

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ И НЕПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

© *Бачинский О.Н., Бабкина В.И., Прибылов С.А., Иванов В.П., Трубникова Е.В., Полякова Н.В.*

**Кафедра поликлинической терапии, профессиональных болезней и военно-полевой терапии
Курского государственного медицинского университета, Курск**

E-mail: bonddoctor@mail.ru

Проанализирована динамика уровня цитокинов ИЛ-8, ФНО α и ИЛ-4 в сыворотке крови у больных профессиональной и непрофессиональной ХОБЛ. Установлено, что при обоих вариантах патологии развивается системное воспаление, проявляющееся увеличением уровня провоспалительных цитокинов. У профессиональных больных воспалительная реакция сохраняется и после прекращения воздействия этиологического фактора. При ХОБЛ непрофессионального генеза на фоне воспалительного стресса выявляется снижение системной противовоспалительной активности, что влияет на клиническое течение заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, системное воспаление.

SYSTEMIC INFLAMMATION IN OCCUPATIONAL AND NONOCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Bachinsky O.N., Babkina V.I., Pribylov S.A., Ivanov V.P., Trubnikova E.V., Polyakova N.V.

**Department of Polyclinic Therapy, Professional Diseases & Military Therapy
of the Kursk State Medical University, Kursk;**

Pharmacology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh

The level of cytokines IL-8, TNF- α , IL-4 among patients with occupational and nonoccupational COPD was analyzed. Systemic inflammation developed in both variants of disease. In occupational COPD the concentration of inflammatory cytokines was increased even after quitting harmful working conditions. Nonoccupational COPD was characterized by low anti-inflammatory activity, it can influence on clinical course of disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, occupational chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, systemic inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией и медленно прогрессирующим течением. Развитие ХОБЛ может быть наследственно детерминированным при врожденном дефиците α -1-антитрипсина, но в большей степени оно обусловлено экзогенными факторами: активным или пассивным курением, загрязнением воздушной среды и длительным воздействием профессиональных факторов (пыль, испарения, химические раздражители и т.д.), что определяет ХОБЛ как экологически опосредованное заболевание [7, 8].

Одним из ведущих факторов риска бронхообструкции являются производственные поллютанты, поэтому проблема развития ХОБЛ особенно актуальна для лиц, работающих на промышленных предприятиях. Пылевые поражения легких относятся к распространенной форме профессиональной патологии и занимают значительное место в общей структуре пульмонологической заболеваемости [3, 4, 7, 9].

В последнее время большое значение придается изучению внелегочных проявлений ХОБЛ,

способствующих полиорганному повреждению, снижению качества жизни и ухудшению прогноза для пациентов. Особое место в нарушении гомеостаза при ХОБЛ занимает системное воспаление. Нарушение про- и противовоспалительного статуса тесно связано не только с поддержанием местного воспалительного процесса в стенке бронхов, но и с изменениями общей иммунологической реактивности, развитием гипотрофии скелетной мускулатуры и другими клиническими проявлениями [2, 6, 8]. Причина и характер воспалительного процесса, по мнению ряда авторов, определяют отличительные особенности профессиональной и непрофессиональной патологии дыхательной системы. Диффузный эндобронхит от воздействия пыли в основном обусловлен асептическим характером воспаления, ассоциированного с гиперпродукцией свободных радикалов, более выраженными процессами протеолиза, деструкции и фиброзированию. Воспалительный процесс при ХОБЛ в большей степени детерминирован изменениями в системе мукоцилиарного аппарата и нарушением реологии мокроты, что обеспечивает благоприятную среду для микробной колонизации с развитием и преобладанием

инфекционного гнойно-воспалительного процесса [1, 5].

Данные литературы свидетельствуют, что наиболее важными маркерами воспаления при неаллергической патологии респираторного тракта являются фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) [6, 8]. Роль системного воспаления в патогенезе профессиональной бронхообструктивной патологии, а также его сравнительные особенности при ХОБЛ различной этиологии еще не полностью изучены, что и определило наш интерес к изучаемой проблеме.

Цель исследования – определение состояния системного воспаления у больных ХОБЛ профессионального и непрофессионального генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-лабораторное обследование 73 человек, средний возраст $54,7 \pm 1,71$ года, 38 мужчин и 35 женщин. Иммуноферментным методом в сыворотке крови респондентов определяли количественное содержание провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-8 и модулятора воспалительного ответа с преимущественным противовоспалительным эффектом – интерлейкина-4 (ИЛ-4).

Полученные данные подвергались статистической обработке (программа Statistica 6.0) с использованием методов описательной статистики и сравнительного анализа при помощи критерия Стьюдента, отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Обследованные были разделены на три основные группы. В первой и второй группах выделялись две подгруппы в зависимости от возраста пациентов: лица среднего возраста – до 60 лет и пожилые больные (геронты старше 60 лет).

