

КЛИНИКО-БРОНХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БРОНХИТА

Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., Глазистов А.В.

Самарский государственный медицинский университет

УДК 616.2.33-002-057

Резюме

Описываются функциональные, бронхоскопические, микробиологические и иммунологические особенности хронического пылевого бронхита и хронического бронхита токсико-химической этиологии.

Ключевые слова: Хронический пылевой бронхит. Хронический бронхит токсико-химической этиологии.

CLINICAL-BRONCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OCCUPATIONAL BRONCHITIS

A.V. Zhestkov, V.V. Kosarev, S.A. Babanov, A.V. Glazistov

The functional, bronchoscopic, microbiological, and immunological characteristics of chronic dust bronchitis and chronic toxic-chemical bronchitis are described.

Keywords: Chronic dust bronchitis. Chronic toxic-chemical bronchitis.

В настоящее время в условиях роста промышленного производства, подъема Российской экономики наблюдается рост числа больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии – пылевым хроническим бронхитом (ПХБ) и хроническим бронхитом токсико-химической этиологии (ХБТХЭ). При этом известно, что ПХБ и ХБТХЭ имеют индивидуальные особенности, отличные от клинико-функциональной и бронхоскопической картины при хронической обструктивной болезни легких, не связанной с воздействием профессиональных вредностей [1, 2].

Проведен анализ клинико-функциональных показателей у 42 пациентов с ПХБ, 37 пациентов с ХБТХЭ и 65 пациентов контрольной группы, не имевших в процессе своей профессиональной деятельности аэрозольных факторов риска; все они 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 проводилась стандартная рентгенография органов грудной полости. Бронхоскопическое исследование проводили при помощи бронхоскопа FB-3C «Olympus» (Япония) под местной анестезией (1%-й раствор лидокаина). Изучение вентиляционной функции легких проводили на компьютерном пневмотахографе «Custo Vit» (Германия).

Микрофлора бактериального содержимого исследовалась до начала антибактериальной терапии. Идентификация бактериальной флоры при хроническом бронхите осуществлялась с использованием микробиологических методов. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж проводили по щадящей методике с учетом рекомендаций Европейского респираторного общества [3, 5].

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и ГНЦ – Института

иммунологии ФМБА. Методы исследования включали определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Вычисляли процент общей популяции клеток, экспрессирующих CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD95+ маркеры, а также HLA-DR+ лимфоцитов.

Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом Манчини. Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Россия), устанавливали процент клеток, фагоцитирующих частицы. Гемолитическую активность комплемента CH50 и миелопероксидазы определяли с помощью стандартных реакций. Уровни цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНОα, ИФНγ, общего IgE и фибронектина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрацию общего IgE в сыворотке крови пациентов определяли с помощью наборов ДИА-плюс (Швейцария) и НПФ Хема (Россия).

Обращает на себя внимание факт высокой встречаемости при профессиональных формах бронхита хронического ринофарингита. Так, при ПХБ поражение верхних дыхательных путей выявлено у 13 человек (31%), при ХБТХЭ у 18 (49%). Высокая встречаемость при профессиональных формах бронхита патологии верхних дыхательных путей свидетельствует, прежде всего, о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер патологии [2]. При рентгенологическом исследовании выявляются пневмосклеротические и эмфизематозные изменения при хроническом бронхите профессиональной этиологии (табл. 1).

Фибробронхоскопия была выполнена 42 пациентам с ПХБ, 37 пациентам с ХБТХЭ. При бронхоскопическом исследовании больных ПХБ преобладали субатрофические и атрофические изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов. Субатрофические и атрофические процессы в слизистой оболочке проявлялись следующими признаками: ее истончением и бледно-розовым

Табл. 1. Выявляемость клинических признаков при хроническом бронхите

Группы	Признаки			
	Хронический ринофарингит	Субатрофические и атрофические изменения слизистой бронхов	Пневмосклероз	Эмфизема легких
ПХБ (n=42)	31%	100%	67%	64%
ХБТХЭ (n=37)	49%	100%	86%	59%

цветом, заостренностью карины бифуркации трахеи и шпор бронхов, подчеркнутостью устьев бронхиальных желез и хрящевого скелета. У 9 человек выявлялось повышение складчатости слизистой оболочки бронхов, преимущественно в верхних долях, здесь же мы выявили диффузное усиление сосудистого рисунка и явления гиперсекреции. Секрет слизистый, вязкий, располагается пристеночно, иногда с обтурацией просвета бронхов. В 5 случаях отмечались участки слизистой, содержащей пылевые включения.

