

А.В.Жестков, В.В.Косарев, С.А.Бабанов, А.И.Косов

## Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Росздрава", Самара

A.V.Zhestkov, V.V.Kosarev, S.A.Babanov, A.I.Kosov

## Clinical and immunological features of occupational bronchitis

### Summary

Based on results of investigation of 144 patients the authors described functional, bronchoscopic, microbiological, and immunological peculiarities of chronic dust-related bronchitis and chronic toxico-chemical bronchitis.

### Резюме

В статье на основании проведенных исследований описываются функциональные, бронхоскопические, микробиологические и иммунологические особенности хронического пылевого бронхита у 144 пациентов и хронического бронхита токсико-химической этиологии.

В настоящее время в условиях расширения промышленного производства наблюдается увеличение числа больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии, в частности хроническим бронхитом. При этом известно, что хронический бронхит профессиональной – пылевой и токсико-химической – этиологии имеет свои особенности, отличные от клинико-функциональной и бронхоскопической картины при хронической обструктивной болезни легких, не связанной с воздействием профессиональных вредностей [1, 2].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-функциональных, бронхоскопических и иммунологических особенностей хронического бронхита профессиональной этиологии.

### Материалы и методы

Нами проведен анализ клинико-функциональных показателей у 42 пациентов с хроническим пылевым бронхитом (ХПБ), 37 пациентов с бронхитом токсико-химической этиологии (ХБТХЭ) и 65 человек из контрольной группы, профессиональная деятельность которых не была сопряжена с аэрозольными факторами риска (все они не имели заболеваний легких, хронических заболеваний других органов и систем и, по данным клинического обследования, были признаны здоровыми).

Обследованные больные всех групп находились в возрасте от 40 до 59 лет. Для изучения состояния легочного рисунка, его сосудистого и интерстициального компонентов среди рабочих пылеопасных производств проводилась стандартная рентгенография органов грудной полости. Бронхоскопическое исследование выполняли при помощи бронхоскопа *FB-3C Olympus* (Япония) с применением местной анестезии (1%-й раствор лидокаина). Вентиляцион-

ную функцию легких изучали посредством компьютерного пневмотахографа *Custo Vit* (Германия).

Микрофлора бактериального содержимого исследовалась до начала антимикробной химиотерапии. Идентификация бактериальной флоры при хроническом бронхите осуществлялась с использованием микробиологических методов (бактериоскопическое, бактериологическое исследование мокроты). Забор первичного материала осуществляли в соответствии с требованиями национальных стандартов [3–5]. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводили по шадающей методике с учетом рекомендаций Европейского респираторного общества [3, 5].

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и национальными руководствами. Методы исследования включали определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии ЛТ, вычисление процента общей популяции клеток, экспрессирующих маркеров CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD95+, а также HLA-DR+-лимфоцитов. Одновременно проводили клинический анализ крови для определения абсолютного количества клеток.

Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке выявляли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия). Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Россия), устанавливали процент клеток, фагоцитирующих частицы. Гемолитическую активность комплемента СH50 и миелопероксидазы определяли с помощью стандартных реакций. Уровни цитокинов – интерлейкинов 1 $\alpha$ , 1 $\beta$  и 8 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона (INF- $\gamma$ ), общего иммуноглобулина E (IgE)

и фибронектина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

## Результаты и обсуждение

Было выявлено, что при профессионально обусловленных формах бронхита часто встречался хронический ринофарингит. Так, при хроническом пылевом бронхите поражение верхних дыхательных путей выявлено у 13 (30,95 %) пациентов, при хроническом бронхите токсико-химической этиологии — у 18 (48,64 %). Такая широкая распространенность патологии верхних дыхательных путей свидетельствует, прежде всего, о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный характер основного заболевания [2]. При рентгенологическом исследовании выявляются пневмосклеротические и эмфизематозные изменения (табл. 1).

Фибробронхоскопия была выполнена у 42 пациентов с ХПБ, 37 пациентов с ХБТХЭ. При бронхоскопическом исследовании у больных ХПБ преобладали субатрофические и атрофические изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов, которые проявлялись следующими признаками: ее истончением и бледно-розовым цветом, заостренностью карины бифуркации трахеи и шпор бронхов, подчеркнутостью устьев бронхиальных желез и хрящевого скелета. У 9 человек повышена складчатость слизистой оболочки бронхов, преимущественно в верхних долях, у них же обнаружены диффузное усиление сосудистого рисунка и явления гиперсекреции. Секрет слизистый, вязкий, располагается пристеночно, иногда с обтурацией просвета бронхов. В 5 случаях чашки слизистой содержали пылевые включения.

