

*Н.С.Соркина, Л.П.Кузьмина, Л.А.Дуева, Т.Б.Бурмистрова, Т.Ю.Стасенкова, В.А.Стесикова, О.И.Румянцева, С.Г.Комарова, Л.В.Хабусова, Л.М.Безрукавникова*

## Патоморфоз заболеваний бронхолегочной системы у работающих в контакте с аэрозолями цветных металлов

ГУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

*N.S.Sorkina, L.P.Kuzmina, L.A.Dueva, T.B.Burmistrova, T.Yu.Stasenkova, V.A.Stesikova, O.I.Rumyantseva, S.G.Komarova, L.V.Khabusova, L.M.Bezrukavnikova*

## Pathomorphology of bronchopulmonary diseases in workers exposed to colored metal aerosols

### Summary

Etiopathogenic features and diagnostic criteria of occupational diseases studying in workers engaged in colored metallurgy have been given in the paper. Polyvalent sensitization to metal allergens (nickel, chrome, beryllium, manganese) was found. A toxic effect of nickel on DNA was shown that could be used as a biomarker of exposure for biological monitoring in colored metallurgy workers. Biochemical investigations determined the main pathogenic mechanisms underlying pathomorphology of bronchopulmonary diseases caused by the exposure of colored metals, such as activation of lipid peroxidation, "proteolysis – antiproteolysis" imbalance, growing significance of infection. This is the first study demonstrating clinical and biochemical parallels between characteristics of development and course of respiratory pathology caused by the exposure of colored metals. Infectious, inflammatory, toxic-allergic, and destructive processes predominated in this pathology. Preventive and rehabilitation strategies have been developed.

### Резюме

В статье представлены результаты изучения этиопатогенетических особенностей формирования профессиональных, производственно обусловленных заболеваний у работающих в цветной металлургии, определены критерии их диагностики. Выявлена поливалентная сенсибилизация к основным металлам-аллергенам (никель, хром, марганец, бериллий). Установлено токсическое влияние никеля на ДНК, что может служить биомаркером экспозиции и использоваться для биологического мониторинга у работающих в цветной металлургии.

Результаты биохимических исследований определили основные патогенетические механизмы, лежащие в основе патоморфоза бронхолегочной патологии при воздействии аэрозолей цветных металлов: активация перекисного окисления липидов и дисбаланс в системе "протеолиз-антипротеолиз", возрастание роли инфекционного фактора. Впервые выявлены клинико-биохимические параллели между особенностями формирования и течением бронхолегочной патологии, сформировавшейся под воздействием аэрозоля цветных металлов с преобладанием инфекционно-воспалительного, токсико-аллергического, воспалительно-деструктивного компонентов, и биохимическим профилем организма. Разработаны методы профилактики и реабилитации.

Цветная металлургия — одна из самых ресурсоемких составляющих производства в РФ, которая определяет технологический уровень экономического развития страны. В состав отрасли входит большое количество промышленных предприятий, отличающихся как разнообразием факторов, так и их активностью. Несмотря на широкое применение высоких технологий, в отрасли используется и ручной труд, и работники вынуждены постоянно контактировать с профессиональными вредностями.

Современная технология получения цветных металлов характеризуется воздействием на работающих и объекты окружающей среды комплекса вредных факторов, к которым относятся как сами цветные металлы (медь, цинк, свинец, алюминий, олово, марганец, никель, хром, бериллий), так и вредные газы, образующиеся при нагревании и горении органических и маслянистых компонентов шихты и выделяющихся при плавке. В воздухе рабочей зоны обнаруживаются полициклические ароматические углеводороды, оксиды серы, фосфора, фтористый водород, угарный газ.

На Кольчугинском заводе цветных металлов, персонал которого находится под наблюдением клиницистов и гигиенистов в течение почти 30 лет, при сопоставлении отдельных нозологических форм в прошлые годы и в настоящее время устанавливаются принципиальные отличия, свидетельствующие об изменении структуры бронхолегочной патологии за счет как частоты встречаемости (в процентном соотношении), так и патоморфоза нозологических форм профзаболеваний, выявления особенностей течения известных ранее болезней, увеличения частоты их сочетания с общей патологией.

Решение экспертных и социальных вопросов в условиях перехода системы социальной защиты на страховые принципы обуславливает необходимость разработки и внедрения новых методологических подходов к оценке критериев профессиональной и производственно обусловленной патологии. Целью настоящего исследования явилось изучение этиопатогенетических особенностей формирования профессиональных, производственно обусловленных заболеваний у работающих в цветной металлургии,

а также определение критериев диагностики и разработка методов профилактики и реабилитации пациентов.

