

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

КАЛМЫКОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

УДК 616.233-002-057+616.12-008.331]-092-097

**ИММУННОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БРОНХИТА
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.02 – внутренние болезни

диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель
науки и техники Украины,
доктор медицинских наук,
профессор
Костюк Инна Федоровна

Харьков - 2007

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1. Патогенетические особенности хронического бронхита в сочетании с артериальной гипертензией | 11 |
| 1.2. Состояние иммунной системы у больных профессиональным бронхитом и артериальной гипертензией | 20 |
| 1.3. Нарушения цитокинового профиля при профессиональном бронхите и артериальной гипертензии..... | 31 |
| РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 40 |
| 2.1. Объект исследования | 40 |
| 2.2. Методы исследования | 46 |
| РАЗДЕЛ 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 49 |
| 3.1. Клиническая характеристика обследованных больных | 49 |
| 3.2. Результаты изучения качества жизни обследованных лиц | 62 |
| 3.2.1. Общая характеристика качества жизни у обследованных лиц..... | 62 |
| 3.2.2. Влияние сочетанной патологии – профессионального бронхита с артериальной гипертензией - на качество жизни больных..... | 66 |
| 3.2.3. Изменения качества жизни обследованных больных в зависимости от выраженности профессионального бронхита | 68 |
| 3.2.4. Особенности качества жизни больных профессиональным бронхитом в зависимости от профессии..... | 69 |
| 3.3. Результаты изучения иммунного статуса | 73 |
| 3.3.1. Общая характеристика иммунного статуса у обследованных лиц | 73 |
| 3.3.2. Оценка иммунного статуса у больных профессиональным бронхитом без сочетанной патологии и при наличии сопутствующей артериальной гипертензии | 81 |
| 3.3.3. Изменение иммунного статуса у обследованных больных в зависимости от выраженности профессионального бронхита..... | 87 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.4. Особенности иммунного статуса у больных в зависимости от профессии..... | 91 |
| 3.4. Результаты изучения содержания цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц | 97 |
| 3.4.1. Общая характеристика цитокинового профиля у обследованных лиц..... | 97 |
| 3.4.2. Содержание цитокинов у больных профессиональным бронхитом, в том числе и с сопутствующей артериальной гипертензией | 105 |
| 3.4.3. Оценка показателей цитокинового профиля у обследованных больных в зависимости от выраженности заболевания | 109 |
| 3.4.4. Особенности изменений цитокинового профиля у больных профессиональным бронхитом в зависимости от профессии | 112 |
| 3.5. Анализ корреляционных связей между клиническими проявлениями заболевания и показателями иммунного воспаления..... | 116 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 128 |
| ВЫВОДЫ..... | 143 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 145 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ..... | 146 |

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------------|--|
| АГ | – артериальная гипертензия |
| АД | – артериальное давление |
| АФ | - активность фагоцитоза |
| ЗФ | - завершенность фагоцитоза |
| ИЛ-4 | – интерлейкин-4 |
| ИФН- γ | – интерферон- γ |
| Ко | - титр комплементарной активности |
| КЖ | - качество жизни |
| НСТ | - нитросиний тетразолий |
| ОФВ ₁ | – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду |
| ПБ | – профессиональный бронхит |
| РТМЛ | - реакция торможения миграции лейкоцитов |
| ТФН | - толерантность к физической нагрузке |
| ФИ | - фагоцитарный индекс |
| ФНО α | – фактор некроза опухоли |
| ФЧ | - фагоцитарное число |
| ХОБЛ | – хроническая обструктивная болезнь легких |
| ЦИК | - циркулирующие иммунные комплексы |
| CD3 | - Т-лимфоциты общие |
| CD4 | - Т-лимфоциты хелперы |
| CD8 | - Т-лимфоциты супрессоры |
| CD16 | - Естественные киллеры |
| CD22 | - В-лимфоциты |
| Th1 | - Т-лимфоциты хелперы 1 типа |
| Th2 | - Т-лимфоциты хелперы 2 типа |
| IgA | - иммуноглобулин А |
| IgM | - иммуноглобулин М |
| IgG | - иммуноглобулин G |
| IgE | - иммуноглобулин E |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Пылевые заболевания легких относятся к распространенной форме профессиональной патологии, занимают ведущее место в общей структуре профессиональной заболеваемости и приводят к значительным социально-экономическим потерям. В Украине распространенность пылевых заболеваний у рабочих разных отраслей промышленности колеблется от 9,0 до 26,0 %. За последние годы наблюдается рост заболеваемости в 10-15 раз [1].

Установлено, что современные затраты в системе здравоохранения и соцобеспечения при компенсации ущерба от респираторной патологии в 30-40 раз превышают затраты по ее предупреждению, а для работающих с профессиональными вредностями – в 50-80 раз [2, 3].

Профессиональный бронхит (ПБ) является наиболее частой формой в структуре пылевой патологии, составляя около 26,6 % от ежегодно регистрируемых профессиональных заболеваний [4].

Хронической профессиональной бронхолегочной патологии нередко сопутствует артериальная гипертензия (АГ), определяя особенности клинических проявлений и медикаментозную тактику заболеваний [5]. У больных ПБ артериальная гипертензия выявляется, по данным различных авторов, от 6,8 % до 76,3 %, составляя в среднем 34,3 % [6, 7, 8].

Распространенность АГ при ПБ, тяжесть течения сочетанной патологии, преобладание обструктивных вентиляционных нарушений способствуют прогрессированию заболеваний, инвалидизации и повышению смертности больных в молодом, трудоспособном возрасте [9, 10, 11].

Установлено, что ПБ и АГ сближают различные ассоциированные факторы, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. В качестве подтверждения патогенетической связи между ними приводят влияние на развитие АГ бронхообструкции, гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга

кровообращения [12, 13, 14, 15]. В условиях сочетания профессиональной бронхолегочной патологии и АГ запускается патогенетический «порочный круг», основными звеньями которого являются системная гипоксия, хроническое воспаление в бронхах, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, дисфункция и/или повреждение эндотелия сосудов, активация свободнорадикального окисления и специфической иммунореактивности [16, 17, 18].

По современным представлениям, в патогенезе профессионального бронхита и АГ, как и любого хронического прогрессирующего процесса, существенное место занимает иммунное воспаление [12, 19]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных иммуновоспалительным аспектам патогенеза ПБ и АГ, многие вопросы его до настоящего времени остаются не решенными. Дискутабельным является вопрос об особенностях иммунного воспаления как одного из патогенетических звеньев развития и прогрессирования ПБ с сопутствующей АГ.

В последние годы установлен новый механизм реализации иммунопатологического процесса при бронхите и при АГ, в котором большое внимание уделяется цитокинам, как регуляторам межклеточных взаимодействий и маркерам иммуновоспалительных нарушений [20, 21]. Наряду с изменениями в иммунном статусе установлен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [22]. Поэтому для оценки особенностей иммуновоспалительного процесса имеет большое значение не только исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, но и определение параметров цитокинового профиля.

