

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БРОНХИТА

С. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор,

Д. Будаш

Самарский государственный медицинский университет

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

Приводятся результаты исследования, посвященного изучению иммунопатогенетических особенностей хронического пылевого бронхита и хронического бронхита токсико-химической этиологии.

Ключевые слова: пульмонология, профпатология, профессиональные бронхолегочные патологии, иммунологические показатели, диагностика.

В последнее время наблюдается рост числа больных хроническим пылевым бронхитом (ХПБ) и хроническим бронхитом токсико-химической этиологии (ХБТХЭ). Эти виды профессиональной бронхолегочной патологии, имея сходные механизмы развития и прогрессирования патогенетических изменений, различаются клинико-функциональной и бронхоскопической картиной [1, 2].

Нами изучены иммунопатогенетические особенности ХПБ и ХБТХЭ. Анализировались клинико-функциональные показатели у 42 пациентов с ХПБ (работники ОАО «Сокское карьероуправление», контактировавшие по роду производственной деятельности с известняково-доломитовой пылью в количествах, превышающих предельно допустимые концентрации — ПДК), 37 пациентов с ХБТХЭ (работники ОАО «Средневожский завод химических удобрений», Чапаевск Самарской области, контактировавшие с хлорорганическими соединениями в количествах, превышающих ПДК) и 65 лиц контрольной группы, профессиональная деятельность которых не была сопряжена с аэрозольными факторами риска; эти лица не имели заболеваний легких, хронических заболеваний других органов и систем и, по данным клинического обследования, были признаны здоровыми.

Обследованные всех групп находились в возрасте от 40 до 59 лет. Для изучения состояния легочного рисунка, его сосудистого и интерстициального компонентов рабочим пылеопасных производств проводились стандартная рентгенография органов грудной полости и бронхоскопическое исследование с помощью бронхоскопа FB-3C Olympus (Япония) под местной анестезией (1% раствор лидокаина). Вентиляционную функцию легких определяли на компьютерном пневмотахографе Custo Vit (Германия) [3–5]. Показатели иммунного статуса оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Института иммунологии ФМБА России (Хаитов Р.М., 2001). Определяли: субпопуляции лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии ЛТ (Институт иммунологии ФМБА России); количество (%) клеток, экспрессирующих маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, и количество HLA-DR⁺-лимфоцитов. Для определения абсолютного количества клеток одновременно проводили клинический анализ крови.

Содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке крови определяли методом Манчини (радиальная иммуно-

диффузия). Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Россия); устанавливали процент клеток, фагоцитирующих частицы. Гемолитическую активность комплекса СН50 и миелопероксидазы определяли с помощью стандартных реакций.

Уровни цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ8, фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерферона- γ (ИФН γ), общего IgE и фибронектина в сыворотке крови устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа (для определения концентрации общего IgE в сыворотке крови использовали наборы ДИА-плюс, Швейцария, и НПФ «Хема», Россия).

Обращает на себя внимание факт высокой частоты хронического ринофарингита при профессиональных формах бронхита. Так, при ХПБ поражение верхних дыхательных путей выявлено у 13 (30,95%) человек, при ХБТХЭ — у 18 (48,64%), что свидетельствует прежде всего о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер патологии [2]. При бронхоскопическом обследовании больных ХПБ выявлено преобладание субатрофических и атрофических изменений слизистой оболочки трахеи и бронхов, что проявлялось ее истончением и бледно-розовым цветом, заостренностью карины бифуркации трахеи и шпор бронхов, подчеркнутостью устьев бронхиальных желез и хрящевого скелета. У 9 пациентов определены повышение складчатости слизистой оболочки бронхов (преимущественно — в верхних долях), диффузное усиление сосудистого рисунка и явления гиперсекреции. Секрет слизистый, вязкий, располагается пристеночно, иногда — с obturацией просвета бронхов. В 5 случаях отмечались участки слизистой, содержащие пылевые включения.

Фибробронхоскопия у 37 человек с ХБТХЭ выявила воспалительный процесс разной степени интенсивности и, как правило, двусторонней локализации на фоне трахеобронхиальной дискинезии.