## Материалы и методы

В ходе санитарно-гигиенических исследований, проведенных на Кольчугинском заводе цветных металлов, было выявлено преимущественное поступление в воздух рабочей зоны никеля, меди, цинка, являющихся основными компонентами сплавов. Используемые в качестве добавок свинец, бериллий, хром, марганец, олово, алюминий, железо присутствовали в значительно меньших количествах. Установлено ведущее место никеля в составе промышленного аэрозоля.

Анализ воздушной среды показал некоторые различия в интенсивности экспозиции с полиметаллическим аэрозолем у работающих в основных производственных цехах, а именно: в литейных цехах имелись пиковые превышения предельно допустимой концентрации (ПДК) до 10–20 раз в период выгрузки расплавленного металла при среднесменных концентрациях на уровне ПДК. В термических цехах отмечался постоянный невысокий уровень аэрозоля того же состава.

При изучении среднегодовых концентраций металлов в атмосферном воздухе г. Кольчугино выявлено повышенное содержание основных составляющих производственного полиметаллического аэрозоля за счет превышения ПДК никеля, меди, цинка и других металлов. На основании полученных данных можно говорить о формировании зоны экологического неблагополучия.

Данное производство характеризуется комбинированным и комплексным воздействием аэрозоля цветных металлов на работающих, что оказывает существенное влияние на структуру и частоту отдельных нозологических форм бронхолегочной патологии.

В настоящее время в связи с экономическим спадом и изменением структуры производства, снижением общего уровня жизни рабочих изменились пути поступления комплекса цветных металлов в организм: наряду с ингаляционным, промышленные аэрозоли попадают в организм и пероральным путем.

Всего в исследовании участвовали 972 человека. Большинство из них были мужчинами (81,3 %), женщины составили 18,7 %. Возраст рабочих варьировал от 18 до 62 лет и в среднем равнялся  $42,24 \pm 0,71$  года.

Среди обследуемых были представители различных профессий: плавильщики, отжигальщики, нагревальщики, прокатчики, крановщики, сварщики, электрики и другие. В группу сравнения вошли служащие административно-хозяйственной части (АХЧ).

Для решения поставленных задач была предложена схема, включающая в себя как основополагающие клинично-функциональный, рентгено-морфологический комплексы, так и специально разработанные методы биохимических, иммунологических, генетических исследований, направленные на дифференциацию патогенетических различий основных форм заболеваний.

Профессиональный диагноз устанавливался на основании санитарно-гигиенических условий труда, данных анамнеза, положительных результатов аллерго-иммунологического тестирования с профессиональными аллергенами.

В структуре выявленной патологии бронхолегочной системы выделяются следующие нозологические формы: бронхиальная астма (БА), хронический бронхит (ХБ), экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА). Те же формы определялись и среди больных непрофессиональной легочной патологией.

## Результаты и обсуждение

Данные по распределению данных нозологических форм в зависимости от профессии представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание высокая распространенность ХОБ у плавильщиков, подвергающихся воздействию интермиттирующих пиковых концентраций полиметаллического аэрозоля. Вместе с тем БА чаще болеют работники термических цехов (прокатчики, нагревальщики), работающие в условиях постоянного воздействия невысоких концентраций производственного аэрозоля того же состава. ЭАА наблюдался исключительно у рабочих термических цехов. При этом легочная патология чаще диагностировалась у мужчин, что может быть связано как с фактором курения, так и с преимущественной занятостью их в профессиях, где неблагоприятное влияние производственного аэрозоля на органы дыхания максимально (литейщики, нагревальщики, прокатчики).

При рентгенологическом исследовании выявлен большой процент регионарных изменений с формированием бронхоэктазий, спаячных процессов как

**Таблица 1**  
**Частота нозологических форм бронхолегочной патологии в зависимости от профессии**

Профессия	Профессиональная легочная патология, %			Непрофессиональная легочная патология, %	
	ХБ	ПБА	ЭАА	ХОБ	БА
Плавильщик	25,0	4,3	–	24,0	2,0
Прокатчик	20,0	8,0	3,5	20,0	–
Слесарь	7,0	1,75	–	21,0	7,0
Крановщица	2,2	–	–	22,7	–
Служащие АХЧ	–	–	–	18,5	10

Примечание: ПБА – профессиональная бронхиальная астма, ХОБ – хронический обструктивный бронхит.

