

УДК 616.24

Л.А. Шпагина, Е.Л. Потеряева, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Е.Л. Смирнова

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ ПРОФПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», ул. Ползунова, 21, Новосибирск, Россия, 630051

Патология респираторного тракта — одна из наиболее распространенных в клинике профзаболеваний. Цель представленного обзора литературы определить актуальные направления исследований в этой области. Для составления обзора проведен поиск в базах данных e.library.ru, pubmed.com и Кокрановской библиотеки. Молекулярно-генетические и протеомные исследования — фундаментальная основа для совершенствования профилактики, диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов дыхания. Другие проблемы, имеющие на современном этапе наибольшую научно-практическую значимость: фенотипирование хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с целью дифференцированного подхода к ведению больного, новые методы ранней диагностики ХОБЛ, совершенствование классификации пневмокониозов согласно современным представлениям о патогенезе профессиональных интерстициальных болезней легких, исследование эффективности иммуносупрессии при быстро прогрессирующих формах пневмокониозов, а также изучение этиологии инфекционных осложнений профессиональных заболеваний легких и последующая разработка рекомендаций по рациональной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: пульмонология, актуальные направления научных исследований, медицина труда.

L.A. Shpagina, E.L. Poteriaeva, O.S. Kotova, I.S. Shpagin, E.L. Smirnova. **Topical problems of pulmonology in contemporary occupational medicine**

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

Respiratory tract diseases are very common in occupational medicine. The present literature review is aimed to specify topical directions of research in this sphere. The review is based on search in databases (e. library.ru, pubmed. com and Cocran library). Molecular genetic and proteome studies make a fundamental basis for better prophylaxis, diagnosis and treatment of occupational respiratory diseases. Other problems of maximal scientific and practical importance are: phenotyping of chronic obstructive lung disease (COLD) for differential approach to patients management, new methods for early diagnosis of COLD, improved classification of pneumoconiosis according to contemporary view of occupational interstitial lung diseases pathogenesis, studies of immune suppression efficiency in rapidly progressing pneumoconiosis, understanding etiology of infectious complications of lung diseases with subsequent specifying the recommendations on rational antibacterial therapy.

Key words: pulmonology, topical directions of scientific research, occupational medicine.

Введение. Болезни органов дыхания, составляя более пятой части профзаболеваний [7], представляют собой одну из главных проблем современной профпатологической клиники и закономерно привлекают внимание исследователей. В нашем обзоре мы попытались выделить наиболее актуальные направления исследований профессиональной патологии легких исходя из уже достигнутых результатов и практической значимости вопроса.

Цель. Определить наиболее перспективные направления исследований профессиональных заболеваний бронхолегочной системы.

Методы. Обзор литературы (базы данных e. library.ru, pubmed.com и Кокрановской библиотеки), оценка официальных статистических данных.

Результаты и обсуждение. Главные задачи медицины труда: профилактика, ранняя диагностика и лечение профессиональных заболеваний. Для решения всех трех задач на современном уровне необходимо изучение молекулярно-генетических основ профессиональной патологии [1,4,8]. Знание генетической

предрасположенности к профессиональным заболеваниям органов дыхания позволит использовать в профпатологической клинике возможности персонализированной медицины — исходя из индивидуальных рисков работника можно обоснованно сформулировать трудовые рекомендации и скорректировать программу профилактических медицинских осмотров (ПМО). На сегодняшний день мы можем представить некоторые результаты таких исследований. При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), для экспозиции пыли выявлена связь с заболеванием однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs1800470 гена трансформирующего фактора роста бета (TGF β 1), генотипы AA и AG определены как протективные, и ОНП rs1828591 геновзаимодействующего белка семейства Hedgehog (HHR), аллель А ассоциирована с риском болезни; при экспозиции другого фактора риска (ФР) — ароматических углеводородов, ХОБЛ не ассоциирована с (ОНП) rs1800470 гена TGF β 1, при этом также ассоциирована с ОНП rs1828591 гена HHR, но протективным