При фибробронхоскопии у 37 человек с ХБТХЭ установлено наличие воспалительного процесса различной степени интенсивности и, как правило, двухсторонней локализации на фоне трахеобронхиальной дискинезии. Во всех 100% случаев при ХБТХЭ выявлялись явления атрофических изменений в слизистой оболочке бронхов.

При исследовании функции внешнего дыхания установлено, что форсированная жизненная емкость легких (FVC) была достоверно снижена по сравнению с контролем при ПХБ и ХБТХЭ ($p < 0,001$). Объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и индекс Тиффно (FEV1/FVC%) также были достоверно снижены во всех основных группах обследуемых по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Пиковая скорость выдоха (PEF) была достоверно снижена при ПХБ и ХБТХЭ ($p < 0,001$). Скорость выдоха на уровне мелких бронхов – ME25%VC, достоверно снижена при ПХБ, ХБТХЭ ($p < 0,001$). ME50%VC и ME75%VC с высокой достоверностью снижены во всех основных группах обследуемых ($p < 0,001$). Вязкостное дыхательное сопротивление (ВДС) было повышено при ПХБ и ХБТХЭ ($p < 0,001$). Таким образом, по нашему мнению, с целью ранней диагностики гиперреактивности бронхов у лиц, контактирующих на производстве с промышленными аэрозолями, и уточнения степени функциональных нарушений при ПХБ и ХБТХЭ необходимо проводить определение таких показателей форсированного выдоха, как FEV1, FEV1, FEV1%VC, PEF, ME25%VC, ME50%VC, ME75%VC и ВДС, изменения которых могут служить первичным физиологическим маркером преморбидных изменений при хронической бронхолегочной патологии и должны использоваться при диспансерном наблюдении пациентов с заболеваниями легких профессиональной этиологии.

Таким образом видно, что при бронхоскопическом анализе отличия между хроническим бронхитом обще-

соматической этиологии и хроническим пылевым и хроническим бронхитом токсико-химической этиологии заключаются в меньшей выраженности и встречаемости воспаления при хроническом пылевом бронхите и хроническом бронхите токсико-химической этиологии, на фоне практически 100% встречаемости атрофических и субатрофических изменений бронхиальной слизистой при данных формах профессионального бронхита. При хроническом бронхите общесоматической этиологии, воспаление встречается достаточно часто (в 96,15% случаев), атрофические же изменения встречаются в 47,44% случаев, что позволяет говорить о различии механизмов развития и формирования патологии. Полученные результаты позволяют при исследовании функции внешнего дыхания при хроническом пылевом бронхите, хроническом бронхите токсико-химической этиологии и хроническом бронхите воспалительной этиологии позволять судить о диагностическом и прогностическом значении исследования объемных и скоростных показателей ФВД у пациентов с хроническим бронхитом различной этиологии.

При иммунологическом обследовании пациентов, наблюдается значимое увеличение абсолютного содержания лимфоцитов при ПХБ и ХБТХЭ. При ПХБ и ХБТХЭ абсолютный уровень клеток, экспрессирующих CD3+ маркер, был увеличен недостоверно ($p > 0,05$ для каждой группы).

Обращает на себя внимание достоверное снижение относительного уровня (%) клеток, экспрессирующих CD3+, CD4+ маркеры при профессиональных формах бронхита.

Абсолютный уровень клеток, экспрессирующих CD8+ маркер (клеток с супрессорной активностью), недостоверно ($p > 0,05$) повышен при ПХБ и ХБТХЭ. Относительный уровень CD8+-клеток повышен при ПХБ и ХБТХЭ достоверно.

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 число клеток, экспрессирующих CD19+ маркер, было повышено при ПХБ ($p < 0,001$) и ХБТХЭ ($p < 0,001$).

Также отмечается снижение соотношения CD4+/CD8+ клеток – резкий дисбаланс при профессиональном бронхите.

Было выявлено повышение уровня CD25+ клеток (абсолютное и относительное содержание) при профессиональных формах бронхита. Абсолютные величины CD95+ лимфоцитов достоверно увеличены только при ХБТХЭ ($p < 0,001$). Известно, что экспрессия рецептора CD95+ является маркером активации апоптоза. Также отмечается повышение при профессиональных формах

бронхита абсолютного и относительного уровней HLA-DR+ лимфоцитов.