Посредством фибробронхоскопии у 37 больных ХБТХЭ установлено наличие воспалительного процесса различной степени интенсивности и, как правило, двухсторонней локализации на фоне трахеобронхиальной дискинезии. Явления атрофических изменений в слизистой оболочке бронхов отмечались во всех 100 % случаев.

При исследовании функции внешнего дыхания установлено, что форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была достоверно снижена по сравнению с контролем при ХПБ и ХБТХЭ ( $p < 0,001$ ). Объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ) также были достоверно снижены в обеих группах обследуемых по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ).

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) была достоверно снижена при ХПБ и ХБТХЭ ( $p < 0,001$ ). Мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ на

уровне мелких бронхов (МОС<sub>25</sub>) в обеих исследуемых группах также была достоверно снижена ( $p < 0,001$ ). МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> с высокой достоверностью снижены во всех основных группах обследуемых пациентов ( $p < 0,001$ ). Вязкостное дыхательное сопротивление (ВДС) при ХПБ и ХБТХЭ было повышено ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в целях ранней диагностики гиперреактивности бронхов у лиц, контактирующих на производстве с промышленными аэрозолями, и определения степени функциональных нарушений при ХПБ и ХБТХЭ необходимо оценивать такие показатели форсированного выдоха, как ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, ПСВ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> и ВДС. Колебания их значений могут служить первичным физиологическим маркером преморбидных изменений при хронической бронхолегочной патологии и должны использоваться при диспансерном наблюдении пациентов с заболеваниями легких профессиональной этиологии.

Из элиминационных механизмов в процессе иммунного ответа нами были изучены фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ), отражающая фазу поглощения чужеродных частиц, уровень фибронектина, способствующего синтезу коллагеновых волокон в легочной ткани и развитию фиброза, а также активность миелопероксидазы лимфоцитов, характеризующей кислородную фазу фагоцитоза, в течение которой происходит киллинг захваченных микроорганизмов и пылевых частиц.

Уровень ФАЛ при ХПБ и ХБТХЭ был снижен ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о главенствующей роли нарушений фагоцитоза наравне с дисбалансом клеточных факторов в патогенезе профессиональных заболеваний органов дыхания. При ХПБ и ХБТХЭ выявлено достоверное увеличение уровня миелопероксидазы в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Миелопероксидаза, относящаяся к лизосомальным ферментам, обладает антимикробным действием, повышение ее активности ведет к повреждению бронхов и легких, нарушению бронхиальной проходимости.

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

**Таблица 1**  
**Клинические признаки, выявленные при хроническом бронхите**

Группы	Признаки			
	Хронический ринофарингит	Субатрофические и атрофические изменения слизистой	Пневмосклероз	Эмфизема легких
ХПБ (n = 42)	30,95 %	100 %	66,67 %	64,29 %
ХБТХЭ (n = 37)	48,64 %	100 %	86,47 %	59,46 %

Таблица 2  
Иммунологические показатели при ХПБ и ХБТХЭ

Показатели	ХПБ (n = 21)	ХБТХЭ (n = 17)	Контрольная группа (n = 65)
	X ± S	X ± S	X ± S
Лейкоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /л	6,34 ± 0,72***	6,42 ± 0,66***	4,49 ± 0,79
Лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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+, абс., 10 <sup>9</sup> /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
ФАЛ, %	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, МЕд/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
IL-8, пг/мл	63,00 ± 7,25***	24,29 ± 2,93***	15,78 ± 4,10
INF-γ, пг/мл	119,00 ± 6,04***	196,59 ± 11,40***	191,54 ± 12,04
IL-1α, пг/мл	12,29 ± 2,70***	13,65 ± 2,55***	0,00 ± 0,00
IL-1β, пг/мл	5,50 ± 1,86***	7,12 ± 2,34***	30,72 ± 2,35
TNF-α, пг/мл	24,14 ± 3,57***	101,12 ± 8,29***	46,02 ± 4,40

Примечание: \* – достоверность различий с показателями контрольной группы при  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . СН50 – количество комплемента в сыворотке, вызывающее лизис 50 % эритроцитов в стандартном комплемент-зависимом гемолитическом тесте; INF-γ – интерферон γ, IL-1α – интерлейкин 1α, IL-1β – интерлейкин 1β, TNF-α – фактор некроза опухоли α.