генотипом оказался AG, а генотипом риска — GG. Возможно, разные по своей природе ФР реализуют свое действие через различные механизмы, но в итоге приводят к одному результату — ограничению воздушного потока [14]. Интересны исследования генетической основы дисбаланса системы протеазы/антипротеазы, являющегося ключевым звеном патогенеза целого ряда профессиональных заболеваний легких, в первую очередь хронического пылевого бронхита, ХОБЛ и пневмокониозов. Показано, что у больных хроническим бронхитом и силикозом распространенность патологических вариантов гена матриксной металлопротеиназы 1 (ММП 1) (гетерозиготного G1 генотипа и гомозиготного G2 генотипов) значимо выше, чем у здоровых рабочих, экспонированных к тем же ФР [13]. Опубликованы данные о влиянии генов белков системы протеазы/антипротеазы на формирование определенного типа эмфиземы при профессиональной ХОБЛ: ОНП rs2277698TIMP 2 ассоциирован с развитием парасептального, ОНП rs3918242MMP 9 — центрилобулярного типов [21].

Знание фенотипических характеристик ХОБЛ необходимо для ранней диагностики болезни, кроме того, это позволит разработать дифференцированные схемы лечения и поможет в принятии экспертных решений. Для ХОБЛ характерна значительная гетерогенность; ряд клинико-патогенетических особенностей зависит от действия разных экзогенных ФР [14,24,28]. На клиническом уровне это медленно прогрессирующее течение с начальной реакцией на промаэрозоль в виде синдрома раздражения верхних дыхательных путей, атрофия бронхов и сочетание с атрофическим фарингитом при действии пыли и токсического аэрозоля, ассоциация экспозиции дыма и газа с бронхитом, а неорганической пыли с большей тяжестью симптомов, ассоциация биорезистентной пыли только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью, всегда сопровождается значительными фиброзными изменениями легких, преимущественное поражение мелких дыхательных путей при действии пестицидов [14,15,19,24]. На патогенетическом уровне — высокая концентрация нейтрофильной эластазы и тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП-1) при заболеваниях, вызванных промаэрозолем [12], при контакте с химическим фактором существенное повышение интерлейкина 1- β ($29,2 \pm 1,29$ мкг/мл, у больных ХОБЛ, экспонированных к пыли $23,5 \pm 2,28$ мкг/мл, при ХОБЛ табакокурения $21,7 \pm 1,66$ мкг/мл, у здоровых лиц $13,81 \pm 1,04$ мкг/мл, $p = 0,02$), повышение концентрации фактора некроза опухоли α при контакте с химическим фактором и пылью по отношению к ХОБЛ табакокурения и здоровым лицам ($48,9 \pm 5,22$ мкг/мл, $48,4 \pm 2,22$ мкг/мл, $39,6 \pm 3,41$ мкг/мл и $30,3 \pm 4,51$ мкг/мл соответственно, $p = 0,01$), спонтанная и индуцированная адреналином и коллагеном гиперагрегация при действии профессиональных ФР, более

выраженная у больных, контактирующих с пылью, индуцированная аденозиндифосфатом гиперагрегация при действии пыли, но не токсических веществ и табачного дыма, повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров, снижение концентрации оксида азота и повышение концентрации эндотелина-1 сыворотки, повышение уровня фактора Виллебранда при действии промаэрозоля [14]. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), при общей тенденции к снижению при ХОБЛ, повышена при бронхитическом фенотипе ХОБЛ табакокурения [22]. Протеомные технологии являются наиболее перспективным инструментом для решения проблемы фенотипирования ХОБЛ, т. к. открывают возможность поиска биомаркеров того или иного фенотипа.

Исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и систем антиоксидантной защиты (АОЗ) остаются актуальными до настоящего времени, т. к. играют значительную роль в патогенезе наиболее распространенных профессиональных заболеваний органов дыхания — ХОБЛ и пневмокониозов. При пневмокониозах активность ПОЛ и АОЗ — перспективный маркер прогрессирования болезни в постконтактном периоде [10].