Уровень фагоцитарной активности лейкоцитов снижен при ПХБ ($p < 0,001$), ХБТХЭ ($p < 0,001$). По всей видимости, снижение уровня фагоцитарной активности лейкоцитов свидетельствует о главенствующем месте нарушений фагоцитоза наравне с дисбалансом клеточных факторов в патогенезе заболеваний. При ХПБ и ХБТХЭ выявлено достоверное повышение уровня миелопероксидазы в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Миелопероксидаза, относящаяся к лизосомальным ферментам, обладает антибактериальной активностью, повышение ее активности ведет к повреждению бронхов и легких, нарушению бронхиальной проходимости.

Отмечается значительное повышение уровня фибронектина, который может служить биомаркером воспаления при ПХБ ($p < 0,001$); менее значимо этот показатель увеличен при ХБТХЭ ($p = 0,003$). Увеличение уровня фибронектина, по всей видимости, обусловлено тем, что первичная реакция альвеолярных макрофагов на инородные частицы всегда сопровождается усилением синтеза фибронектина, являющегося хемотаксическим фактором для фибробластов, а также универсальным опсоином.

Уровень IgA был повышен при ПХБ и ХБТХЭ. Концентрация IgM в сыворотке крови увеличена при ПХБ, ХБТХЭ ($p < 0,001$).

Уровень IgG снижен при ПХБ ($p < 0,001$), не изменен при ХБТХЭ.

Обращает на себя внимание повышение уровней общего IgE в сыворотке крови у всех обследованных групп пациентов.

Максимальное увеличение концентрации общего IgE выявлено при ХПБ и ХБТХЭ до величин, характерных для аллергической сенсибилизации ($p < 0,001$).

На наш взгляд, повышение уровня общего IgE при профессиональном бронхите связано с тем, что в последнее время в производственной среде все большее распространение получают промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, кроме диоксида кремния, различные полимерные смолы и химические вещества, обладающие раздражающим и сенсибилизирующим действием.

При формировании асептического гранулематозного типа воспаления при профессиональных заболеваниях легких происходит перекрестное связывание поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоаффинных 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 с помощью IgE-зависимого механизма. Было обнаружено снижение гемолитической активности комплемента CН50 при ПХБ ($p < 0,001$).

При ПХБ уровень ИЛ-8 в сыворотке крови увеличен в 3,99 раза ($p < 0,001$), при ХБТХЭ – в 1,54 раза ($p < 0,001$).

Известно, что ИЛ-8 продуцируется моноцитами и макрофагами, выполняет роль индуктора острых воспалительных реакций, стимулирует адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов. Полученные результаты объясняются, по всей видимости, тем, что интенсивные и длительные воспалительные процессы сопровождаются накоплением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. Сывороточная концентрация ИФН γ снижена при ПХБ в 1,61 раза ($p < 0,001$). Снижение синтеза ИФН γ может свидетельствовать о недостаточной эффективности клеточных факторов иммунитета, что может способствовать персистенции воспалительного процесса. Синтез ИЛ-1 α увеличен при профессиональных формах бронхита. Причем цитокин ИЛ-1 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 ПХБ и ХБТХЭ сывороточная концентрация ИЛ-1 β была снижена в 5,6 и 4,3 раза, соответственно ($p < 0,001$). Снижение активности ИЛ-1 β является критерием малой активности (хронического течения) воспалительного процесса в легких.

Концентрация фактора некроза опухоли- α (ФНО α) снижена в сыворотке крови при ПХБ в 1,9 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.

Чаще всего при обострении хронического бронхита из мокроты больных выделяли пневмококк (в 45% случаев при ПХБ, в 37% – при ХБТХЭ) и негемолитические стрептококки (в 17% случаев при ПХБ, в 26% – при ХБТХЭ). Несколько реже встречалась гемофильная палочка (в 14% случаев при ПХБ, в 16% – при ХБТХЭ). Частота встречаемости других микроорганизмов (моракселла, нейссерии, энтерококки) незначительна.

При ПХБ и ХБТХЭ велик процент случаев, когда из мокроты не были выделены возбудители (29% – при ПХБ и в 37% – при ХБТХЭ). То есть, в случаях, когда из мокроты не выделяются возбудители можно думать об неинфекционной природе персистенции бронхиального воспаления.

