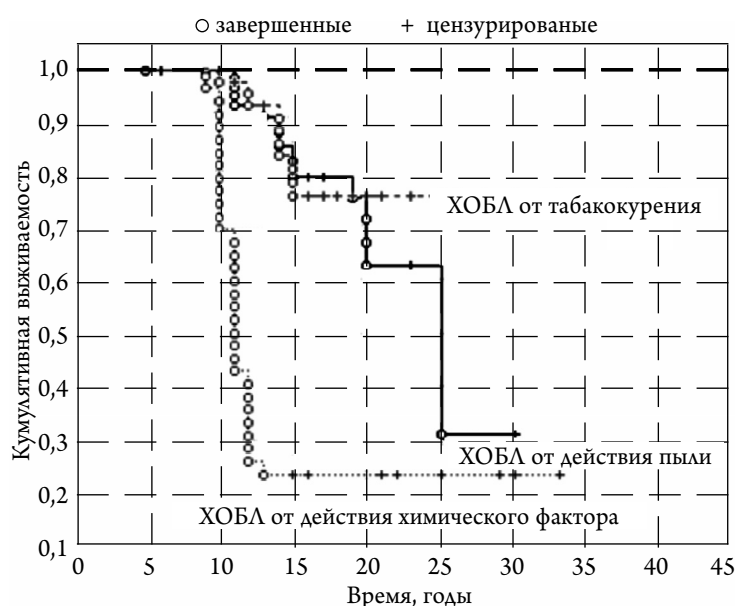


Рис. 2. Время развития легочной гипертензии

год также было самым значительным при ХОБА табакокурения — $0,26 \text{ мл} \pm 0,006 \text{ мл}$, тогда как при ХОБА, сформировавшейся в условиях действия пыли — $0,20 \text{ мл} \pm 0,009 \text{ мл}$, при ХОБА от действия химического фактора — $0,08 \text{ мл} \pm 0,006 \text{ мл}$, $p = 0,0001$. Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) — показатель, отражающий статическую гиперинфляцию, была выше при ХОБА от действия химического фактора ($158,6 \pm 1,11\%$), меньше в группе ХОБА табакокурения ($141,4 \pm 0,21\%$) и наименьшей в группе ХОБА от действия пыли ($130,6 \pm 0,71\%$), $p = 0,0001$. Показатель отношения остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), характеризующий динамическую гиперинфляцию, также был выше в группе ХОБА от действия химического фактора $63,6 \pm 0,49\%$ (резкое повышение у всех больных); в группе ХОБА табакокурения $53,8 \pm 0,34\%$ (значительное повышение у 98% больных), в группе ХОБА от действия пыли $48,7 \pm 0,50\%$ (умеренное повышение у 96% больных), $p = 0,0001$. Небольшие значения гиперинфляции при ХОБА от действия пыли могут быть объяснены сопутствующим интерстициальным фиброзом, что было подтверждено данными рентгенографии грудной клетки: пневмосклероз выявляли у 95% больных ХОБА от действия пыли, у 60% боль-

ных ХОБА табакокурения и у 5% больных ХОБА от действия химического фактора, $p = 0,001$. Легочная гипертензия (ЛГ) в течение 10 лет (рис. 2.) развилась у 74% больных ХОБА, сформировавшейся при действии химического фактора, у 8% больных ХОБА табакокурения и у 8% больных ХОБА от действия пыли ($p = 0,0001$ по отношению к группе ХОБА от действия химического фактора). Значения СДЛА и ЛСС находились в пределах умеренной степени тяжести ЛГ и были выше при ХОБА от действия химического фактора — $36,3 \pm 2,05 \text{ мм рт. ст}$ и $356,6 \pm 22,02 \text{ дин/с/см}^{-5}$; при ХОБА от действия пыли — $23,2 \pm 0,87 \text{ мм рт. ст}$ и $181,0 \pm 8,80 \text{ дин/с/см}^{-5}$, при ХОБА табакокурения — $23,1 \pm 1,03 \text{ мм рт. ст}$ и $140,5 \pm 4,41 \text{ дин/с/см}^{-5}$, $p = 0,001$.

Концентрация VEGF A в сыворотке больных ХОБА была значимо меньше, чем в контрольной группе, в которой этот показатель составил $1103,13 \pm 74,326 \text{ пг/мл}$. Наименьшей оказалась концентрация VEGF A сыворотки у больных ХОБА от действия химического фактора — $129,9 \pm 24,79 \text{ пг/мл}$, в группе ХОБА от действия пыли $489,2 \pm 73,93 \text{ пг/мл}$, при ХОБА табакокурения $852,7 \pm 73,81 \text{ пг/мл}$, $p = 0,0001$ (различия достоверны и по отношению к контролю, и между группами больных).