При исследовании функции внешнего дыхания установлено, что форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) у лиц с ХПБ и ХБТХЭ была достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,001$), как и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) и индекс Тиффно (ОФV₁/ФЖЕЛ, %; $p < 0,001$), а также пиковая скорость выдоха, скорость выдоха на уровне мелких бронхов (25-й перцентиль) и максимальная объемная скорость (50-й и 75-й перцентили; $p < 0,001$). Вязкостное дыхательное сопротивление при ХПБ и ХБТХЭ было повышено ($p < 0,001$).

Иммунологическое обследование выявило: значимое увеличение абсолютного содержания лимфоцитов при ХПБ и ХБТХЭ (см. таблицу); увеличение абсолютного количества клеток, экспрессирующих CD3⁺-маркер, в обоих случаях не достигло уровня достоверности ($p > 0,05$).

Обратило на себя внимание достоверное снижение при профессиональных бронхитах относительного уровня (%) клеток, экспрессирующих CD3⁺-, CD4⁺-маркеры.

Абсолютное количество клеток, экспрессирующих CD8⁺-маркер (клетки с супрессорной активностью), повышено недостоверно ($p > 0,05$). Выявлено достоверное повышение относительного уровня CD8⁺-клеток как при ХПБ, так и при ХБТХЭ.

Абсолютный и относительный уровни CD16⁺-лимфоцитов достоверно снижены при ХБТХЭ ($p = 0,001$). CD16⁺-лимфоциты играют важную роль в противоопухолевом иммунитете, поэтому у обследованных имеется вероятность развития онкологических процессов на фоне пневмофиброза от воздействия промышленных аэрополлютантов.

Абсолютное и относительное количество клеток, экспрессирующих CD19⁺-маркер, оказалось повышенным при обоих видах профессионального бронхита (p<0,001). Отмечено также уменьшение соотношения клеток CD4⁺/CD8⁺ (резкий дисбаланс). Выявлено повышение уровня CD25⁺-клеток (абсолютное и относительное содержание). Абсолютное количество CD95⁺-лимфоцитов достоверно увеличено только при ХБТХЭ (p<0,001). Отмечено повышение при профессиональных бронхитах абсолютного и относительного уровней HLA-DR⁺-лимфоцитов (см. таблицу).

Из элиминационных механизмов в процессе иммунного ответа нами были изучены: фагоцитарная активность лейкоцитов, отражающая фазу поглощения чужеродных частиц; уровень фибронектина, способствующего синтезу коллагеновых волокон в легочной ткани и развитию фиброза; активность миелопероксидазы лимфоцитов, характеризующая кислородную фазу фагоцитоза, в которую происходит киллинг захваченных микробов и частиц.

Уровень фагоцитарной активности лейкоцитов при ХПБ и ХБТХЭ снижен (в обоих случаях – p<0,001). По всей видимости, снижение уровня фагоцитарной активности лейкоцитов свидетельствует об определяющей роли нарушенный фагоцитоза наравне с дисбалансом клеточных факторов в патогенезе заболеваний.

При обоих видах профессиональных бронхитов достоверно повышен уровень миелопероксидазы в сравнении с таковым в контрольной группе (p<0,001). Миелопероксидаза, относящаяся к лизосомальным ферментам, обладает антибактериальной активностью; повышение ее активности ведет к повреждению бронхов и легких, нарушению бронхиальной проходимости.

Отмечено значительное повышение уровня фибронектина, который может служить биомаркером воспаления при ХПБ (p<0,001); менее значимо этот показатель увеличен при ХБТХЭ (p=0,003). Повышение уровня фибронектина, по всей видимости, обусловлено тем, что первичная реакция альвеолярных макрофагов на инородные частицы всегда сопровождается усиле-

нием синтеза фибронектина, являющегося хемотаксическим фактором для фибробластов, а также универсальным опсоином.

Уровень IgA при ХПБ и ХБТХЭ также повышен, как и концентрация IgM в сыворотке крови (p<0,001). Уровень IgG снижен при ХПБ (p<0,001) и не изменен при ХБТХЭ. Обращает на себя внимание максимальное повышение уровней общего IgE в сыворотке крови у обследованных основных групп (до величин, характерных для аллергической сенсibilизации; p<0,001).