В доступной нам литературе найдены лишь единичные сведения о состоянии иммунной системы и цитокинового профиля у больных с ПБ в сочетании с АГ [23, 24, 25].

Следовательно, актуальность темы обусловлена высоким распространением как ПБ, так и АГ, отсутствием четких представлений об иммуновоспалительном звене патогенеза при сочетанной патологии и его роли

в прогрессировании заболеваний, необходимостью усовершенствования методов диагностики и лечения, основанных на оценке характера иммуновоспалительного процесса. Это обосновывает целесообразность проведения данного научного исследования.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертация выполнена согласно тематики научных исследований в рамках научно-исследовательской работы «Роль нейрогуморальных факторов в развитии легочной гипертензии у больных с пылевой патологией легких» (№ госрегистрации 0104U002238), которая выполняется на кафедре внутренних и профессиональных болезней Харьковского государственного медицинского университета.

В рамках указанной темы диссертантом проведено обследование тематических больных, исследование уровней цитокинов фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ , интерлейкина-4, а также клеточного и гуморального иммунитета в сыворотке крови, проведен анализ полученных результатов исследования.

Цель исследования – усовершенствование диагностики профессионального бронхита в сочетании с артериальной гипертензией на основании изучения иммунного статуса и цитокиновой системы, а также определения роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании сочетанной патологии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения ПБ у рабочих пылевых профессий машиностроения без сочетанной патологии и при наличии сопутствующей АГ.

2. Оценить качество жизни у больных ПБ, в том числе в сочетании с АГ, и у рабочих различных профессиональных групп.

3. Определить состояние клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных ПБ в зависимости от тяжести заболевания и сопутствующей АГ.

4. Установить особенности иммуновоспалительного процесса у больных ПБ различных профессиональных групп.

5. Изучить взаимосвязи между показателями иммунного статуса и цитокинового профиля у обследованных больных.

6. Выявить особенности корреляционных связей между клиническими показателями прогрессирования патологического процесса и показателями иммунного воспаления у больных ПБ.

Объект исследования – профессиональный бронхит в сочетании с артериальной гипертензией.

Предмет исследования – показатели клеточного и гуморального иммунитета, концентрация фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкина-4 в сыворотке крови, параметры функции внешнего дыхания, качества жизни и толерантности к физической нагрузке.

Методы исследования: общеклинические, иммунологические, иммуноферментные, цитометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна полученных результатов

Установлены особенности клинического течения профессионального бронхита в сочетании с артериальной гипертензией в различных профессиональных группах, что позволило выделить наиболее информативные показатели прогрессирования профессионального бронхита в хроническую обструктивную болезнь легких.

Выявлены изменения иммунного статуса и цитокинового профиля как иммуновоспалительных маркеров патологического процесса у больных профессиональным бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией и их роль в прогрессировании ПБ.

Доказана взаимосвязь между клиническими показателями прогрессирования патологического процесса и показателями иммунного статуса, системой цитокинов у больных профессиональным бронхитом, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией.

Обоснована целесообразность изучения иммунного статуса и

цитокинового профиля у больных профессиональным бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией как прогностического маркера патологического процесса для оценки риска прогрессирования и предупреждения развития осложнений.

Практическая значимость полученных результатов

Показана целесообразность исследования показателей иммунного профиля и цитокинов для оценки тяжести течения профессионального бронхита на фоне артериальной гипертензии.

Обоснована необходимость определения у больных профессиональным бронхитом с артериальной гипертензией толерантности к физической нагрузке как одного из факторов прогрессирования профессионального бронхита и для оценки тяжести заболевания. Доказано, что изучение характера изменений качества жизни пациентов с профессиональным бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией можно использовать как дополнительный маркер контроля над течением заболевания.

Установлены наиболее информативные критерии состояния иммунного статуса и цитокинового профиля у больных профессиональным бронхитом с артериальной гипертензией, которые отражают иммуновоспалительные реакции в организме и могут служить прогностическими показателями течения заболевания. Данные, полученные при изучении иммунного статуса и цитокиновой системы у больных профессиональным бронхитом с артериальной гипертензией, могут быть основой для формирования групп риска и прогрессирования сочетанной патологии.

Профилактические мероприятия, направленные на борьбу с установленными факторами риска, открывают перспективы снижения заболеваемости по профессиональному бронхиту.

Личный вклад соискателя

Соискатель самостоятельно провел клиническое и инструментальное обследование тематических больных и лиц контрольной группы, разработал формализованную карту учета обследованных больных и заполнял первичную

медицинскую документацию. Автор принимал участие в проведении иммунологических, иммуноферментных методов исследования, самостоятельно опрашивал больных в отношении их качества жизни, проводил тест с физической нагрузкой, статистическую обработку и анализ полученных данных. Оформлял результаты исследования для публикаций, диссертационной работы и автореферата, выступал на конференциях. Соискателем сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации, апробированы и внедрены полученные результаты.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований докладывались на Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Від фундаментальних досліджень до медичної практики», научно-практических конференциях «Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб», присвяченій пам'яті академіка Л.Т. Малої, «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики», (2005), «Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії» (2006), «Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних і непрофесійних захворювань респіраторного тракту», «Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб» (2007).

Результаты работы внедрены в работу клиники НИИ гигиены труда и профзаболеваний ХГМУ МЗ Украины, терапевтических отделений медико-санитарной части Харьковского турбинного завода, Сумской городской клинической больницы №4, Днепропетровской центральной районной больницы, Днепропетровской клинической городской больницы №6, используются в учебном процессе и практической работе кафедры внутренних и профессиональных болезней ХГМУ МЗ Украины.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ (из них 4 – статьи в специализированных журналах, рекомендованных ВАК Украины, 6 – в материалах съездов, симпозиумов и конференций.).

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические особенности хронического бронхита в сочетании с артериальной гипертензией

Удельный вес респираторных заболеваний значительно вырос за последние годы во всех странах мира. По данным отечественных и зарубежных исследователей, от 17,0 до 63,0 % всех заболеваний органов дыхания вызваны профессиональными и экологическими факторами [3, 26]. В структуре профессиональных болезней ведущее место занимают пылевые заболевания бронхолегочной системы, составляя 58,1 % ежегодно регистрируемых случаев, и приводят к значительным социально-экономическим потерям [27]. Распространенность профессионального бронхита среди различных пылевых профессий машиностроения колеблется от 10,0 % до 33,0 % [4, 9, 15].