Таблица 2  
Рентгенологические изменения у лиц разных профессий

Профессия	Диффузный пневмосклероз, %	Регионарный пневмосклероз, %	Бронхоэктазии, %	Плевральные спайки, %
Литейщики	16,2	65,0	32,0	31,0
Прокатчики, нагревательщики	26,8	53,0	28,0	22,0
Крановщицы	15,0	50,0	15,0	25,0
Слесари	23,0	72,0	15,0	42,0
Служащие АХЧ	14,2	48,0	1,8	31,0

следствия перенесенных пневмоний. Тенденция к поздней (запоздалой) диагностике воспалительных заболеваний легких характерна для всех обследованных больных, что, вероятно, связано с отсутствием должного внимания к возможности развития данной патологии и недостаточно эффективным лечением.

Выявленные воспалительно-деструктивные рентгенологические изменения (табл. 2) достаточно тесно коррелируют с биохимическими маркерами (белки острой фазы, показатели деструкции).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о все возрастающей роли инфекционного фактора в патоморфозе современных форм хронической бронхолегочной патологии в данном производстве.

Доказательством патоморфоза бронхолегочной системы у работающих на Кольчугинском заводе цветных металлов могут служить данные иммуноаллергологического обследования. Результаты иммунологического обследования свидетельствуют о наличии поливалентной сенсибилизации к основным металлам-аллергенам (никель, хром, марганец, бериллий) практически у всех высокостажированных рабочих при различных нозологических формах бронхолегочной патологии. Гиперчувствительность немедленного типа (специфические IgE-антитела к металлам) выявляется у 63 % больных БА и ХБ, несколько реже – при ЭАА (в 47 % случаев). Также отмечено повышение количества В-лимфоцитов – предшественников антителообразующих клеток – у всех обследованных. Эти данные объясняют выраженность бронхоспастического синдрома в патоморфозе бронхолегочной патологии у работающих в производстве цветных металлов.

Результаты изучения механизмов гиперчувствительности при бронхолегочных заболеваниях от воздействия цветных металлов свидетельствуют о значимости как атопических (IgE-зависимых) реакций, так и о клеточной сенсибилизации, выявляемой у 95 и 79 % человек соответственно. При этом тип аллергических реакций зависит от природы гаптена: так, сенсибилизация к хрому развивается у 90 % больных преимущественно по клеточному механизму (гиперчувствительность замедленного типа). В аллергических реакциях к никелю и марганцу задействована как гиперчувствительность как немедленного, так и замедленного типа. В то же время сенсибилизация к бериллию ограничивается только гуморальными механизмами при отсутствии клеточных.

Большую роль играют комплемент-зависимые реакции 3-го типа, выявляемые при всех формах

профессиональной бронхолегочной патологии. Наряду с этим наиболее частое и выраженное повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при гиперчувствительном пневмоните свидетельствует об участии комплемент-зависимых реакций.

Одним из современных направлений исследований неиммунологических механизмов явилось изучение рецепторных и метаболических особенностей у больных с различными формами ПБА. Подобные исследования в области профпатологии проводились впервые.

Показано, что одной из характерных черт болезни является преобладание холинергической системы регуляции над адренергической. Этот дисбаланс определяется на разных уровнях: на уровне рецепторов клеточных мембран, соотношения внутриклеточных посредников циклических нуклеотидов и метаболических систем, активируемых цАМФ и цГМФ-зависимыми механизмами. Именно под влиянием этих процессов легкость у больных БА возникают бронхоспастические реакции при действии полиметаллического аэрозоля.

Следует считать, однако, что в большинстве случаев обнаруживаемые изменения в соотношении компонентов системы циклических нуклеотидов являются вторичными по отношению к иммунологическим и лишь потенцируют проявление патохимической и патофизиологической фаз иммунных реакций. Однако в ряде случаев они являются ведущим звеном патогенеза, что позволяет выделить неиммунную ПБА (с первично-измененную реактивностью бронхов).

Особый вариант неиммунных механизмов проявляется в патогенезе ПБА с нарушением простагландинового обмена, обуславливающим тяжелое, быстро прогрессирующее течение болезни, раннее развитие осложнений. Вместе с тем при данной форме патологии выявлены изначальные нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы как на уровне центрального, так и на уровне периферического звеньев, что приводит к значительному ослаблению нейрогуморальной регуляции на уровне мембраны клетки. Следует учесть, что большинство металлов, входящих в состав аэрозоля, обладают мембранотоксическим действием.