Цели ранней диагностики ХОБЛ и других респираторных заболеваний служит совершенствование техники ПМО. Наряду с совершенствованием техники рентгенологических исследований [26,30] и спирографии [27], актуальна разработка стандартных анкет, определяющих самые первые симптомы болезни [6].

Из диагностических проблем при пневмокониозах следует отметить несовершенство классификации. До настоящего времени рекомендована к применению классификация 1996 г., где к пневмокониозам отнесены интерстициальные болезни легких вследствие действия органической пыли и металлов [3], при которых в паренхиме легкого развивается аллергическое воспаление, т. е. они являются экзогенными аллергическими альвеолитами [17,25], а не пневмокониозами, и требуют совершенно иной терапевтической стратегии. Следовательно, интерстициальные болезни легких вследствие действия органической пыли и металлов необходимо исключить из классификации пневмокониозов.

В настоящее время известна диагностическая ценность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) при диагностике пневмокониозов: дифференциальная диагностика силикоза и рака легкого, возможность различать острый и хронический воспалительный процесс [26,30], однако существует проблема внедрения научных достижений в практику, место ПЭТ и МРТ в системе доказательств профессионального заболевания до сих пор не определено.

Далее хотелось бы поставить ряд вопросов, касающихся лечения профессиональной патологии легких.

При профессиональных заболеваниях органов дыхания (ХОБЛ, пневмокониоз) формируется ло-

кальный иммунодефицит [11,29], вследствие чего возможен особый, отличающийся от такового в общей популяции, спектр возбудителей инфекционных осложнений [20,23]. Большой проблемой на сегодня является отсутствие национальных данных об этиологии инфекционных осложнений профессиональных заболеваний легких — из-за этого существенно затруднена антибактериальная терапия. Главное, что первый, «эмпирический» этап осуществляется методом экстраполяции данных, полученных в общей популяции или за рубежом, а это зачастую приводит к ошибочным назначениям.

Специфическая терапевтическая проблема в клинике профессиональных заболеваний органов дыхания — лечение пневмокониозов. В настоящее время из доказанных методов доступно только прекращение действия этиологического фактора. Этого достаточно при стабильном течении болезни после прекращения действия пыли.

При фенотипе заболевания с прогрессированием в постконтактном периоде (от 13,3 до 34,5% больных) [9], особенно при злокачественном быстро прогрессирующем варианте, так называемом прогрессирующем массивном фиброзе (0,5% больных), когда активность воспаления в паренхиме легкого персистирует, несмотря на прекращение действия пыли, приводя к прогрессированию дыхательной недостаточности вплоть до терминальной [5,16], актуален поиск новых подходов к лечению, которые бы позволили подавить активность воспаления и, следовательно, остановить прогресс легочного фиброза. Один из возможных способов решения вопроса — оценка достижений смежных областей медицины. Пневмокониоз представляет собой вариант интерстициальной болезни легких (хронический диффузный пневмонит). В ревматологии и пульмонологии существуют доказанные методы патогенетического (противовоспалительного) лечения пневмонитов: циклофосфамид, мофетила микофенолат [2], разрабатываются новые возможности — ингибитор тирозинкиназы иматиниб и ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF β) пирфенидон [18,31]. Целесообразно изучение эффективности этих методов при пневмокониозах и, в зависимости от результатов, соответствующее изменение стандартов.