Артериальная гипертензия также является распространенным заболеванием, ею страдает около 24,3 % взрослого населения [28, 29]. Частота возникновения АГ при ПБ, по данным различных авторов, колеблется от 6,8 % до 76,3 % [6, 7, 8]. По мнению Н.Ф. Измерова и соавт. (2004), это связано с тем, что вредные факторы труда не только являются основой формирования профессиональной патологии, но и способны активировать патофизиологические механизмы развития и прогрессирования общих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [9]. Так, клинически ПБ в сочетании с АГ характеризуется более высокими темпами прогрессирования, тяжестью течения, преобладанием форм с обструктивными вентиляционными нарушениями и более выраженной бронхиальной обструкцией, ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений [6, 9, 10, 25]. Наличие сочетанной патологии влияет на течение заболеваний, определяет особенности терапевтической тактики, ухудшает прогноз, приводя к ранней инвалидизации и повышению смертности больных в трудоспособном возрасте [18, 23].

Современные затраты в системе здравоохранения и социального обеспечения при компенсации ущерба, нанесенного сочетанной патологией здоровью населения, значительно превышают затраты по их предупреждению [3, 30]. Поэтому изучение механизма прогрессирования заболеваний, позволяющее проводить раннюю диагностику и эффективную профилактику сочетанной патологии, является одной из первоочередных задач современной медицины [2, 31].

В настоящее время имеет место нозологическая неоднородность термина «профессиональный бронхит». Он включает в себя хронический бронхит без бронхиальной обструкции и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [6, 32]. С учетом тесной функциональной взаимосвязи между системами кровообращения и дыхания проблему хронической, в том числе пылевой, обструктивной болезни легких рассматривают не как чисто пульмонологическую, а как кардиопульмонологическую [33, 34]. Установлено, что ХОБЛ и АГ объединяют различные факторы, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. К экзогенным факторам относятся такие факторы, как курение, низкая физическая активность, гипертензивный эффект некоторых медикаментов при лечении ХОБЛ (глюкокортикоиды, β 2-агонисты) и др [24, 35, 36]. К внутренним факторам относят гипоксию, вторичный эритроцитоз, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, вторичный гиперальдостеронизм, легочную гипертензию и др. [6, 17, 25, 37]. Наличие указанных общих для обоих заболеваний факторов подтверждает связь между АГ и ХОБЛ.

Существуют две противоположные точки зрения на взаимосвязь АГ и хронической обструктивной болезни легких: одни авторы считают, что у больных ХОБЛ развивается АГ вторично и рассматривается как симптоматическая, другие же – что она развивается на фоне ХОБЛ как самостоятельное заболевание [6, 35, 38, 39].

Еще в 1974 году Н.М. Мухарлямов отмечал, что у 20,0-25,0 % больных хроническим бронхитом через несколько лет течения заболевания развивается

системная артериальная гипертензия и впервые ввел термин «пульмоногенная гипертензия» [40]. Диагностическими критериями «пульмоногенной гипертензии» считают развитие АГ через 4-7 лет после возникновения легочной патологии, связь подъемов артериального давления с обострениями хронического легочного процесса и снижением вентиляции легких [7, 38, 41]. В этих случаях нормализация системного АД происходит при купировании бронхообструктивного синдрома на фоне бронходилатирующей, антибактериальной, противовоспалительной терапии [42, 43, 44].

Согласно второй точке зрения, АГ предшествует легочной патологии, характеризуется продолжительным (более 10-15 лет) анамнезом и не имеет связи с обострениями процесса [7, 18, 35, 39].

Развитие и прогрессирование ПБ зависит от характера пыли, ее концентрации в воздухе рабочей зоны и стажа работы [9, 26, 32]. Профессиональный бронхит возникает чаще всего под влиянием умеренно агрессивной пыли, например, угольной, растительной, электросварочного аэрозоля [10, 26, 30]. Возможно развитие ПБ под влиянием фиброгенной пыли, содержащей диоксид кремния [45, 46]. Наиболее часто ПБ развивается в таких профессиональных группах, как шахтеры, литейщики, шлифовщики и полировщики металлических изделий, электросварщики [4, 37, 47, 48].

Особенностью течения современного ПБ является постепенное его развитие после продолжительного контакта с пылью [12, 27]. Так, среди рабочих угольных шахт ПБ установлен при среднем «пылевом» стаже $12,5 \pm 1,04$ лет, среди рабочих литейных цехов машиностроения – $10,3 \pm 0,87$ лет [30, 31, 47]. Современные производственные условия труда связаны с влиянием промышленных аэрозолей сложного состава, включающих токсические вещества и аллергены [37, 47, 48]. Кроме промышленной пыли, на организм работающих оказывают влияние раздражающие газы, высокая и низкая температура воздуха производственной среды, повышенная влажность, шум и вибрация, тяжелый физический труд [37, 49, 50]. Перечисленные факторы способствуют более раннему развитию заболевания [9, 12, 26].

Курение играет существенную роль в развитии бронхолегочной патологии [48, 36]. У лиц, куривших до начала контакта с производственной пылью, первые признаки ПБ появляются на несколько лет раньше, чем у некурящих, а заболевание отличается более тяжелым течением [51, 52].

В возникновении ПБ имеют значение генетическая предрасположенность, врожденные анатомические дефекты бронхиального дерева, перенесенные острые респираторные заболевания [47, 49, 53, 54].

Пыль вызывает ответную реакцию со стороны слизистой оболочки бронхов с увеличением секреции слизи, повышением ее вязкости, развитием воспаления [31, 47, 55]. Происходит активация кониофагов – клеток, поглотивших пылевые частицы [9, 56]. Цитокины, выделяемые кониофагами, а также вещества, поступающие в межклеточное пространство при их разрушении, стимулируют тканевые нейтрофилы, фибробласты, лимфоциты [20, 48, 57]. Увеличивается проницаемость стенок капилляров, усиливается отек слизистой бронхов и более активно вовлекаются в воспалительный процесс циркулирующие лейкоциты [55, 58].

Активация нейтрофильных гранулоцитов приводит к образованию этими клетками активных форм кислорода [26, 33, 50, 59]. Химический состав, молекулярное строение и поверхностные свойства пылевых частиц определяют характер активных форм кислорода [31, 49, 56]. Так, угольная пыль способствует генерированию преимущественно супероксидного анион-радикала O_2^- , кварцевая – пероксида водорода H_2O_2 , асбестовая – гидроксильного радикала OH^\cdot [60, 61, 69]. Первый тип определяет фиброгенный эффект пыли. Высокая «каталазная» активность пылевых частиц уменьшает концентрацию биологически активных форм кислорода. При этом отмечается менее выраженное цитотоксическое и фиброгенное действие пыли. Такой тип пыли нарушает баланс протеаз и антипротеаз, приводит к повреждению эластического каркаса легких и развитию эмфиземы [70, 71].

