

УДК 616.12:616.233-003

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ЕГО ОЦЕНКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

CYTOKINE PROFILE AND IMPORTANCE OF ITS ASSESSMENT IN FORECASTING THE COURSE OF DUST DISEASES OF THE LUNGS

Бабанов С.А.
Будащ Д.С.

Babanov SA
Budash DS

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ

Samara State
Medical University

Цель — изучение состояния клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля при пылевых заболеваниях легких, вызванных воздействием аэрозоли различной степени фиброгенности. Оценка роли иммунологических изменений в патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии.

Материалы и методы. Обследован 161 человек группы контактных с хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия газосварочных аэрозолей.

В контрольную группу вошли 60 человек, не имевших в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, признанные здоровыми по данным комплексного обследования.

Диагноз устанавливался на основании данных профессионального анамнеза, санитарно-гигиенической характеристики условий труда (работа в контакте с аэрозолями различной степени фиброгенности, полного клинико-функционального и инструментального обследования больных).

Уровни цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ и фибронектина сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Определены особенности течения пылевых заболеваний легких (выявленные особенности цитокинового профиля, гиперцитокинемия значительного числа цитокинов). Это позволяет установить особенности возникновения и прогрессирования этих заболеваний.

Заключение. Определение цитокинового профиля позволяет не только повысить качество ранней диагностики, но оптимизировать стратегии первичной и вторичной профилактики при данной патологии, прогнозировать течение заболевания, снизить количество инвалидизирующих форм.

Ключевые слова: хронический пылевой бронхит, силикоз, пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей, иммунологические особенности.

Aim — study of cellular immunity and cytokine profile in dust lung diseases caused by exposure to aerosols of various degrees of fibrogenity; assessment of the role of immunological changes in the pathogenesis of occupational lung diseases of dust aetiology.

Materials and methods. 161 patients from the contact group with chronic dust bronchitis, silicosis and pneumoconiosis due to exposure to welding aerosols were examined.

The control group included 60 people who did not have contact with occupational hazards at work and who were declared healthy according to complete physical examination.

The diagnosis was made on the basis of professional anamnesis, sanitary-hygienic characteristics of working conditions (work in contact with aerosols of various degrees of fibrogenity), and a complete clinical and instrumental examination of patients.

The levels of cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF- α , IFN- γ and fibronectin in the blood serum were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The specific features of the course of dust diseases of the lungs were revealed (identified features of the cytokine profile, hypercytokinaemia of a significant number of cytokines), which allows us to characterize the occurrence and the progression of dust diseases of the lungs.

Conclusion. Determination of the cytokine profile allows us not only to improve the quality of early detection, but also to optimize the strategy of primary and secondary prophylaxis of this disease, to predict the course of the disease, and to reduce the number of disabling forms.

Keywords: chronic dust bronchitis, silicosis, pneumoconiosis due to exposure to welding aerosols, immunological features.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем в профессиональной пульмонологии является вопрос повышения качества ранней диагностики пылевых заболеваний легких, развитие которых связано с воздействием пылевых аэрозолей различной степени фиброгенности. При этом большое значение придается иммунным механизмам и цитокиновой регуляции в развитии пролиферативной стадии воспаления в процессе ремоделирования бронхов при заболеваниях легких пылевой этиологии.

Применяемые методы оценки иммунного статуса при пылевых заболеваниях легких не в полной мере отвечают возрастающим требованиям клинической практики, не позволяют установить диагноз на ранних стадиях заболевания, а при появлении необратимого компонента бронхиальной обструкции прогнозировать течение и утяжеление заболевания, проводить мониторинг при длительном наблюдении за пациентом, что определяет актуальность дальнейших исследований [1-6].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки показателей цитокинового профиля при пылевых заболеваниях легких (различной степени тяжести хронического пылевого бронхита, силикозе и пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей) проведено иммунологическое исследование у 35 человек контактной группы, 39 человек со второй стадией хронического пылевого бронхита (ХПБ), 56 человек с первой стадией силикоза (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2) (СКЗ), 31 человека с пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2) (ПКЗ). Сравнение полученных данных пошло с 60 здоровыми работниками промышленных предприятий и учреждений, не имевших в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, без признаков поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой и иммунной системы, по данным комплексного обследования признанных здоровыми.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования и защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года). Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего ими была подписана унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия согласно Федеральному закону от 21.11.2011 года №323-ФЗ (в редакции от 29.12.2015 года) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2016 года).

Больные с силикозом, пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей и хроническим пылевым

бронхитом были представлены работниками ОАО «Балашейские пески» (ранее Балашейский ГОК, с. Балашейка Сызранского района Самарской области), ОАО «Кузнецов», ОАО «ЦСКБ-Прогресс», ОАО «Волгоцеммаш» и других предприятий.

Уровни цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов и реагентов (ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika»).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное нами исследование ведущих медиаторов воспаления (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ) позволило установить особенности продукции цитокинов при длительном контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями, ХПБ, СКЗ и ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей и объяснить выявленные изменения в рамках единого механизма, позволяющего разработать стратегию ранней доклинической диагностики данных заболеваний и прогнозировать прогрессирование.