В первую группу включены 35 больных профессиональным хроническим обструктивным бронхитом с эмфиземой легких (который расценивался как ХОБЛ профессионального генеза), находящихся на диспансерном учете в Курском

Центре профпатологии. Средний возраст составил $60,29 \pm 1,4$ года, 13 мужчин и 22 женщины, лица с длительным производственным стажем в контакте с аэрополлютантами, в данный момент не работающие с пылью, 89% респондентов без курения в анамнезе.

Десять человек подвергались воздействию токсической аэрозоли, 11 больных имели контакт с инертной пылью, 14 – с пылью смешанного состава. У большинства пациентов (91,4%) диагностирована дыхательная недостаточность (ДН) II ст. с выраженностью одышки соответствующей 2 ст. по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC), клиническое течение заболевания характеризовалось как средней степени тяжести с умеренной выраженностью симптомов. Хроническое легочное сердце (ХЛС), как ассоциированная с ХОБЛ кардиоваскулярная патология, развилось у 12 пациентов. 15 профессиональных больных были старше 60 лет, 20 человек – лица среднего возраста (табл. 1).

Вторая группа – 19 пациентов ХОБЛ непрофессионального генеза (средний возраст – $53,64 \pm 2,38$ года, 14 мужчин и 5 женщин, 58% – курильщики с большим стажем). 78,9% больных с ДН II и одышкой 2 ст. по шкале MRC. Клиническое течение заболевания также имело среднетяжелый характер, отмечалась большая выраженность клинической симптоматики – более выраженный кашель с выделением мокроты с элементами гнойности. ХЛС диагностирована у 10 больных. Геронтами были 8 человек, 11 – больные среднего возраста (табл. 1).

Пациенты обеих групп получали лечение согласно международным «Стандартам по диагностике и лечению больных ХОБЛ» (пересмотр 2008 года), включающее бронхолитическую и противовоспалительную терапию.

В контрольную группу (3-я группа) были объединены 19 здоровых рабочих предприятия ЗАО «Курскрезинотехника» (средний возраст – $46,11 \pm 1,61$ года, 11 мужчин и 8 женщин), не имеющих по данным профосмотров патологии бронхолегочной системы: субъективных и объек-

Таблица 1

Характеристика обследуемого контингента

№ группы	Характеристика групп	Общее кол-во/ мужчины/ женщины	Возраст, годы $M \pm m$	Кол-во геронтов	ДН, $M \pm m$	Кол-во больных с ХЛС
1-я группа	Больные с профессиональной ХОБЛ	35/13/22	$60,29 \pm 1,4$	15	$2,06 \pm 0,07$	12
2-я группа	Больные с непрофессиональной ХОБЛ	19/14/5	$53,64 \pm 2,38$	8	$2,15 \pm 0,1$	10
3-я группа	Контрольная группа, относительно здоровые лица	19/11/8	$46,11 \pm 1,61$	-	-	-

тивных признаков болезней дыхательной системы, изменений в спирограмме и рентгенограмме органов грудной клетки. Все респонденты среднего возраста (табл. 1).

Критериями исключения были туберкулез, бронхиальная астма, саркоидоз, онкопатология, сахарный диабет, артериальная гипертензия III стадии, ИБС: стабильная стенокардия напряжения выше 2 ФК, сложные нарушения ритма сердца и постоянная фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, хронические заболевания других органов и систем кроме дыхательной системы в фазе обострения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что концентрация ИЛ-8 у пациентов ХОБЛ профессиональной и непрофессиональной этиологии достоверно превышала уровень цитокина в контрольной группе наблюдения. У профбольных его значение составило $25,78 \pm 4,0$ пг/мл, у респондентов второй группы – $22,35 \pm 2,9$ пг/мл (без достоверных отличий с первой группой), у здоровых лиц – $12,24 \pm 0,9$ пг/мл (рис. 1).

Анализируя динамику ИЛ-8 среди пациентов 1-й группы в зависимости от продолжительности отсутствия контакта с производственной пылью, выявлено, что концентрация цитокина была достоверно выше у профессиональных больных, прекративших работу во вредных условиях более 10 лет назад ($15,08 \pm 0,9$ лет) – $30,5 \pm 6,3$ пг/мл, чем у пациентов с профессиональным диагнозом, установленным в период с 1999 по 2009 г. ($6,8 \pm 0,6$ лет вне контакта с производственной пылью) –

$17,09 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, даже после прекращения и при длительном отсутствии пылевой экспозиции, инициированные ею воспалительные изменения не только сохраняются, но и могут прогрессировать, определяя поддержание системного воспаления.