Уровень иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови был повышен у пациентов с ХПБ и ХБТХЭ. Концентрация иммуноглобулина М (IgM) в сыворотке крови при ХПБ и ХБТХЭ также была увеличена ( $p < 0,001$ ). Сывороточный уровень иммуноглобулина G (IgG) был снижен при ХПБ ( $p < 0,001$ ) и не был изменен при ХБТХЭ. Обращает на себя внимание рост уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови у всех обследованных групп пациентов до величин, характерных для аллергической сенсибилизации ( $p < 0,001$ ), как представлено в табл. 2.

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 профессио-

нальных заболеваниях легких формирование септического гранулематозного типа воспаления сопровождается перекрестным связыванием поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоаффинных IgE-рецепторах 1-го типа. Это вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в верхних и нижних отделах респираторного тракта с помощью IgE-зависимого механизма.

Нами было обнаружено снижение гемолитической активности комплемента СН50 (одним из его основных биологических эффектов является функция иммунного цитолиза мембран различного происхождения) при хроническом пылевом бронхите ( $p < 0,001$ ). При ХПБ уровень IL-8 в сыворотке крови был увеличен в 3,99 раза ( $p < 0,001$ ), при ХБТХЭ – в 1,54 раза ( $p < 0,001$ ). Известно, что IL-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 при интенсивных и длительных воспалительных процессах в сыворотке крови накапливаются провоспалительные цитокины.

Сывороточная концентрация IFN- $\gamma$  снижена при ХПБ в 1,61 раза ( $p < 0,001$ ). Замедление синтеза IFN- $\gamma$  свидетельствует о недостаточной эффективности клеточных факторов иммунитета, что может способствовать персистенции воспалительного процесса. Синтез IL-1 $\alpha$  ускоряется при профессиональных формах бронхита. Причем IL-1 $\alpha$  является внутрисекреторным, а его высокую концентрацию 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 IL-1 $\beta$  была снижена в 5,59 и 4,32 раза соответственно ( $p < 0,001$ ), что является критерием малой активности (хронического течения) воспалительного процесса в легких. Уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при ХПБ был снижен в 1,91 раза ( $p < 0,001$ ) и повышен при ХБТХЭ в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ). TNF- $\alpha$  продуцируется моноцитами и макрофагами, его низкая концентрация может быть связана с недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма.

Чаще всего при обострении хронического бронхита из мокроты больных выделяли *Streptococcus pneumoniae* (в 45,24 % случаев при ХПБ, в 36,84 % – при ХБТХЭ) и негемолитические стрептококки (в 16,67 % случаев при ХПБ, в 26,32 % – при ХБТХЭ), несколько реже встречалась *Haemophilus influenzae* (в 14,29 % случаев при ХПБ, в 15,79 % – при ХБТХЭ). Частота встречаемости других микроорганизмов (*Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp., *Enterococcus* spp.) была незначительной.

Доля пациентов, из мокроты которых не были выделены возбудители, была незначительной (28,57 % – в группе ХПБ, 36,84 % – в группе ХБТХЭ). В этом случае можно судить о неинфекционной (вызванной промышленными аэрозолями) природе персистенции бронхиального воспаления.

Кроме того, обращает на себя внимание, что при профессиональных формах бронхита чаще встречается моноинфекция, а не микробные ассоциации. В результате цитологического анализа жидкости БАЛ (ЖБАЛ) при ХПБ ( $n = 23$ ) выявлено снижение содержания альвеолярных макрофагов до  $65,92 \pm 1,76$  % ( $p < 0,001$ ), повышение концентрации нейтрофилов до  $28,74 \pm 1,78$  % ( $p < 0,001$ ), рост содержания бронхиальных клеток до  $9,0 \pm 1,25$  % ( $p < 0,001$ ), недостоверное увеличение относительного уровня лимфоцитов и эозинофилов ( $p > 0,05$ ).

При анализе ЖБАЛ у больных ХБТХЭ ( $n = 19$ ) содержание альвеолярных макрофагов было снижено до  $69,16 \pm 0,95$  % ( $p < 0,001$ ), уровень нейтрофилов повышен 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 увеличено относительное содержание эозинофилов – до  $7,53 \pm 0,42$  %

( $p < 0,001$ ). Степень роста концентрации нейтрофилов при анализе ЖБАЛ, на наш взгляд, может служить критерием оценки выраженности воспалительных изменений при хроническом бронхите профессиональной этиологии.

## Заключение

Профессиональные формы бронхита сопровождаются выраженными атрофическими изменениями в верхних дыхательных путях. При ХПБ ринофарингит выявлен у 30,95 %, при ХБТХЭ – у 48,64 % обследованных. Широкая распространенность при профессиональных формах бронхита патологии верхних дыхательных путей свидетельствует о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональный генез патологии.