Так, по нашим данным, количество интерлейкина-8 пг/мл увеличивается по сравнению с группой контроля в группе контактных недостоверно ($p=0,07$). Изменения концентрации интерлейкина-8 в сыворотке крови достоверны при прогрессировании патологического процесса и развитии хронического пылевого бронхита ($p<0,001$). Концентрация интерлейкина-8 достоверно увеличена как при СКЗ, так и при ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей ($p<0,001$ для каждой группы). Кроме того, у пациентов с ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей данный показатель достоверно выше, чем в группе пациентов с СКЗ ($p<0,01$).

Таким образом, у пациентов при развитии пылевых заболеваний легких отмечается активация интерлейкина-8, свидетельствующая о постоянной антигенной стимуляции при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей, вовлечении в иммунный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов (так как известно, что интерлейкин-8 продуцируется моноцитами и макрофагами и, выполняя роль индуктора острых воспалительных реакций, стимулирует адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов, способствует хроническому течению воспалительного процесса).

При изучении интерферона γ (пг/мл) в группе контактных выявлялось достоверное повышение его уровня по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). В группе пациентов с ХПБ уровень сывороточной концентрации интерферона γ достоверно снижен как по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), так и в сравнении с его концентрацией в группе контактных ($p<0,001$). При исследовании содержания интерферона γ в группе пациентов с СКЗ определилось его достоверное снижение в сравнении с группой контроля ($p<0,05$). При этом в группе с ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей определяется его достоверное увеличение как по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), так и по сравнению с группой больных СКЗ ($p<0,001$).

Трактовка дефицита интерферона γ при ХПБ и СКЗ исходит, на наш взгляд, из патогенетической сущности изучаемого показателя. Дефицит синтеза интерферона γ , выявленный при пылевых заболеваниях легких, может, по нашему мнению, говорить о низкой эффективности клеточных факторов иммунитета, что способствует персистенции и хронизации воспалительного процесса в бронхиальной слизистой и легочной паренхиме. Увеличение сывороточной концентрации интерферона γ в группе контактных и ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей, определяется, по нашему мнению, наличием выраженной антигенной стимуляции, носящей первичный характер при развитии патологического процесса в легочной ткани, и определяет степень полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также преобладание клеточно-опосредованного ответа (Бабанов С.А., Будащ Д.С., 2016).

В результате изучения иммунного статуса в группе контактных выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации интерлейкина-1 α (пг/мл) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Данная достоверная тенденция сохраняется и при продолжении производственного контакта и развитии хронического пылевого бронхита (показатель достоверно повышен как по сравнению с группой контроля $-p < 0,001$, так и по сравнению с показателями, полученными в группе контактных $-p < 0,05$).

Уровень сывороточной концентрации интерлейкина-1 α достоверно увеличен также в группах больных с СКЗ и ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы по сравнению с группой контроля). Кроме того, у пациентов с ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей сывороточная концентрация интерлейкина-1 α достоверно выше, чем у пациентов с СКЗ ($p < 0,01$). Интерлейкин-1 α носит внутрисекреторный характер, и его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови (в группе контактных, при ХПБ, при СКЗ, при ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей) можно расценивать как маркер повреждения клеток бронхиальной слизистой и бронхиальной паренхимы, в первую очередь — эпителия.

Также в нашем исследовании установлено достоверное увеличение концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке крови в группе ($p < 0,05$). При хроническом пылевом бронхите его сывороточная концентрация была, наоборот, достоверно снижена, как по сравнению с контрольной группой, так и в сравнении с группой контактных ($p < 0,001$ для каждого межгруппового различия).

При исследовании концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке крови больных с СКЗ также отмечено достоверное снижение его содержания по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Его концентрация снижена и у больных с ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей — как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой больных СКЗ (с достоверностью $p < 0,001$ по сравнению с обеими группами). Снижение активности интерлейкина-1 β является критерием недостаточно высокой активации, низкой активности,

персистенции воспалительного процесса в легких при данных заболеваниях.

Уровень сывороточной концентрации интерлейкина-4 достоверно увеличен в группе контактных ($p < 0,01$), а также в группе больных с ХПБ ($p < 0,001$). Уровень интерлейкина-4 (его сывороточная концентрация) достоверно увеличивается по сравнению с группой контроля как у больных с СКЗ, так и при ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы). Следует отметить, что содержание интерлейкина-4 у больных с ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей было достоверно выше, чем у больных с СКЗ ($p < 0,001$).

Учитывая общепризнанные данные о том, что интерлейкин-4 принимает активное участие в формировании иммунного ответа, а также во взаимодействии клеточных и гуморальных факторов иммунитета и воспалительных реакциях, оказывая противовоспалительное действие, усиливает выработку IgE, тем самым способствуя (провоцируя) развитие иммунозависимых реакций аллергического типа, что, по нашему мнению, объясняет его максимальное повышение при ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей (где кроме аэрозолей свободной двуокиси кремния на организм человека воздействуют аэрозоли марганца, хрома, никеля и др. металлов).