Вследствие воздействия пылевых частиц и активных форм кислорода отмечается нарушение мукоцилиарного транспорта, местного иммунитета,

сурфактантной системы [18, 55, 72]. Происходит нарушение эвакуации пылевых частиц и секреторной функции бронхов на фоне структурных изменений реснитчатого эпителия [73, 74, 75]. Развивается диффузное двухстороннее поражение бронхиального дерева, характеризующееся дистрофическими и склеротическими процессами [10, 12]. Склероз гладких мышц бронхов приводит к уменьшению калибра не только бронхов, но и бронхиальных кровеносных сосудов [31, 32, 47]. Наблюдается десквамация мукоцилиарного слоя и замещение его клетками плоского эпителия, метаплазия и кератинизация, сосочковые разрастания [30, 47]. Гипертрофия дистальных отделов бронхиальных желез сменяется их атрофией и склерозом [31, 39]. Параллельно изменяются реологические свойства бронхиального секрета: он становится вязким и трудно выделяется при кашле, что приводит к obturации мелких бронхов слизистыми пробками [32]. Вследствие рефлекторной реакции бронхиальной мускулатуры на пылевые частицы или сенсibilизации к аллергенам, содержащимся в промышленном аэрозоле (хром, марганец, никель и др.) развивается бронхоспазм [76, 77]. Этому процессу способствует присоединившаяся вторичная инфекция [26, 41, 62].

Таким образом, нарушение функциональной активности реснитчатого эпителия, гиперсекреция слизи, изменение ее реологических свойств, отек слизистой оболочки бронхов, ремоделирование бронхиального дерева, бронхоспазм являются основными патофизиологическими механизмами бронхиальной обструкции [48, 49, 59]. Бронхиальная обструкция вызывает В эксперименте было установлено, что в развитии ПБ участвует супероксидный анион-радикал [37, 56]. Пыль, действие которой связано с выработкой пероксида водорода, вызывает интерстициальные формы превмокониоза [45, 62, 63]. Активные формы кислорода способствуют гибели кониофагов, активации перекисного окисления липидов клеточных мембран, фиброзу стенки бронхов [56, 64, 65]. Следует отметить, что сами пылевые частицы обладают способностью генерировать активные формы кислорода [66, 67]. Выделены «пероксидазный» и «каталазный» типы каталитической активности

пыли [68, различной степени выраженности вентиляционные нарушения и возникает при продолжающемся более 5 лет течения ПБ. Так, у электросварщиков бронхообструктивный синдром выявлялся в среднем спустя $6,3 \pm 0,23$ лет от начала заболевания [78]. Аналогичные данные получены в профессиональных группах литейщиков ($7,2 \pm 0,31$ лет), а также среди подземных горнорабочих угольных шахт ($6,7 \pm 0,28$ лет) [37, 79]. О частоте и выраженности бронхиальной обструкции судили по клиническим признакам (одышка, снижение толерантности к физической нагрузке), а также по данным спирографии. Определялось снижение ОФВ₁ ниже 80 % и индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ - ниже 70,0 % от должных величин [10, 37, 62].

По мере прогрессирования ПБ развивается легочная недостаточность, сопровождающаяся гипоксией [80, 81, 82]. Гипоксия проявляется не только снижением парциального давления кислорода в крови (гипоксемией), но и в межтканевой жидкости и клетках [24, 50].

Продолжительная гипоксия при ПБ является одним из наиболее мощных факторов вазоконстрикции, прежде всего сосудов малого круга кровообращения [55]. Увеличение легочного сосудистого сопротивления приводит к развитию легочной гипертензии и последующему ремоделированию сосудов легких с утолщением средней и адвентициальной сосудистых оболочек, гипертрофией миокарда [83, 84, 85].

Установлена роль гипоксии в регуляции не только сосудистого, но и бронхиального тонуса. Так, гипоксемия в системе легочной артерии у крыс приводила к диффузной бронхоконстрикции, причем на фоне введения блокаторов серотонина этот эффект был выражен в значительно меньшей степени [86]. С гипоксией также связывают активацию ряда гуморальных факторов (метаболиты арахидоновой кислоты, пептидолейкотриены, высвобождаемые из форменных элементов крови), которые вызывают бронхоконстрикцию [87, 88, 89]. Нейрогуморальные механизмы, связанные с рецепторами легочного сосудистого ложа также участвуют в бронхоконстрикторных и сосудистых реакциях [88, 90, 91].

Эти процессы имеют существенное значение в развитии иммунного воспаления и его хронизации [87, 92, 93]. Энергодефицитное состояние иммуноцитов, вызванное гипоксией, способствует снижению их функциональной активности, иммунологической недостаточности и большей подверженности инфекционным осложнениям [94, 95, 96].

В условиях иммунного дефицита на фоне гипоксии еще больше прогрессируют процессы активации перекисного окисления липидов с повреждением клеточных мембран [18, 38]. Нарастают метаболические изменения в органах и тканях [90, 91, 97]. Большое значение имеют нарушения кислотно-основного состояния внутренней среды и развитие метаболического ацидоза [60, 77, 98].

Анализируя патогенез артериальной гипертензии, следует выделить целый ряд патофизиологических (нейрогуморальных, структурно-функциональных и др.) нарушений, которые являются однотипными и для бронхолегочной патологии. Сердце и сосудистая система определяют гемодинамику посредством таких параметров, как сократимость, жесткость, баро-, хеморецепция и др. [99, 99, 101].

При АГ в патологическом процессе участвуют центральная нервная система (подкорковые образования и вазоактивные центры ствола мозга), вегетативная нервная система (центральные и периферические отделы), периферическая нервная система [72, 98, 102]. По мере прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность [42, 55, 103, 104].

Установлена роль почек и эндокринной системы как ключевого регулятора водно-солевого и других видов обмена, а также источника образования вазоактивных субстанций [43, 105, 106]. Нейрогуморальные нарушения усугубляются тем, что повышение активности симпатoadреналовой системы способствует изменению центрального адренергического влияния адренокортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона [99, 107].

Особенности генотипа и его изменения (мутации, полиморфизм) обуславливают развитие АГ или резистентность к заболеванию [44, 108, 109].

В механизме регуляции указанных систем, формировании и прогрессировании АГ также принимают определенное участие система крови (форменные элементы, факторы гемостаза и фибринолиза), иммунная система (цитокины), метаболические факторы (метаболизм глюкозы, липидов, система протеолиза, перекисное окисление липидов и другие) [73, 110].

В последние годы особое значение в патогенезе АГ отводится эндотелиальной дисфункции и дисбалансу образования в эндотелии различных вазоактивных субстанций (эндотелина-1, оксида азота и др.) [111, 112, 113].