Иммунологические показатели пациентов с ХПБ и ХБТХЭ (X±S)

Показатели	ХПБ (n=21)	ХБТХЭ (n=17)	Контрольная группа (n=65)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,34±0,72***	6,42±0,66***	4,49±0,79
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,50±0,27***	2,53±0,28***	2,14±0,45
Лимфоциты, %	31,67±2,69***	31,71±3,14***	23,60±4,11
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,54±0,30	1,66±0,32	1,49±0,35
CD3 ⁺ , %	66,52±3,93***	65,82±3,92***	71,37±4,21
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,86±0,14***	0,89±0,17***	1,32±0,35
CD4 ⁺ , %	40,71±2,61***	40,41±2,81***	45,08±3,09
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,65±0,11	0,63±0,13	0,59±0,21
CD8 ⁺ , %	32,19±2,46***	32,59±2,37***	25,98±2,64
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,13±0,03***	0,22±0,10
CD16 ⁺ , %	19,43±2,66**	14,24±1,75**	17,86±1,85
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,49±0,13***	0,47±0,07***	0,33±0,11
CD19 ⁺ , %	12,95±2,31***	12,76±1,89***	10,15±1,29
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,38±0,40***	1,51±0,52***	2,63±1,46
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,03***	0,16±0,03***	0,13±0,16
CD25 ⁺ , %	7,38±1,75***	7,71±1,69***	3,91±0,95
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,20±0,06	0,25±0,05***	0,20±0,03
CD95 ⁺ , %	9,90±2,66	12,41±1,77	10,22±2,28
HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,25±0,03***	0,30±0,05***	0,18±0,02
HLA-DR ⁺ , %	15,57±2,68***	18,82±2,77***	10,46±1,82
Фагоцитоз, %	43,76±5,25***	53,41±3,89***	59,35±8,17
Миелопероксидаза, %	59,38±3,28***	59,06±3,07***	46,29±3,16
Фибронектин, нг/мл	392,29±38,80***	324,00±39,25***	287,98±44,95
IgA, г/л	2,36±0,31***	2,51±0,39***	1,82±0,13
IgM, г/л	1,25±0,17*	1,41±0,11*	1,14±0,14
IgG, г/л	11,71±1,56***	15,30±2,32***	14,53±2,18
IgE, МЕ/мл	178,90±26,86***	216,35±25,57***	72,18±25,80
СН50, е.а.	45,81±2,01***	50,97±2,45***	50,05±1,36
ИЛ8, пг/мл	63,00±7,25***	24,29±2,93***	15,78±4,10
ИФНγ, пг/мл	119,00±6,04***	196,59±11,40***	191,54±12,04
ИЛ1α, пг/мл	12,29±2,70***	13,65±2,55***	000±000
ИЛ1β, пг/мл	5,50±1,86***	7,12±2,34***	30,72±2,35
ФНОα, пг/мл	24,14±3,57***	101,12±8,29***	46,02±4,40

Примечание. Достоверность различий с показателями контрольной группы: * – при p<0,05; ** – при p<0,01; *** – при p<0,001.

На наш взгляд, повышение уровня общего IgE при профессиональном бронхите связано с тем, что в последнее время в производственной среде все чаще появляются промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, кроме диоксида кремния, полимерные смолы и химические вещества, оказывающие раздражающее и сенсибилизирующее действие; к такому же выводу пришли Н.Ф. Измеров и соавт. [6].

Формирование асептического гранулематозного типа воспаления при профессиональных заболеваниях легких характеризуется перекрестным связыванием поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоафинных IgE-рецепторах 1-го типа, что вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в верхних и нижних отделах респираторного тракта.

Нами обнаружено снижение гемолитической активности комплемента CН50 (один из его основных биологических эффектов – иммунный цитолиз мембран разного происхождения) при ХПБ ($p < 0,001$).

При ХПБ уровень ИЛ8 в сыворотке крови увеличен в 3,99 раза ($p < 0,001$), при ХБТХЭ – в 1,54 раза ($p < 0,001$). Известно, что ИЛ8 продуцируется моноцитами и макрофагами, выполняет роль индуктора острых воспалительных реакций, стимулирует адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов. Полученные данные объясняются, по всей видимости, тем, что интенсивные и длительные воспалительные процессы сопровождаются накоплением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов.