Таблица 4

Результаты однофакторного регрессионного анализа — влияние фактора риска на основные проявления ХОБЛ

Параметр	Константа	B	R	R Square	Adjusted R Square	F критерий	Std. Error of the Estimate	P
mMRC	0,1	0,92	0,2	0,04	0,035	6,0	0,9	0,02
Тест 6-минутной ходьбы	163,7	1,6	0,3	0,1	0,1	20,9	79,7	0,009
Кашель	0,01	0,99	0,8	0,7	0,7	322,3	1,0	0,001
Частота всех обострений	0,004	1,0	0,5	0,2	0,2	48,5	0,76	0,001
Частота тяжелых обострений	0,04	0,95	0,3	0,07	0,06	12,2	0,39	0,001
Эозинофилы крови	4,3	0,98	0,4	0,19	0,19	39,4	61,1	0,001
ОФВ1	4,7	1,08	0,2	0,06	0,06	11,1	18,4	0,001
Динамика ОФВ1	0,0005	1,0	0,8	0,6	0,6	279,3	0,05	0,001
ФОЕ	0,01	1,0	0,9	0,8	0,8	814,5	4,8	0,001
ООЛ/ОЕЛ	0,1	0,99	0,9	0,75	0,75	508,6	3,24	0,001
СДЛА	0,6	1,0	0,6	0,3	0,3	74,2	8,8	0,001
ЛСС	6,4	0,98	0,7	0,5	0,5	162,9	86,3	0,001
VEGF	11,9	0,98	0,6	0,4	0,4	49,2	338,9	0,001

Примечания: B — коэффициент регрессии, R — коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением, R Square — квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением, Adjusted R Square — квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением, поправленный на авторешаемость, Std. Error of the Estimate — стандартная ошибка.

Однофакторный регрессионный анализ показал статистически значимое влияние эколого-производственного фактора на значения параметров, характеризующих основные изучаемые фенотипические характеристики ХОБЛ (табл. 4). В многофакторном регрессионном анализе при оценке влияния на фенотипические характеристики ХОБЛ одновременно эколого-производственного фактора и возможных конфундеров, в качестве которых исследованы возраст, пол, время действия эколого-производственного фактора, значение индекса пачка-лет, длительность ХОБЛ, частота обострений, частота тяжелых обострений, влияние экзогенного этиопатогенетического фактора оставалось статистически значимым (за исключением влияния на результаты ТШХ).

Таким образом, для ХОБЛ от действия токсико-химического фактора были характерны: тяжелая одышка, низкая толерантность к физической нагрузке при небольшой выраженности кашля или его отсутствии, редкие, но тяжелые обострения, наименьшее снижение ОФВ1 и наименьшая скорость прогрессирования бронхообструкции, эмфизема и тяжелая гиперинфляция, легочная гипертензия, часто эозинофильный тип воспаления и оверлап синдром астма-ХОБЛ, низкий уровень VEGF A. Для ХОБЛ от действия неорганической пыли были характерны: гиперреактивность бронхов, кашель, редко тяжелые обострения, меньше тяжесть одышки и выше толерантность к физической нагрузке, меньше эмфизема и гиперинфляция, сопутствующие интерстициальные фиброзные изменения в легких, меньше легочная гипертензия, редко эозинофильный тип воспаления, «средний» уровень VEGF A сыворотки — выше, чем при действии химического фактора, но меньше чем при ХОБЛ табакокурения.

Экзогенный этиопатогенетический фактор влияет на фенотипические характеристики ХОБЛ вероятно, за счет того, что разные по своим биологическим свойствам факторы вызывают разный паттерн воспалительного ответа. Одним из компонентов этого паттерна может быть дисбаланс в системе VEGF. Известно, что для ХОБЛ в целом характерен низкий уровень VEGF в легочной ткани. Так, концентрация VEGF в промывных водах бронхов курильщиков с ХОБЛ существенно ниже, чем курильщиков без ХОБЛ и здоровых лиц [17]. Ассоциация снижения уровня VEGF с развитием эмфиземы выявлена в обсервационных исследованиях [16], также активация процессов апоптоза альвеолярных клеток и развитие эмфиземы в условиях отсутствия действия VEGF A показана в эксперименте на животных с блокадой рецепторов VEGFR2 [18]. В нашем исследовании наибольшая степень гиперинфляции и эмфиземы была связана с действием химического фактора, одновременно у этой же группы больных наблюдали наиболее низкий уровень VEGF A. Результаты экспериментальных данных указывают на роль дефицита VEGF в развитии сосудистого компонента ХОБЛ. Так, блокада рецепторов VEGFR2 и одновременно активация воспаления приводила к облитерации сосудов микроциркуляторного русла системы легочной артерии и развитию легочной гипертензии [20]. VEGF один из ключевых ангиогенных факторов, и его дефицит приводит к редукции микроциркуляторного сосудистого русла за счет двух основных механизмов: первый — замедление/прекращение неоангиогенеза в отсутствие стимулирующего фактора, второй — увеличение регрессии сосудов в отсутствие VEGF сигнала эндотелиальным клеткам на выживание [14].