Установлено, что важным патогенетическим фактором в развитии АГ, наряду с нейрогуморальными сдвигами, является гипоксия [37, 63, 114, 115]. Ей способствуют гемодинамические расстройства, а также нарушения легочной вентиляции [33, 72, 114]. Последние проявляются вентиляционной недостаточностью обструктивно-рестриктивного типа, изменением структуры статичных объемов, нарушением эластических и диффузионных свойств легких [108]. Частота изменения функции внешнего дыхания у больных АГ колеблется от 56,0 до 69,8 % [60, 61, 109]. Механизм вентиляционных нарушений при АГ остается до конца не выясненным. Ряд авторов считает, что основной причиной изменений легочной вентиляции при АГ является нарушения центральной нервной регуляции дыхания [60, 61]. Имеются сведения о роли симпатикотонии, эндотелиальной дисфункции и иммуновоспалительных реакций в нарушении бронхиальной проходимости при АГ [111, 115]. Гипоксия и микроциркуляторные расстройства способствуют развитию фиброза бронхиальной стенки, ее утолщению, нарушению эластических свойств легких и вентиляционным изменениям [15, 16]. Доказано, что частота и выраженность снижения спирографических показателей прямо зависят от тяжести АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений [60].

Вследствие снижения парциального давления кислорода в крови и тканях происходит стимуляция хеморецепторов артериальных и венозных сосудов

[113, 116, 117]. Это вызывает усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны и в результате усиливается эфферентная симпатическая вазоконстрикторная активность на периферии [114, 118, 119].

Гипоксия оказывает влияние на эндокринную функцию почек с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [77, 99, 120]. Активация последней наблюдается уже на ранних этапах развития АГ [55, 121, 122].

Предполагается, что гипоксия может привести к повышению артериального давления путем угнетения эндотелий-зависимых вазодилатирующих механизмов [115, 119, 123]. В результате имеет место повышенная продукция вазоконстрикторов эндотелина-1, тромбоксана на фоне снижения секреции оксида азота [76, 124, 125]. Происходит поражение надсегментарных, в частности гипоталамических, вегетативных ганглиев, развиваются вторичные вегетативные нарушения [114, 118, 126].

При сочетанной патологии – АГ и бронхолегочной в результате колебания внутригрудного давления во время приступов выраженной одышки и удушья («астмы физического усилия») отмечается повышение АД [80, 81, 127]. В таких случаях наблюдается активация симпатической нервной системы и вазоконстрикция [128, 129, 130]. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез таких гормонов, как простагландины, предсердный натрийуретический пептид [101, 131, 132]. При этом развивается гипокинетический тип кровообращения и фазовый синдром высокого диастолического артериального давления [72, 98].

Тот факт, что купирование бронхоспазма приводит к снижению АД, подтверждает связь между функцией внешнего дыхания и артериальным давлением [35, 133, 134, 135].

При хронической бронхолегочной патологии на фоне АГ определяли снижение показателей внешнего дыхания [60, 61]. Установлена корреляция между скоростью кровотока и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ), мощностью выдоха, оксигенацией артериальной крови [99, 133]. Изменение основных

показателей внешнего дыхания (снижение ЖЕЛ, повышение остаточного объема) у больных с бронхолегочной патологией и АГ были выражены в большей степени, чем у больных без гипертонии [55, 60].

Установлены особенности суточного профиля АД у больных ХОБЛ на фоне АГ [42]. У больных с АГ на фоне бронхолегочной патологии преобладал тип «non dipper» (55,3 % случаев) и «night picker» (у 17,7 %). Тип «dipper» встречался у 27,0 % больных. В то же время у пациентов с АГ преобладал тип «dipper» (67,3 %), у 32,7 % зарегистрирован тип «non dipper», тогда как «night picker» не было выявлено ни в одном случае. Эти данные свидетельствуют о более выраженном нарушении суточного ритма АД у больных с сочетанной патологией, чем у пациентов с изолированной АГ.

Сочетанная патология накладывает определенные ограничения как на выбор антигипертензивных средств, так и на тактику лечения бронхообструктивного синдрома [136]. Это обусловлено тем, что, одной стороны, некоторые гипотензивные препараты (β -адреноблокаторы) ухудшают бронхиальную проходимость, с другой – бронхолитики и кортикостероиды могут вызвать повышение АД [7, 18, 137, 138].

Приведенные данные свидетельствуют о наличии общих взаимосвязанных механизмов развития и прогрессирования хронического бронхита и артериальной гипертензии. Изучение сочетанной патологии позволит выделить основные патогенетические маркеры заболеваний и оценить возможность их использования для усовершенствования диагностики и лечения.

1.2. Состояние иммунной системы у больных профессиональным бронхитом и артериальной гипертензией

Система иммунитета играет важную роль в поддержании гомеостаза организма и защите от различных патогенных факторов, в частности, пыли [139].

Действие пыли и других этиологических факторов ПБ обуславливает развитие в бронхолегочной системе ответной неспецифической воспалительной реакции [9, 12]. В развитии иммунного процесса при ПБ имеют значение химический состав и дисперсность пыли [12, 32]. Они определяют ее иммуногенность (способность вызывать ответную реакцию иммунной системы), аллергенность (свойство обуславливать сенсibilизацию при повторном контакте) и цитотоксичность (прямое повреждающее действие на клетки) [140, 141].

При воздействии пыли на эпителий бронхов, в особенности при его повреждении, выделяется ряд биологически активных веществ, способствующих привлечению лейкоцитов, главным образом макрофагов и нейтрофилов [37, 47]. В зависимости от размеров пылевой частицы происходит ее фагоцитоз или же скопление вокруг нее лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов [67, 79]. Оба механизма направлены на отграничение чужеродного агента от окружающих тканей и выведение его из бронхолегочной системы посредством лимфатических путей и мукоцилиарного аппарата [66, 142]. Интенсивная и продолжительная пылевая нагрузка приводит к развитию локального воспаления [143, 144].

При контакте пылевой частицы с мембраной фагоцита происходит его активация, сопровождающаяся повышением потребления кислорода клеткой, так называемый дыхательный взрыв [66, 58]. Отдельные виды пыли обладают различным действием. Например, частицы диоксида кремния вызывают существенную активацию макрофагов с увеличением потребления кислорода в 4 раза, частицы некоторых металлов, в частности титана, - в 1,5 раза [67]. Однако, независимо от характера пыли, активация кислорода макрофагами и нейтрофилами направлена на выработку химически активных свободных радикалов [79, 140]. То есть стереотипной реакцией фагоцитов на чужеродный агент является выделение свободных кислородных радикалов и лизосомальных ферментов [145]. Если пыль к этим влияниям нечувствительна, то цитотоксические вещества, продуцируемые лейкоцитами, вызывают

патологические изменения [25, 37]. Происходит гибель кониофагов и нейтрофилов, химически активные соединения поступают в межклеточное пространство и приводят к повреждению окружающих тканей, вовлечению лейкоцитов в воспалительный процесс [56, 58]. Под действием внутриклеточных ферментов (нейтрофильной эластазы, катепсинов и др.) в бронхолегочной системе нарушается баланс протеаз и антипротеаз, что способствует снижению эластических свойств стенок бронхов, развитию эмфиземы и бронхиальной обструкции [146]. Свободные радикалы вызывают окислительную модификацию гликопротеинов и изменение их антигенных свойств [58, 65]. Это лежит в основе развития аутоиммунного компонента патологического процесса [79, 96]. Вступая в химическую реакцию с ДНК, радикальные продукты изменяют ее структуру, обуславливая мутагенный эффект [144]. Мутировавшие клетки становятся мишенью для естественных киллеров [58, 145]. Особенностью естественных киллеров является способность разрушать клетки-мишени без предварительной сенсibilизации, участия антител и присутствия комплемента [140].