Вывод. Основные перспективные направления научно-исследовательской деятельности в области профессиональной патологии респираторного тракта в настоящее время: изучение молекулярно-генетических основ заболеваний, совершенствование методов ранней диагностики, выявление специфических для действия промаэрозоля фенотипов ХОБЛ, изучение этиологии инфекционных осложнений профессиональных болезней органов дыхания, совершенствование классификации и терапии пневмокониозов, а также внедрение научных достижений в практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 15–31)

1. Аверьянов А. В., Чучалин А. Г., Поливанова А. Э. и др. // Тер. арх. — 2009. — Т. 81. — №3. — С. 9–14.
2. Ассоциация ревматологов России [Электронный ресурс]. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. URL: <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения 01.09.2014).
3. Классификация пневмокониозов: Метод. указания № 95/235 МЗ МП РФ / В.В. Милишникова, А.М. Монаenkova, Т.Б. Бурмистрова и др. — М., 1996. — 27 с.
4. Кузьмина Л. П. // Пульмонология. — 2008. — Т. 4. — С. 107–110.
5. Любченко П.Н. // Мед. труда и пром. экология. — 2004. — №6. — С. 1–5.
6. Опросник GARD [электронный ресурс]. URL: http://www.pulmonology.ru/about/gard/RES-GARD_v1.1_19_Mar_2010.pdf (дата обращения 18.05.2015).
7. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2011 г. Информ. сб. аналитич. материалов / В.А. Пилипенко, Н.Ю. Глушкова, Д.П. Куркин. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — 2012. — 48 с.
8. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 777 с.
9. Смирнова Е.А., Потеряева Е.А. и др. // Профессия и здоровье: М-алы IX Всерос. конгресса и IV Всерос. о съезда врачей-профпатологов. — М., 2010. — С. 474–476.
10. Смирнова Е.А., Никифорова Н.Г., Власов В.Г., Песков С.А. // Мед. труда и пром. экология. — 2011. — № 10. — С. 16–19.
11. Смирнова Е.А., Никифорова Н.Г., Власов В.Г., Песков С.А. // М-алы XII Всерос. конгресса «Профессия и здоровье» и V Всерос. съезда врачей-профпатологов. М., 2013. — С. 427–428.
12. Фомина В.С., Кузьмина Л. П. // Мед. труда и пром. экология. — 2010. — № 7. — С. 29–33.
13. Фомина В.С., Кузьмина Л.П., Миронов К.О. // В кн.: Молекулярная диагностика — 2010 VI Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием. Под ред. В.И. Покровского. — М., 2010. С. 164–166.
14. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. — 2013. — №49. — С. 8–15.

REFERENCES

1. Aver'yanov A. V., Chuchalin A. G., Polivanova A. E. et al. // Ter. Arkh, 2009. — V. 81. — 3. — P. 9–14 (in Russian).
2. Rheumatologists Association of Russia [electronic source]. Federal clinical recommendations in rheumatology. Available at <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (accessed 1/09/2014).
3. V.V. Milishnikova, A.M. Monenkova, T.B. Burmistrova et al. Pneumoconiosis classification. Russian Health Ministry Methodic recommendations N 95/235. — Moscow, 1996. — 27 p (in Russian).
4. Kuz'mina L. P. // Pul'monologiya. — 2008. — V. — P. 107–110 (in Russian).
5. Liubchenko P.N. // Industr. med. — 2004. — 6. — P. 1–5 (in Russian).
6. GARD questionnaire [electronic source]. Available at http://www.pulmonology.ru/about/gard/RES-GARD_v1.1_19_Mar_2010.pdf (accessed 18/05/2015).