Низкая резистентность к внешним неблагоприятным факторам (производственным гаптенам, а также к инфекции) и высокий уровень сенсибилизации можно объяснить не только внешней причиной (неблагоприятной промышленной экологической

Таблица 3

## Уровень никеля и АТ к ДНК у рабочих, имеющих контакт с аэрозолями цветных металлов, в зависимости от стажа

Стаж работы	< 10 лет (n = 14)	10–19 лет (n = 17)	> 20 лет (n = 21)	Контроль (n = 10)
Никель	4,23 ± 2,94	26,75 ± 6,42 <sup>#</sup>	32,97 ± 4,1*, <sup>##</sup>	12,45 ± 6,75
АТ к ДНК	10,42 ± 0,96	14,64 ± 1,33	26,4 ± 6,95 <sup>*,#</sup>	9,8 ± 4,3

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . Достоверность различий по сравнению с группой работающих < 10 лет: <sup>#</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> –  $p < 0,01$ .

средой) — большую роль играет работа на предприятии поколений и возможность генетических мутаций у рабочих молодого возраста. С этой позиции представляет интерес анализ количественного определения никеля в крови и степень повреждения ДНК в ответ на воздействие полиметаллического аэрозоля. С увеличением трудового стажа (> 20 лет) у обследованных лиц было выявлено достоверное увеличение концентрации никеля в сыворотке крови и уровень антител к ДНК (табл. 3).

Установлена зависимость токсического действия никеля на ДНК и его количественного содержания в крови от стажа работы в контакте с аэрозолями цветных металлов. Уровень никеля в крови и степень повреждения ДНК могут служить биомаркерами экспозиции и эффекта соответственно и использоваться для биологического мониторинга в производстве цветных металлов. Степень повреждения ДНК в ответ на воздействие никеля можно рассматривать в качестве биомаркера эффекта у работающей категории обследованных.

В ходе биохимических исследований были выявлены основные патогенетические механизмы, лежащие в основе патоморфоза бронхолегочной патологии при воздействии аэрозолей цветных металлов, которые дополнили представления о взаимосвязи профессионального и инфекционного факторов в патоморфозе профзаболеваний бронхолегочной системы. Участие в формировании патологии и значимость каждого из них определяется в зависимости от нозологической формы, воздействующего фактора, степени ассоциации с инфекцией. Ведущими из них являются активация перекисного окисления липидов, дисбаланс в системе "протеолиз-антипротеолиз", выраженность нарушений в которой возрастает с усилением влияния инфекционного фактора.

Впервые выявлены клиничко-биохимические параллели между особенностями формирования и течением бронхолегочной патологии, вызванной воздействием аэрозоля цветных металлов, с преобладанием инфекционно-воспалительного, токсико-аллергического, воспалительно-деструктивного компонентов и биохимическим профилем организма. Полученные данные послужили основой для разработки клиничко-биохимических критериев. Тяжелое, быстро прогрессирующее течение болезни с ранним развитием осложнений наблюдалось в группе пациентов с ПБА, ассоциированной с инфекционным фактором, что нашло отражение в изменениях биохимических показателей различной степени выраженности в виде увеличения маркеров острой фазы воспаления — С-реактивного белка и  $\alpha_1$ -ингибитора

протеиназ, дисбаланса протеиназно-ингибиторной системы за счет повышения всех ее составляющих:  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ, протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G), суммарного содержания протеиназ и индекса протеолиза, что свидетельствует о напряжении системы с последующим ее истощением и неблагоприятным исходом в итоге. Тяжесть течения заболевания в данной группе обусловлена сочетанным действием факторов инфекционно-воспалительной природы и производственной среды.

Группа пациентов с аллергической формой ПБА характеризуется среднетяжелым течением заболевания, имеющим тенденцию к обратному развитию или стойкой и длительной ремиссии при элиминации аллергена на начальных этапах формирования патологии. Выявлены следующие биохимические изменения: увеличение уровня индивидуальных белков ( $\alpha_1$ -кислого гликопротеида, гаптоглобина и С-реактивного белка), состояние протеиназно-ингибиторной системы характеризуется увеличением эластолитической активности сыворотки на фоне нормального содержания  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ либо его генетически обусловленного дефицита.

В группе больных с непрофессиональной бронхолегочной патологией четко прослеживается зависимость клинических проявлений болезни от выраженности биохимических показателей. Так, на фоне скудной клинической симптоматики в виде нестойких явлений бронхоспазма и легкой одышки в рентгенологической картине преобладают воспалительно-деструктивные процессы, обусловленные перенесенными острыми воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей. Вполне закономерным является повышение уровня биохимических маркеров деструкции — гаптоглобина и С-реактивного белка — на фоне состояния биологического баланса протеиназно-ингибиторной системы, что свидетельствуют о резерве компенсаторных возможностей организма и удовлетворительном прогнозе при своевременной элиминации аллергена. Установлена значимость генетической предрасположенности в развитии патологии респираторного тракта, особенно БА, при которой имеет место наибольшая частота гетерозиготных вариантов.