При попадании пылевых частиц в организм человека в воспалительный процесс вовлекается система комплемента [147, 148]. Белки активированной системы комплемента видоизменяют поверхность антигена для повышения эффективности фагоцитоза (опсонизация), стимулируют воспалительные реакции [83, 84, 149]. Фагоцит, поглотивший пылевую частицу, представляет ее антигенную структуру на поверхности своей мембраны [58]. Только при таких условиях антиген будет распознан Т-лимфоцитами в реакциях специфического иммунитета [140, 145].

Несколько иной механизм действия растворимых паров и газов, например, сварочного аэрозоля [56, 74]. Токсические вещества проникают в клетки путем диффузии и подвергаются биотрансформации [67]. При этом происходит образование не только легко растворимых нетоксичных продуктов, но и патогенных метаболитов, в том числе активных форм кислорода [139]. Установлено, что некоторые компоненты сварочного аэрозоля (катионы хрома,

никеля, бериллия и др.) и газов, выделяющиеся в процессе литья металлов (формальдегид, фталевый ангидрид и пр.), способны непосредственно взаимодействовать с протеинами, изменяя их антигенные свойства [150]. Другие соединения приобретают такое свойство после воздействия монооксигеназ нейтрофилов [66]. В результате повышается риск развития аутоиммунных реакций [140].

При действии пыли в первичном иммунном ответе важную роль играет неспецифическое звено иммунитета, включающее фагоциты (нейтрофилы, макрофаги), естественные киллеры, систему комплемента [148]. Об этом свидетельствуют данные клинко-иммунологического обследования рабочих пылевых профессий горнорудной, металлургической, машиностроительной и других отраслей промышленности [151]. Иммунодефицитное состояние обнаруживалось у рабочих еще до появления клинических признаков бронхолегочной патологии [113, 152, 153]. После прекращения контакта с пылью показатели иммунного статуса не восстанавливались до нормальных значений.

Изменения в неспецифическом иммунитете связаны с хронизацией воспалительного процесса [154]. У больных ПБ выявлено угнетение неспецифического звена иммунитета - снижение количества фагоцитов, естественных киллеров и их функциональной активности [74, 151]. Установлено, что нарушение фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов является одной из основных причин хронического течения ПБ [74, 155]. Явления иммунодепрессии неспецифического иммунитета нарастают по мере увеличения продолжительности ПБ, а также среди высокостажированных рабочих (более 15 лет в контакте с производственной пылью) [156]. При ПБ вне обострения отмечалось подавление функциональной активности системы комплемента и антиинфекционной резистентности организма с учащением рецидивов заболевания [33, 54, 157].

Изучено влияние курения на состояние неспецифического звена иммунной системы. Табачный дым является экзогенным источником

оксидантов и стимулирует окислительную активность нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Происходит скопление нейтрофильных гранулоцитов в дистальных отделах бронхолегочной системы и повышение их функциональной активности [158, 159]. В норме выделяемые нейтрофилами протеазы и активные формы кислорода направлены на защиту организма от чужеродных веществ [148]. Однако чрезмерное их образование создает условия для повреждающего влияния нейтрофилов на слизистую бронхов [160, 161].

При недостаточной эффективности неспецифических факторов иммунной защиты происходит активация антигенспецифических компонентов иммунитета [148]. Специфический иммунный ответ реализуется лимфоцитами: клеточный обеспечивается популяцией Т-лимфоцитов, гуморальный – В-лимфоцитами и продуцируемыми ими иммуноглобулинами [140, 141]. Лимфоциты распознают антигенную структуру пылевой частицы, представленную фагоцитарной клеткой [159]. После этого включаются механизмы клеточной или гуморальной иммунной реактивности по отношению к антигену [140, 148].

Разнообразные функции Т-лимфоцитов в иммунном ответе обеспечиваются отдельными их субпопуляциями. По поверхностным гликопротеинам выделяют Т-хелперы CD4 и Т-супрессоры CD8. От их соотношения зависит сила иммунного ответа [140].

Т-хелперы путем непосредственного контакта с Т- и В-лимфоцитами, а также посредством продуцируемых ими цитокинов, регулируют иммунный ответ [159]. В зависимости от спектра синтезируемых цитокинов выделяют типы

Т-хелперов: недифференцированные (Th0), Т-хелперы 1 типа (Th1), Т-хелперы 2 типа (Th2), Т-хелперы 3 типа (Th3) [145].

Недифференцированные Т-хелперы являются предшественниками остальных типов. Установлено, что направленность дифференциации Th0 в тот или иной тип Т-хелперов определяется особенностями антигенной структуры пылевой частицы и другими факторами [162, 163]. В опытах *in vitro* с

культурой клеток Th0 показано, что диоксид кремния вызывает пролиферацию преимущественно Т-хелперов 1 типа (Th1) [164]. Влияние сульфата бериллия, дихромата никеля, волокон хризотилового асбеста приводило к превалированию Т-хелперов 2 типа (Th2) [65].

В случае, если Th0 дифференцируются в Th1, то формируется клеточный иммунный ответ с активацией макрофагов, естественных киллеров, Т-киллеров [58]. Дифференцировка Th0 в Th2 сопровождается активацией реакций гуморального иммунитета [140].

От соотношения типов Т-хелперов зависит направленность иммунного ответа и клинические признаки заболевания. Так, например, функция Th1 преобладает при медленно прогрессирующем течении пневмокониозов с развитием узелкового пневмофиброза [71]. Повышенная активность Th2 установлена при профессиональной бронхиальной астме, фиброзирующем альвеолите, различных аллергозах, характеризующихся преобладанием гиперчувствительности немедленного типа [96].

До недавнего времени считалось, что субпопуляция Т-лимфоцитов CD8 обладает супрессорной активностью, подавляя иммунные реакции [145]. Однако данные последних лет свидетельствуют, что некоторые фракции Т-лимфоцитов ($CD8^+CD28^+$) обладают цитотоксической активностью, т.е. являются

Т-киллерами [140]. При воздействии пылевого фактора на культуру Т-киллеров установлена их высокая цитотоксичность в отношении кониофагов. Это является одним из механизмов разрушения кониофагов в процессе иммунного воспаления. Авторы считают, что активация цитотоксичности Т-киллеров развивается под влиянием изменения антигенной структуры клеток [165].