Кроме того, обращает на себя внимание, что при профессиональных формах бронхита чаще встречается моноинфекция, а не микробные ассоциации. Цитологический анализ жидкости БАЛ при ПХБ ($n = 23$) выявил снижение процентного соотношения альвеолярных макрофагов до $65,92 \pm 1,76\%$ ($p < 0,001$), повышение уровня нейтрофилов до $28,74\% \pm 1,78\%$ ($p < 0,001$), увеличение содержания бронхиальных клеток до $9,0 \pm 1,25\%$ ($p < 0,001$), недостоверное увеличение числа лимфоцитов ($p > 0,05$), эозинофилов ($p > 0,05$).

При анализе бронхиальных смывов у больных ХБТХЭ ($n = 19$) доля альвеолярных макрофагов была снижена до $69,16 \pm 0,95\%$ ($p < 0,001$), доля нейтрофилов

увеличена до $17,24 \pm 0,87\%$ ($p < 0,001$), бронхиальных клеток – до $8,10 \pm 1,23\%$ ($p < 0,001$). Кроме того, при ХБТХЭ максимально повышено количество эозинофилов – до $7,53 \pm 0,42\%$ ($p < 0,001$).

Степень увеличения нейтрофилов при оценке бронхоальвеолярного лаважа может служить критерием оценки выраженности воспалительных изменений при хроническом бронхите профессиональной этиологии.

Заключение

1. Профессиональные формы бронхита сопровождаются выраженными атрофическими изменениями в верхних дыхательных путях. При ПХБ хронический ринофарингит выявлен у 30,95%, при ХБТХЭ у 48,64% обследованных. Высокая встречаемость при профессиональных формах бронхита патологии верхних дыхательных путей свидетельствует о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер патологии.

2. При фибробронхоскопическом исследовании профессиональные формы бронхита характеризуются наличием субатрофических и атрофических изменений слизистой оболочки бронхов при минимальной активности воспалительных изменений.

3. При проведении компьютерной пневмотахографии хронический бронхит профессиональной этиологии характеризуется снижением потоковых показателей форсированного выдоха, увеличением вязкостного дыхательного сопротивления.

4. Биомаркерами воспалительной реакции респираторного тракта при профессиональном бронхите являются фагоцитарная активность лейкоцитов, уровни фибронектина, ИЛ-8, и ФНО α в сыворотке крови. Тяжесть и индивидуальный прогноз состояния пациента при профессиональном бронхите определяются степенью выраженности иммунологических нарушений – дисбаланса клеточных факторов иммунитета и цитокинов.

5. Изменения клеточных и гуморальных факторов иммунитета и цитокинового профиля при ПХБ опреде-

ляются повышением уровней CD25+ лимфоцитов, миелопероксидазы, фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, ИЛ-1 α , ИЛ-8, снижением CD4+ клеток, фагоцитарной активности лейкоцитов, гемолитической активности комплемента, ИЛ-1 β , ИФН γ , фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови. При ХБТХЭ иммунологические изменения характеризуются повышением уровней лейкоцитов, лимфоцитов, CD19+, CD25+, CD95+ клеток в периферической крови, активности миелопероксидазы, концентрации фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, ИЛ-1 α , ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α ; снижением CD4+, CD16+ клеток, фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови.

6. При профессиональных формах бронхита при микробиологическом анализе мокроты выявлена незначительная обсемененность бронхиального дерева патогенными микроорганизмами. В 28,57% случаев при ПХБ и в 38,84% – при ХБТХЭ из мокроты не были выделены возбудители.

7. Степень увеличения нейтрофилов, при оценке клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа может служить критерием оценки выраженности воспалительных изменений при хроническом профессиональном бронхите.

Литература

1. Зинченко, В.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких / В.А. Зинченко, В.В. Разумов, Е.Б. Гуревич // Клинические аспекты профпатологии. – 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. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких) / Ю.И. Гринштейн, В.А. Шестовицкий, А.В. Кулигина-Максимова // Тер. арх. – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 36–39.
4. Игонина Н.П. Клинико-эндоскопические особенности течения хронического бронхита: автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 2005. – 20 с.
5. Штейнер, М.Л. Фибробронхоскопия при хронических обструктивных заболеваниях легких / М.Л. Штейнер, Б.Е. Бородулин, А.В. Жестков и др. – Самара, 2003. – С. 125–156.