Установлено, что состав производственной аэрозоли, воздействующей на рабочего, также оказывал влияние на уровень воспаления. Концентрация ИЛ-8 при длительной экспозиции токсическими веществами составила $34,2 \pm 7,3$ пг/мл, достоверно выше, чем при влиянии инертной пыли – $17,4 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

Оценивая уровень ИЛ-8 у непрофессиональных больных в зависимости от табакокурения, можно отметить тенденцию к увеличению концентрации воспалительного цитокина у курильщиков, по сравнению с лицами без вредной привычки: $27,3 \pm 6,1$ пг/мл и $18,48 \pm 2,9$ пг/мл соответственно, однако из-за небольшой выборки обследуемых различия были недостоверны.

Установлено, что концентрация ФНОα в сыворотке крови больных профессиональной бронхообструктивной патологией также достоверно превышала уровень цитокина в контрольной группе – $24,3 \pm 2,1$ пг/мл и $16,3 \pm 1,0$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Для пациентов второй группы значимых отличий по уровню ФНОα со здоровыми рабочими получено не было (рис. 1). Анализируя данный факт и оценивая воспалительную реакцию среди непрофессиональных больных ХОБЛ, было выявлено, что концентрация фактора была достоверно выше у курящих обследуемых (так же и в сравнении с контролем), чем у некурящих лиц: $27,59 \pm 5,7$ пг/мл и $12,86 \pm 1,1$ пг/мл со-

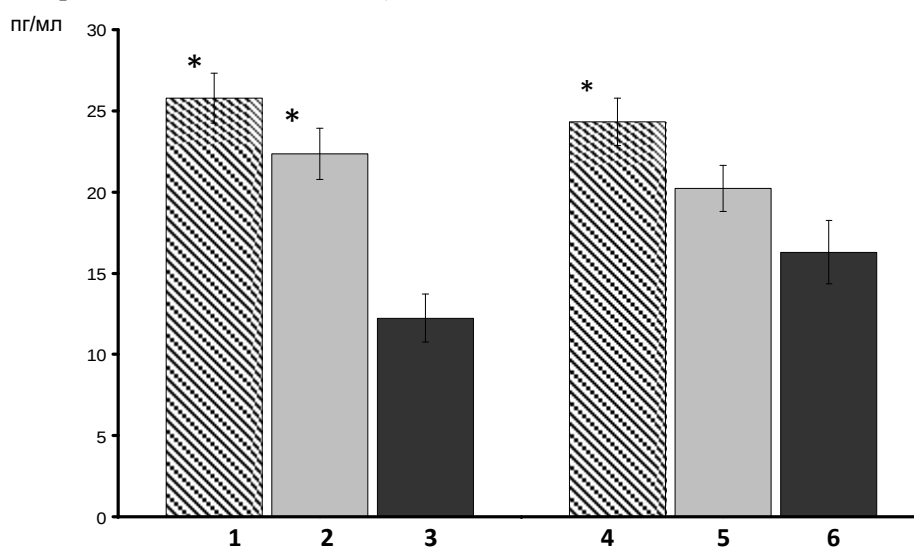


Рис. 1. Динамика уровня воспалительных цитокинов в обследуемых группах.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем. 1 – ИЛ-8 у профессиональных больных, 2 – ИЛ-8 у больных непрофессиональной ХОБЛ, 3 – ИЛ-8 в контрольной группе, 4 – ФНОα у профессиональных больных, 5 – ФНОα у больных непрофессиональной ХОБЛ, 6 – ФНОα в контрольной группе.

ответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует не только о местном влиянии компонентов табачного дыма на бронхолегочный аппарат, но и опосредованно на развитие системного воспаления.

В первой группе обследуемых обнаружена достоверная разница по показателю ФНО α в зависимости от состава пыли, воздействующей на работающих. При влиянии токсической аэрозоли концентрация цитокина была достоверно более высокой, чем при работе с инертными веществами – $34,31 \pm 6,4$ пг/мл и $16,3 \pm 1,9$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий в динамике ФНО α в зависимости от времени прекращения работы во вредных условиях выявлено не было, во всех подгруппах был зафиксирован повышенный уровень данного показателя.

Значения обоих воспалительных цитокинов в зависимости от развития ХЛС на фоне ХОБЛ статистически не отличались.

Выявленные закономерности в отношении динамики провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО α свидетельствуют о наличии латентного воспалительного процесса, одного из факторов, определяющих сохранение и прогрессирование патологии, как при наличии, так и в отсутствии этиологического фактора (курение и промышленные аэрозоли).