Наблюдаемое повышение ЛСС и СЛДА в группе ХОБЛ от действия химического фактора может быть связано с дефицитом VEGF.

Заключение. Профессиональная ХОБЛ от действия токсико-химического фактора и от действия пылевого фактора являются отдельными фенотипами заболевания и требуют дифференцированной терапевтической стратегии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 8–22)

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. // Клинич. мед. — 2006. — №10. — С. 16–23
2. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П. // Мед. труда и пром. экология. — 2013. — № 6. — С. 7–12.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012 г., рег. №24168
4. Рекомендация МОТ № 194. О перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчастных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации. [Электронный ресурс]. URL: http://www.conventions.ru/view_base.php?id=625 (дата обращения: 21.06.2016).
5. Савушкина О.И., Черняк А.В. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — №2. — С. 38–41
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. // [Электронный ресурс]. URL http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001372263S/HTML/#1 (дата обращения: 21.10.2015).
7. Чучалин А.Г., Шпагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких // Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. — М.: Geotar, 2015. — С. 293–338.

REFERENCES

1. Baksheev V.I., Kolomoets N.M., Tursunova G.F. // Klinicheskaya meditsina. — 2006. — 10. — P. 16–23 (in Russian).
2. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kuz'mina L.P. // Industr. med. — 2013. — 6. — P. 7–12 (in Russian).
3. RF Health and social development Ministry Order on 27/04/2012 N 417n «On approval of list of occupational diseases», registered in Justice Ministry on 15/05/2012, reg N 24168 (in Russian).
4. WLO Recommendations N 194. On list of occupational diseases, notification of occupational accidents and occupational diseases and their registration. URL: http://www.conventions.ru/view_base.php?id=625 (accessed on 21/06/2016).
5. Savushkina O.I., Chernyak A.V. // Atmosphere. Pul'monologiya i allergologiya. — 2013. — 2. — P. 38–41 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N., et al. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic obstructive lung disease. URL http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001372263S/HTML/#1 (accessed at 21/10/2015).

7. Chuchalin A.G., Shpagina L.A., Vasil'eva O.S., et al. Occupational chronic obstructive lung disease. Occupational respiratory diseases. National manual. — Moscow: Geotar, 2015. — P. 293–338 (in Russian).

8. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. // EurRespir J. — 2016. — Vol. 47. — P. 410–419.

9. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. // Am J RespirCrit Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 111–117.

10. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. // Thorax. — 1999. — Vol. 54. — P. 581–586.

11. Brightling C.E., Monterio W., Green R.H., et al. // RespirMed. — 2001. — Vol. 95. — P. 999–1002.

12. Bröske I., Thiering E., Heinrich J. et al. // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — e80977.

13. Darby A.C., Waterhouse J.C., Stevens V. et al. // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 901–907.

14. García-Lucio J., Argemi G., Tura-Ceide O. et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. — 2016. — Vol. 310. — P. L583–592.

15. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2016). Available from URL: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2016.

16. Kanazawa H., Asai K., Hirata K., Yoshikawa J. // Am J Med. — 2003. — Vol. 114. — P. 354–358.

17. Kanazawa H., Tochino Y., Asai K., Hirata K. // Chest. 2014. — Vol. — 146. — P. 1159–1165

18. Kasahara Y., Tudor R.M., Taraseviciene-Stewart L. et al. // J Clin Invest. — 2000. — Vol. 106. — P. 1311–1319.

19. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. // Am J RespirCrit Care Med. — 2015. — Vol. 191. — P. 557–565.

20. Mizuno S, Farkas L, Al Hussein A. et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. — 2012. — Vol. 47. — P. 679–687

21. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D. et al. // Am J RespirCrit Care Med. — 2015. — Vol. 191. — P. 557–565.

22. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — e88426.

Поступила 25.07.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Шпагина Любовь Анатольевна (Shpagina L.A.),
зав. каф. госпит. терапии и мед. реабилитации ГБОУ ВПО
НГМУ, д-р мед. наук, проф. E-mail: mkb-2@yandex.ru.
- Котова Ольга Сергеевна (Kotova O.S.),
доц. каф. госпит. терапии и мед. реабилитации ГБОУ ВПО
НГМУ, канд. мед. наук. E-mail: ok526@yandex.ru.
- Шпагин Илья Семенович (Shpagin I.S.),
ас. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ
ВПО НГМУ, канд. мед. наук. E-mail: mkb-2@yandex.ru.
- Герасименко Оксана Николаевна (Gerasimenko O.N.),
проф. каф. госпит. терапии и мед. реабилитации ГБОУ
ВПО НГМУ, д-р мед. наук, проф. E-mail: mkb-2@
yandex.ru.