Для оценки иммунного ответа имеет значение отношение CD4 и CD8, позволяющее определить характер дисбаланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов. У больных пневмокониозами установлено снижение индекса CD4/CD8 [156]. Среди рабочих угольной промышленности с ПБ определено снижение концентрации Т-лимфоцитов и индекса CD4/CD8 за счет

относительного повышения содержания Т-супрессоров [79]. Среди электросварщиков судостроительной промышленности, больных ПБ, индекс CD4/CD8 повышался и нарастала концентрация Т-хелперов, что свидетельствовало об активации иммунной системы [155]. При обследовании котельщиков, заливщиков, литейщиков с ПБ индекс CD4/CD8 существенно не менялся, так как повышение содержания Т-хелперов в сыворотке крови происходило на фоне снижения общего уровня Т-лимфоцитов [156]. Очевидно, приведенные профессиональные особенности изменений в клеточном звене иммунитета обусловлены различным характером пылевого фактора. Это подтверждается рядом экспериментальных исследований, в которых получены аналогичные варианты иммунных реакций в ответ на продолжительное воздействие пыли разного химического состава [166, 167, 168].

Основными гуморальными показателями иммунной защиты являются иммуноглобулины (антитела) [169]. В настоящее время известно пять основных классов иммуноглобулинов человека: IgA, IgM, IgG, IgE, IgD. В норме на слизистых оболочках и в крови присутствует некоторое количество так называемых естественных антител [145]. При поступлении пылевых частиц иммуноглобулины связываются с ними, уменьшая контакт с тканями, активируют систему комплемента и фагоцитоз, повышая эффективность неспецифического иммунитета [140].

Активация гуморального звена иммунной системы происходит в результате контакта пылевых частиц с В-лимфоцитами [74]. Это сопровождается активацией Т-лимфоцитов. Различают Т-зависимый и Т-независимый пути образования иммуноглобулинов [159].

Вначале активируются В-лимфоциты, вырабатывающие только IgM. Именно IgM формирует пул естественных антител [141]. Повышение IgM у больных ПБ на фоне снижения всех показателей клеточного иммунитета связывают с Т-независимой продукцией IgM [74, 170].

Имуноглобулин G регулирует иммунный ответ, влияя на активность всех звеньев иммунитета, а также опосредует аутоиммунные реакции [140]. Он

составляет до 80% всех сывороточных иммуноглобулинов, имеет самый продолжительный период полураспада, обладает наиболее высокой антигенной специфичностью и способен проникать в околососудистое пространство [145]. У больных ПБ на фоне неспецифического и клеточного иммунодефицита определяется компенсаторное повышение IgG [139, 150]. Прогностически неблагоприятным признаком при бронхолегочной патологии является снижение концентрации IgG [140, 155, 170].

Иммуноглобулины класса А включают в себя два вида антител: сывороточные и секреторные [145]. Сывороточный IgA участвует в активации комплемента, может образовывать иммунные комплексы с антигенами. Секреторный IgA синтезируется в основном лимфоцитами слизистых оболочек в ответ на воздействие антигена, имеет большую устойчивость к протеолитическим ферментам. Связываясь с антигеном, IgA препятствует его проникновению во внутреннюю среду организма, предупреждая тем самым развитие хронического воспалительного процесса [96, 163]. У больных ПБ определяется снижение как сывороточного, так и секреторного уровней IgA. [74, 79, 171]. Установлена связь уровня IgA с частотой рецидивов ПБ, продолжительностью заболевания, выраженностью респираторной симптоматики [166, 172].

Установлена важная роль IgE в защитной реакции организма при заболеваниях респираторного тракта. Продукция его повышается при гиперчувствительной реакции немедленного типа. У больных профессиональной бронхиальной астмой уровень IgE повышается в десятки раз [173]. У пациентов с ПБ гиперпродукция IgE носит фазовый характер [74, 150].

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, изменения со стороны иммунной системы также имеют существенное значение [174, 175]. Установлено, что при АГ изменения происходят как в неспецифическом, так и в специфическом компонентах иммунной системы [168].

Согласно современным представлениям, в развитии иммунного

воспаления при АГ важную роль играет сосудистый эндотелий [87]. Известно, что повышение кровяного давления приводит к деформации эндотелиоцитов, вследствие чего изменяется их функциональное состояние [176]. При АГ дисфункция эндотелия нарастает и проявляется нарушениями регуляции сосудистого тонуса, а также взаимосвязи между стенкой сосудов и иммунокомпетентными клетками [58].

Повышается восприимчивость эндотелия к факторам адгезии лейкоцитов [145, 169]. Это обуславливает фиксацию нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов на сосудистой стенке, выраженность которой зависит от уровня систолического и диастолического АД [87, 177]. Важную роль в этом механизме играет взаимодействие между поверхностным клеточным белком CD40 и его лигандом CD40L [145]. Эти соединения рассматриваются как стимуляторы для клеток воспаления, включающихся в патологический процесс как на поверхности эндотелия, так и в интима артерий [178].

Некоторые факторы риска АГ могут оказывать влияние на процесс прикрепления лейкоцитов к сосудистой стенке. Так, у крыс с АГ вследствие повышенного потребления поваренной соли, а также при гиперлиппротеинемии выявлено повышение адгезионной способности моноцитов и нейтрофилов [133, 179, 180].

Взаимодействие иммуноцитов с эндотелием является необходимым условием для реализации их защитной функции [58]. Однако известно, что лейкоциты на сосудистой стенке могут также способствовать повреждению эндотелиального слоя и нарушению функции мелких сосудов [45, 54, 181]. Происходит повышение проницаемости эндотелиального барьера под влиянием свободных радикалов и протеаз, выделяемых лейкоцитами.

Эндотелиальные клетки участвуют в активации моноцитов периферической крови [148, 182]. У гипертензивных крыс количество активированных моноцитов и нейтрофилов, а также их адгезионная способность были существенно повышены [167]. Лейкоциты через базальную мембрану проникают в межтканевое пространство, где происходит их

субэндотелиальное накопление [118]. В результате миграции лимфоцитов и моноцитов через эндотелиальный барьер развиваются воспалительные изменения в толще миокарда и стенках сосудов. Это ускоряет процессы фиброза, ремоделирование сердца и сосудов, способствует прогрессированию АГ. При обследовании лиц, больных АГ, была отмечена связь между повышением адгезионной способности нейтрофилов и толщиной комплекса интима-медия сонных артерий [177]. В опытах на гипертензивных крысах угнетение функции моноцитов понижало АД и снижало выраженность гипертрофии левого желудочка [183].

Со стороны клеточного звена иммунного ответа при АГ отмечают активацию Т-лимфоцитов [184]. Основную роль в активации Т-лимфоцитов играют моноциты и макрофаги, а также эндотелий. Эндотелиальные клетки, например, могут активировать Т-лимфоциты, и в свою очередь Т-клетки могут влиять на основные функции эндотелиоцитов [178]. Нарушение функции эндотелия проявлялось снижением концентрации оксида азота [185, 186]. Происходит миграция Т-лимфоцитов в интиму сосудов с последующим цитотоксическим действием на эндотелий [187, 188]. В эксперименте при введении гипертензивным животным (кролям) анти-Т-лимфоцитарных антител происходила нормализация АД [178].