Анализируя противовоспалительную активность у респондентов в анализируемых группах, также удалось обнаружить достоверные отличия: наибольший уровень ИЛ-4 регистрировался в группе профессиональных больных – $5,33 \pm 1,4$ пг/мл, наименьшим уровнем противовоспалительного цитокина характеризовалась группа с непрофессиональной ХОБЛ – $0,41 \pm 0,2$ пг/мл, контрольные значения ИЛ-4 составили $1,87 \pm 0,67$ пг/мл ($p < 0,05$ между всеми анализируемыми когортами). Если повышенный уровень ИЛ-4 у профессиональных больных свидетельствует о компенсаторной интенсификации противовоспалительных реакций в ответ на развитие местного и общего воспаления, то у обследуемых с ХОБЛ непрофессиональной этиологии можно констатировать наличие дисбаланса в системе регулирования воспалительного гомеостаза. Подавление общей противовоспалительной активности организма может влиять на тяжесть клинического течения заболевания; согласно литературным данным, в большинстве случаев ХОБЛ от табакокурения характеризуется более частыми обострениями и выраженным интоксикационным синдромом, по сравнению с неосложненной профессиональной патологией бронхиального дерева [2, 3]. В группе профессиональных больных уровень ИЛ-4 не отличался в зависимости от состава пыли на рабочем месте и продолжительности отсутствия контакта с профвредностью. У больных

профессиональной ХОБЛ с наличием ХЛС концентрация противовоспалительного цитокина была достоверно ниже – $1,78 \pm 1,0$ пг/мл, по сравнению с профессиональными больными без кардиоваскулярной патологии – $7,37 \pm 2,0$ пг/мл ($p < 0,05$).

Поскольку более трети обследуемых были лица пожилого возраста, мы провели сравнительный анализ воспалительного статуса у профессиональных и непрофессиональных больных этой возрастной группы. Выявлено, что уровень воспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО α был достоверно выше у пациентов с профессиональной ХОБЛ старше 60 лет, чем у геронтов 2 группы. В первой группе закономерности в динамике воспалительных показателей в зависимости от стажа прекращения работы и состава пыли в отличие от более молодых пациентов не отмечались, достоверных отличий в этих подгруппах получено не было. В группе непрофессиональных больных курящие геронты характеризовались более высокими значениями ИЛ-8 и ФНО α , чем некурящие лица. Динамика противовоспалительной активности среди пожилых пациентов соответствовала таковой при сравнении групп в целом: ИЛ-4 – $3,33 \pm 1,0$ пг/мл и $0,1 \pm 0,03$ пг/мл ($p < 0,05$) для профессиональных и непрофессиональных больных соответственно.

Таким образом, при ХОБЛ различного генеза отмечается развитие системного воспаления с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-8 и ФНО α . У профессиональных больных данная тенденция сохраняется и при прекращении воздействия этиологического фактора, возможно, определяя сохранение и прогрессирование заболевания после выхода пациента на пенсию, в том числе и у лиц пожилого возраста. Воздействие токсической аэрозоли, способствующее развитию химического повреждения трахеобронхиального дерева, провоцирует более значительные изменения в воспалительном статусе профессиональных больных, чем при экспозиции инертной пыли с механическим раздражением и дистрофией мукоцилиарного аппарата. Курение, как основной фактор риска непрофессиональной бронхообструкции, способствует развитию системного воспаления. При ХОБЛ непрофессионального генеза на фоне воспалительного стресса выявляется снижение системной противовоспалительной активности, что может влиять на клиническое течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии // Пульмонология. – 2000. – № 5. – С. 10–18.
2. Еселевич С.А., Разумов В.В. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита //

- Мед. труда и пром. экология. – 2007. – № 7. – С. 28–33.
3. Измеров Н.Ф., Монаенкова А.М., Артамонова В.Г. Профессиональные болезни / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – 480 с.
 4. Косарев В.В., Жестков А.В., Лебедин Ю.С. Диагностика ингаляционного воздействия промышленных аэрозолей // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 21–24.
 5. Кузьмина Л.П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональных заболеваний бронхолегочной системы // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 6. – С. 28–33.
 6. Куйбышева Н.И., Постникова Л.Б. Системное воспаление: перспектива исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Клиническая геронтология. – 2007. – № 7, Т. 13. – С. 50–55.
 7. Полякова И.Н. Актуальные вопросы профессиональных заболеваний легких и перспективные направления исследований // Мед. труда и пром. экология. – 2007. – № 7. – С. 1–6.
 8. Стандарты по диагностике и лечению больных ХОБЛ (ATS/ERS, пересмотр 2004) / пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2005. – 96 с.
 9. Степанищев Л.А., Игнатова Г.Л., Николаева Е.В. Опыт применения Беродуала-Н при ХОБЛ у рабочих на промышленном предприятии // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 103–106.