## Заключение

Проведенные исследования позволили выявить патогенетические особенности формирования и клинического течения патологии бронхолегочной системы у работающих в цветной металлургии



и установить клинико-биохимические критерии ранней диагностики для лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

К основным факторам, определяющим патоморфоз указанных нозологических форм следует отнести:

- 1) изменившиеся условия труда (снижение действующих концентраций химических веществ в воздухе рабочей зоны);
- 2) изменение состава промышленного аэрозоля;
- 3) различный характер воздействия производственных факторов (комбинированный, комплексный, сочетанный);
- 4) изменение токсикокинетики металлов в организме с учетом их физиологического антагонизма и синергизма;
- 5) низкую резистентность к внешним неблагоприятным факторам (производственным гаптенам и инфекции) вследствие генетических изменений у работающих;
- 6) влияние социальных факторов (вредных привычек и низкого уровня жизни).

В ходе ретроспективного анализа заболеваемости у работающих в металлургических цехах выявлено специфическое взаимовлияние профессиональной и непрофессиональной бронхолегочной патологии. Данный факт можно объяснить наиболее существенной и значимой ролью инфекционно-воспалительного фактора в патогенезе непрофессиональной бронхолегочной патологии.

Таким образом, детальный анализ особенностей клинического течения заболевания, патогенетических механизмов, генетических и биохимических изменений у обследуемых рабочих производства цветной металлургии позволяют выделить, наряду с категорией профессиональных, группу производственно обусловленных заболеваний.

Полученные результаты изучения клинико-биохимических особенностей развития и течения непрофессиональной и профессиональной бронхолегочной патологии, сформировавшейся под воздействием аэрозоля цветных металлов, могут служить критериями индивидуального риска развития заболевания, маркерами воспалительных и деструктивных процессов в легочной ткани и стать основой для разработки профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.

## Литература

1. *Алешина О.Е., Ожиганова В.Н., Иванова Л.А., Стасенкова Т.Ю.* Особенности заболеваний органов дыхания при производстве и обработке сплавов цветных металлов. Медицина труда и пром. экол. 1999; 5: 36–38.
2. *Артамонова В.Г.* Актуальные проблемы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний. Медицина труда и пром. экол. 1996; 5: 4–6.
3. *Артюнина Г.П., Рочева И.И., Лештаева Н.Р., Михалева В.С., Лазарева Н.В.* Заболевания респираторной системы у работающих в производстве никеля, кобальта, меди. Медицина труда и пром. экол. 1998; 11: 32–36.
4. *Палеев Н.Р.* (ред.). Болезни органов дыхания: Руководство по внутренним болезням. М.: Медицина; 2000.
5. *Васильева О.С.* Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика. Пульмонология 2005; 5: 61–68.
6. *Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др.* Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. Генетика 2001; 37 (1): 107–111.
7. *Казимов М.А., Роцин А.В.* Основные закономерности комбинированного действия металлов и их значение в гигиене. Гигиена труда и профзаболевания 1992; 1: 3–7.
8. *Кузьмина Л.П.* Биохимические и генетические показатели индивидуальной чувствительности организма к воздействию промышленных аэрозолей: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1998.
9. *Кузьмина Л.П.* Биохимические аспекты индивидуальной чувствительности к производственным и экологическим факторам. Врач 2001; 5: 14–17.
10. *Мельникова О.В.* Клинико-биохимическая характеристика хронического воспаления при профессиональном бронхите. Медицина труда и пром. экол. 2003; 2: 35–39.
11. *Ожиганова В.Н.* Разработка медико-профилактических мероприятий по предупреждению общих и профессиональных заболеваний (отчет по теме). М.; 2001.
12. *Bleecker E.R., Postma D.S., Meyers D.A.* Genetic susceptibility to asthma in a changing environment. Nature 1996; 383 (6597): 247–250.
13. *Busse W.W.* The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: S77–S79.
14. *Koppelman G.H., Los H., Postma D.S.* Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. Eur. Respir. J. 1999; 13 (1): 2–4.
15. *Pain M.C.F.* Causes of chronic airway disease. Chest 1999; 115: 4–5.
16. *Vermier P.* Differential diagnosis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Anticholinergic in obstructive airways disease. New York; 1993. 48–60.

Поступила 14.04.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК [616.233 + 616.24]-057-091