При фибробронхоскопическом исследовании профессиональные формы бронхита характеризуются наличием субатрофических и атрофических изменений слизистой оболочки бронхов при минимальной активности воспаления. При проведении пневмотахографии снижаются потоковые показатели форсированного выдоха, увеличивается ВДС.

При профессиональных формах бронхита выявлена незначительная обсемененность бронхиального дерева патогенными микроорганизмами. В 28,57 % случаев при ХПБ и в 38,84 % – при ХБТХЭ из мокроты не были выделены возбудители. Степень увеличения содержания нейтрофилов в ходе анализа клеточного состава ЖБАЛ может служить критерием оценки выраженности воспалительных изменений при ХПБ.

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

Особенности клеточных и гуморальных факторов иммунитета, цитокинового профиля при ХПБ характеризуются повышением уровней CD25+–лимфоцитов, миелопероксидазы, фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, IL-1 $\beta$ , IL-8, снижением содержания CD4+–клеток, фагоцитарной активности лейкоцитов, гемолитической активности комплемента, уровней IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  в сыворотке крови. При ХБТХЭ иммунологические изменения характеризуются ростом лейкоцитов, лимфоцитов, CD19+–, CD25+–, CD95+–клеток в периферической крови, активности миелопероксидазы, концентрации фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, IL-1 $\alpha$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , а также снижением содержания CD4+– и CD16+–лимфоцитов, фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови.

## Литература

1. Зинченко В.А., Разумов В.В., Гуревич Е.Б. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких



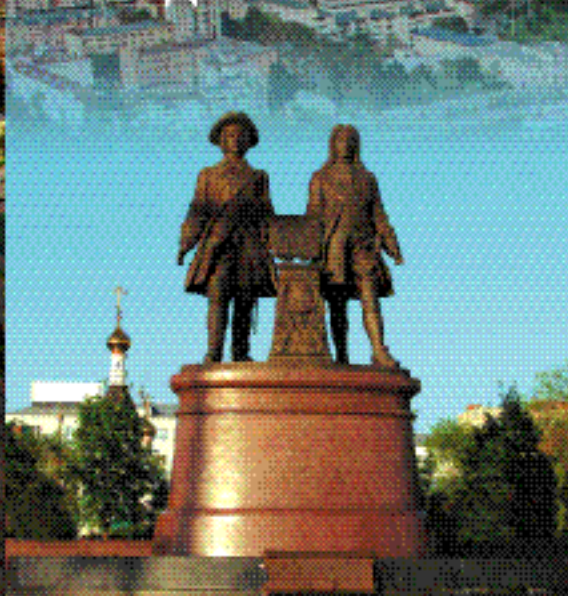
- (ХОБЛ) – пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких (критический обзор). В кн.: Клинические аспекты профпатологии: Сборник науч. трудов. Томск; 2002. 15–18.
2. Таловская М.В. Влияние неблагоприятных производственных факторов (аммиак и его производные) на здоровье работающих, пути профилактики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2005.
  3. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Кулигина-Максимова А.В. Клиническое значение цитологической ха-

рактеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких). Тер. арх. 2004; 76 (3): 36–39.

4. Иголина Н.П. Клинико-эндоскопические особенности течения хронического бронхита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
5. Штейнер М.Л., Бородулин Б.Е., Жестков А.В. и др. Фибробронхоскопия при хронических обструктивных заболеваниях легких. Самара; 2003. 125–156.

Поступила 14.04.08  
© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616.233-002-057-092

## XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания



9-12 декабря 2008 г.

г. Екатеринбург

**ЗАЯВКИ НА СПОНСОРСТВО, УЧАСТИЕ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА, РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ УСЛУГИ** направлять в Российское респираторное общество:

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д.32  
тел. 465-52-08, 465-53-64  
e-mail: pulmo2008@mail.ru  
www.pulmonology.ru

### ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

проводится на сайте Российского респираторного общества до 1 сентября 2008 г. Публикация бесплатная.

**ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ** в выставке принимает компания «ПроффГруп»

г. Москва, Шмитовский пр., 3  
тел. (495) 255-94-13, 255-95-94,  
605-34-46, 605-70-02  
e-mail: exproff@ty.ru

### РЕГИСТРАЦИЮ УЧАСТНИКОВ

конгресса, бронирование гостиниц, организацию питания, культурно-массовых мероприятий осуществляет компания ЗАО «Уральские выставки»

г. Екатеринбург, ул. Свердлова 11-А  
тел./факс (343) 355-51-95, 370-33-74,  
e-mail: vystavka@r66.ru