Сывороточная концентрация ИФН γ снижена при ХПБ в 1,61 раза ($p < 0,001$); это может свидетельствовать о недостаточной эффективности клеточных факторов иммунитета, вследствие чего возможна персистенция воспалительного процесса.

Синтез ИЛ1 α при профессиональных бронхитах повышен, причем цитокин ИЛ1 α является внутрисекреторным, а обнаружение его высокой концентрации в крови можно расценить как маркер повреждения клеток, в первую очередь – эпителия бронхиальной слизистой, что характерно для профессиональных заболеваний легких. При ХПБ и ХБТХЭ сывороточная концентрация ИЛ1 β снижена соответственно в 5,59 и 4,32 раза ($p < 0,001$). Снижение активности ИЛ1 β – критерий низкой активности (хроническое течение) воспалительного процесса в легких. Концентрация ФНО α снижена в сыворотке крови при ХПБ в 1,91 раза ($p < 0,001$) и повышена в 2,2 раза при ХБТХЭ ($p < 0,001$). ФНО α продуцируется моноцитами и макрофагами, его низкие величины могут быть связаны с недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма. Повышение уровня ФНО α можно объяснить снижением уровня противовоспалительного ИЛ4, ингибирующего продукцию ФНО α .

Обобщая сказанное, можно заключить, что:

- согласно данным компьютерной пневмотахографии, хронический бронхит профессиональной этиологии характеризуется снижением потоковых показателей форсированного выдоха и увеличением вязкостного дыхательного сопротивления;

- биомаркерами воспалительной реакции респираторного тракта при профессиональном бронхите являются фагоцитарная активность лейкоцитов, уровни фибронектина, ИЛ8 и ФНО α в сыворотке крови; тяжесть заболеваний и индивидуальный прогноз состояния пациента при профессиональном бронхите определяются степенью выраженности иммунологических нарушений – дисбаланса клеточных факторов иммунитета и цитокинов;
- изменения клеточных и гуморальных факторов иммунитета и цитокинового профиля при ХПБ определяются повышением уровней CD25 $^{+}$ -лимфоцитов, миелопероксидазы, фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, ИЛ1 α , ИЛ8, снижением количества CD4 $^{+}$ -клеток, фагоцитарной активности лейкоцитов, гемолитической активности комплемента, ИЛ1 β , ИФН γ , ФНО α в сыворотке крови; при ХБТХЭ иммунологические изменения характеризуются повышением уровней лейкоцитов, лимфоцитов, клеток CD19 $^{+}$, CD25 $^{+}$, CD95 $^{+}$ в периферической крови, активности миелопероксидазы, концентрации фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, ИЛ1 α , ИЛ8, ФНО α , снижением количества клеток CD4 $^{+}$, CD16, фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня ИЛ1 β в сыворотке крови.

Литература

1. Зинченко В.А., Разумов В.В., Гуревич Е.Б. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких (критический обзор). Клинические аспекты профпатологии: сб. научн. трудов / Томск, 2002; с. 15–18.
2. Таловская М.В. Влияние неблагоприятных производственных факторов (аммиак и его производные) на здоровье работающих, пути профилактики и лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2005; 24 с.
3. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Кулигина-Максимова А.В. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких // Тер. арх. – 2004; 76 (3): 36–9.
4. Иголина Н.П. Клинико-эндоскопические особенности течения хронического бронхита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук М., 2005; 20 с.
5. Штейнер М.Л., Бородулин Б.Е., Жестков А.В. и др. Фибробронхоскопия при хронических обструктивных заболеваниях легких / Самара, 2003; с. 125–56.
6. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Мишлишкова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Мед. труда и промыш. экология. – 2000; 6: 1–6.

CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSING OCCUPATIONAL BRONCHITIS

Professor **S. Babanov**, MD; **D. Budash**
Samara State Medical University

The paper gives the results of an investigation dealing with the immunopathogenetic features of chronic dust-induced bronchitis and chronic toxicochemical bronchitis.

Key words: occupational bronchopulmonary diseases, immunological parameters, diagnosis.