7. Pilishenko V.A., Glushkova N.Yu., Kurkin D.P. On occupational morbidity state in Russian Federation in 2011. Informational collection of analytic materials. — Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rosпотребнадзора, 2012. — 48 p. (in Russian).
8. N.F. Izmerov, ed. Occupational pathology: national manual. — Moscow: GEOTAR-Media, 2011. — 777 p. (in Russian).
9. Smirnova E.L., Poteryaeva E.L. et al. // Occupation and health. Proceedings of IX Russian congress and IV Russian conference of occupational therapists. — Moscow, 2010. — P. 474–476 (in Russian).
10. Smirnova E.L., Nikiforova N.G., Vlasov V.G., Peskov S.A. // Industr. med. — 2011. — 10. — P. 16–19 (in Russian).
11. Smirnova E.L., Nikiforova N.G., Vlasov V.G., Peskov S.A. Proceedings of XII Russian congress «Occupation and health» and V Russian congress of occupational therapists. — Moscow, 2013. — P. 427–428 (in Russian).
12. Fomina V.S., Kuz'mina L. P. // Industr. med. — 2010. — 7. — P. 29–33 (in Russian).
13. Fomina V.S., Kuz'mina L. P., Mironov K.O. In: V.I. Pokrovsky, ed. Molecular diagnosis. 2010 VI Russian scientific and practical conference with international participation. — Moscow, 2010. — P. 164–166 (in Russian).
14. Shpagina L.A., Voevoda M.I., Kotova O.S. et al. // Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. — 2013. — P. 49: 8–15 (in Russian).
15. Brüske I., Thiering E., Heinrich J. et al. // PLoS One. — 2013. — V. 8 (11). — e80977.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2012. — V. 61 (23). — P. 431–434.
17. Cummings KJ, Stefaniak AB // Environ Health Perspect. — 2009. — V. 117 (8). — P. 1250–1256.
18. Daniels CE, Lasky JA., Limper A.H. et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2009. — V. 181. — P. 604–610.
19. de Jong K., Boezen H.M., Kromhout H. et al. // Occup Environ Med. — 2014. — V. 71. — P. 88–96.
20. Kim Y.M., Kim M., Kim S.K. et al. // Scand J Infect Dis. — 2009. — V. 41. — № 9. — P. 656–662.
21. Kukkonen M.K., Tiili E., Vehmas T. et al. // BMC Pulm Med. — 2013. — V. 13. — P. 36.
22. Lee S.H., Lee S.H., Kim C.H. et al. // Clin Biochem. — 2014. — V. 47. — P. 552–559.
23. Liang Y.D., Yu C.X., Gao H. et al. // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. — 2011. — V. 29. — №7. — P. 541–542
24. Martinez C.H., Delclos G.L. // Am J Respir Crit Care Med. — 2015. — V. 191. — P. 499–501.
25. McCleskey T.M., Buchner V., Field R.W., Scott B.L. // Rev Environ Health. — 2009. — V. 24 (2). — P. 75–115.
26. Ozkan M., Ayan A., Arik D. et al. // Ann Nucl Med. — 2009. — V. 23. — P. 883–886.
27. Redlich C.A., Tarlo S.M., Hankinson J.L. et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2014. — V. 189. — P. 984–994.
28. Rodri'guez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. // PLOS ONE. — Feb. 2014. — V. 9. — № 2. — e88426.
29. Shaykhiev R., Ronald G. // Gerontology. — 2013. — V. 59. — P. 481–489.
30. Sun J., Weng D., Jin C. et al. // J Occup Health. — 2008. — V. 50. — P. 400–405.
31. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. // Eur Respir J. — 2010. — V. 35 (4). — P. 821–829.

Поступила 10.07.2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпагина Любовь Анатольевна (Shpagina L.A.);

зав. каф. госп. терапии и мед. реабилитации ГБОУ ВПО НГМУ, д-р мед. наук, проф. E-mail: mkb-2@yandex.ru

Потеряева Елена Леонидовна (Poteryaeva E.L.);

проректор по лечеб. работе, зав. каф. неотл. терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО НГМУ, рук. отд. мед. труда и пром. экологии ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, засл. врач РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: sovetmedin@yandex.ru.

Котова Ольга Сергеевна (Kotova O.S.);

доц. каф. госп. терапии и мед. реабилитации ГБОУ ВПО НГМУ, канд. мед. наук. E-mail: ok526@yandex.ru.

Шпагин Илья Семенович (Shpagin I.S.);

асс. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО НГМУ, канд. мед. наук. E-mail: mkb-2@yandex.ru.

Смирнова Елена Леонидовна (Smirnova E.L.);

доц. каф. неотл. терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО НГМУ, ст. науч. сотр. ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены», канд. мед. наук. E-mail: kafprofpat@mail.ru.