По нашим данным, сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α (пг/мл) была снижена в группе контактных ($p < 0,01$ по сравнению с группой контроля). В группе больных ХПБ данный показатель был также достоверно снижен по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля).

Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α у больных с СКЗ и ПКЗ от воздействия сварочных аэрозолей была, наоборот, достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ для каждой группы).

Учитывая тот факт, что фактор некроза опухоли α продуцируется моноцитами, макрофагами и при ХПБ могут быть объяснены недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма и является вынужденным ответом на выраженную антигенную стимуляцию при воздействии фиброгенных высокофиброгенных и малофиброгенных промышленных аэрозолей, аэрозолей металлов, входящих в состав сварочных аэрозолей, а также просоединяющейся бактериальной инфекции. Очевидно, и в этом можно согласиться с мнением Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина, о том, что именно TNF α служит сигналом, обеспечивающим самоподдерживающийся характер гранулем, при пылевых заболеваниях легких, так как именно он способствует превращению макрофагов в эпителиоидные клетки, а последние синтезируют еще больше TNF α .

Таким образом, выявленные особенности цитокинового профиля, высокий уровень значительного числа интерлейкинов, указывают на причастность провоспалительных цитокинов к воспалению, развитию фиброзирующего процесса в легочной ткани как одного из механизмов, звеньев в системном характере неинфекционного воспаления. Несомненно, что наличие активации системы цитокинов в постконтактном периоде, наличие интерлейкинового дисбаланса при отсутствии

выраженного инфекционного начала свидетельствуют о хроническом (торпидном) течении воспалительного процесса у больных пылевыми заболеваниями легких.

Уровни содержания цитокинов в сыворотке крови, соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами, по нашему мнению, могут рассматриваться как прогностические критерии течения и его вариантов (хроническое, медленно прогрессирующее, быстро прогрессирующее, регрессирующее) при пылевых заболеваниях легких и выступать биологическими маркерами степени активности воспалительного процесса в легочном интерстиции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение особенностей течения пылевых заболеваний легких (выявленные особенности цитокинового профиля, гиперцитокинемия значительного числа цитокинов) позволяют нам установить особенности возникновения, течения и прогрессирования пылевых заболеваний легких. Это дает возможность повысить качество ранней диагностики, а также оптимизировать стратегии первичной и вторичной профилактики при данной патологии, прогнозировать течение заболевания, снизить количество инвалидизирующих форм. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии. *Российский государственный медицинский университет: Актовая речь*. М.1997:33 с.

Velichkovskiy BT. Molecular and cellular mechanisms of development of respiratory diseases of dust etiology. *Rossiiskij gosudarstvennyj medicinskij universitet: Aktovaja rech'*. М.1997:33 p.

2. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишников В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2000 (6): 1–6.

Izmerov NF, Zueva LA, Milishnikov VV. Immunological aspects of contemporary forms of pneumoconiosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2000 (6):1-6. (In Russ.).

3. Гринцова А.А., Ладария Е.Г. Изменение цитокинового профиля и показателей гуморального иммунитета у пациентов с профессиональным хроническим обструктивным заболеванием легких в результате лечения методом гипербарической оксигенации. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2012 (2). Т.13:246-248.

Grintsova AA, Ladariya EG. Changes in cytokine profile and humoral immunity in patients with occupational chronic obstructive

pulmonary disease as a result of treatment by the method of hyperbaric oxygenation. *Vestnik неотложной и восстановительной медицины*. 2012 (2) Vol. 13: 246-248. (In Russ.).

4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление*. 2003 (3). Т. 2: 20-34.

Demyanov AV, Kotov AY, Simbirtsev AS. The diagnostic value of the study of levels of cytokines in clinical practice. *Tsitokiny i vospalenie*. 2003 (3). Vol. 2: 20-34. (In Russ.).

5. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. академика РАН Н.Ф.Измерова, академика РАН А.Г.Чучалина. М.-«Гэотар-медиа», 2015.

Izmerov NF, Chuchalin AG, eds. Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya. Natsional'noe rukovodstvo. М., "GEOTAR-media", 2015. (In Russ.).

6. Величковский Б. Т., Фишман Б.Б. Оценка цитотоксичности пыли при изготовлении высокоглиноземных муллитовых огнеупорных глин. *Гигиена и санитария*. 1999 (5): 53-57 .

Velichkovskiy BT, Fishman BB. Evaluation of the cytotoxicity of dust in the manufacture of high-alumina mullite refractory clay. *Gigiena i sanitariya*. 1999 (5): 53-57 (In Russ.).

■ Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста: Бабанов С.А., Будащ Д.С.
Статистическая обработка: Будащ Д.С.

Редактирование: Бабанов С.А.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабанов С.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии СамГМУ.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Будащ Д.С. — ассистент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии СамГМУ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Babanov SA — PhD, Professor, head of the Chair of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology of Samara State Medical University.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Budash DS — assistant of the Department of Professional Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University.
E-mail: k.profbolezni@yandex.ru

■ Контактная информация

Бабанов Сергей Анатольевич
Адрес: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
Тел. +7 (927) 265 35 93.

■ Contact information

Babanov Sergey Anatoljevich
Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
Phone: +7 (927) 265 35 93.