В противоположность вышеприведенным данным имеются сведения о развитии при АГ иммунодефицитного состояния [184]. Было установлено снижение содержания лимфоцитов, наряду с общим угнетением иммунной реактивности у крыс с АГ [52]. По мнению авторов, иммунные сдвиги при АГ связаны с нарушением транспорта кальция и калия через клеточную мембрану лейкоцитов.

На функциональную активность Т-лимфоцитов оказывает влияние вазопрессорное вещество ангиотензин II [185, 188]. Повышение ангиотензина II в опытах на гипертензивных мышях сопровождалось выраженной активацией Т-хелперов, определялось превалирование фракции Th1 над Th2 [95, 185]. Предполагают, что ангиотензин II регулирует переключение иммунного ответа

на Th1-тип (клеточный иммунитет) [185, 186]. Влияние ангиотензина II на пролиферацию Т-клеток опосредовано специальными рецепторами на иммунocyтах [188]. В реализации указанных эффектов ангиотензина II оказывает влияние оксигеназа эндотелиоцитов и лейкоцитов [189].

При АГ определяют активацию гуморального звена иммунитета [180, 190]. Были установлены повышение уровня IgG и положительная корреляция между уровнем АД и IgG [184, 189]. Повышение IgG сопровождалось высоким уровнем аутоантител в сыворотке крови [52].

Гиперпродукция IgE, установленная при АГ, связана с хронизацией воспалительного процесса [140, 145]. С повышенной концентрацией IgE связывают повреждение эндотелия и нарушение агрегации тромбоцитов [176]. Повреждение эндотелия кровеносных сосудов вызывается различными причинами, в том числе фиксацией иммунных комплексов на мембране эндотелиоцитов [177].

В иммуногенезе АГ определенную роль играют нейрогуморальные факторы [191]. Установлено, что повышенная выработка катехоламинов при АГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [80, 81].

Иммуновоспалительные нарушения при АГ взаимосвязаны с гемодинамическими сдвигами и поражением органов-мишеней [184]. Изменения со стороны иммунной системы при АГ считаются предикторами развития атеросклероза [192, 193].

Таким образом, как при бронхолегочной патологии, так и при АГ определяются иммунные сдвиги. Им способствует гипоксия [15, 16, 99], при которой снижается парциальное давление кислорода в жидких средах организма, происходит переход обмена веществ клеток на гликолитический путь [164].

Образуются в большом количестве недоокисленные продукты метаболизма, развивается ацидоз. В кислой среде активируются клеточные ферменты, которые участвуют в выработке ряда регуляторных биологически активных веществ, обладающих провоспалительным действием [194, 195].

Происходит стимуляция эндотелия, что является одним из факторов активации иммунной системы [186, 188]. Прогрессирование вентиляционных нарушений, характерное для бронхолегочных заболеваний, сопровождается нарастанием внутриклеточной гипоксии, что приводит к нарушению пролиферации лейкоцитов, угнетению их функции [67, 196]. Активность гуморального звена иммунитета при этом может повышаться как компенсаторно, так и вследствие присоединения аутоиммунного компонента воспаления [140, 141].

Характер иммунологических сдвигов зависит от индивидуальных особенностей организма. Наибольшее значение имеет наследственность, в том числе генетически обусловленные особенности иммунологической реактивности [171, 197]. Они определяют индивидуальную чувствительность к внешним факторам [129, 164]. Характер иммунного ответа связан с наличием на мембране иммунных клеток определенных HLA-антигенов [171]. При этом доказана роль генетических факторов (группа крови по системам АВ0 и MN, тип сывороточного гаптоглобина и др.) в нарушениях функционального состояния нейтрофилов, а также Т- и В- лимфоцитов [198].

1.3. Нарушения цитокинового профиля при профессиональном бронхите и артериальной гипертензии

В механизме иммунных реакций существенное значение придается медиаторам межклеточных взаимодействий – цитокинам [20, 21]. Система цитокинов играет фундаментальную роль в регуляции клеток мезенхимального происхождения [199, 200]. Цитокины представляют собой биологически активные вещества, контролирующие пролиферацию, рост и дифференцировку клеток, а также их функциональную активность [22, 198]. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, факторы роста, опухоленекротизирующие факторы и др. [147, 201]. В зависимости от источника продукции цитокины подразделяются на лимфокины, монокины, хемокины [129]. Установлено, что они могут оказывать не только межклеточное (паракринное), но и клеточное

(аутокринное), а также системное (эндокринное) влияние [202, 203]. По влиянию на воспаление принято выделять цитокины с преимущественно провоспалительным действием (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α) и противовоспалительным эффектом (ИЛ-4, ИЛ-10) [129, 204].

В развитии любого воспалительного процесса существенное значение имеет цитокиновый профиль, то есть количество и спектр вырабатываемых цитокинов [205]. Они осуществляют регуляцию клеток, участвующих в воспалении, последние в свою очередь вырабатывают цитокины, что приводит к формированию патогенетического «порочного круга» [92]. При этом изменяется характер взаимодействия между клетками иммунной системы, эндотелием сосудов, гладкомышечными клетками, тромбоцитами и др. [58, 140, 141]. В то же время специфичных нарушений цитокинового баланса, характерных только для какого-либо отдельного заболевания, как правило, не наблюдается. В этой связи считается, что изменения уровней цитокинов могут адекватно оцениваться только во взаимосвязи со сдвигами в иммунном статусе [22].

При воздействии пыли на эпителий бронхов или его разрушении происходит выделение факторов роста самого эпителия, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 [206]. Они играют важную роль в привлечении макрофагов и нейтрофилов к месту повреждения с развитием асептического воспаления [149, 207].

Макрофаги при контакте с пылевой частицей и ее поглощении интенсивно продуцируют широкий спектр цитокинов. Выделяемые ими ФНО α , ИЛ-1 β способствуют поступлению лейкоцитов из кровяного русла, активации клеток воспаления [37, 79]. Установлено, что многие эффекты ФНО α реализуются только при совместном действии с другими цитокинами (ИЛ-1 β , ИФН γ и др.) [140, 169]. Недостаток цитокинов-синергистов может ослаблять или блокировать реализацию биологических эффектов ФНО α [58, 159]. Снижение содержания в крови ФНО α отражает несостоятельность иммунной системы организма [148].

Вырабатываемый макрофагами ИЛ-8 совместно с ФНО α стимулирует нейтрофилы [208]. Макрофаги выделяют ИЛ-12, ИЛ-18, способствующие дифференцировке Т-хелперов Th0 в Th1, пролиферации Т-киллеров и естественных киллеров, а также продукции ими ИФН γ [57]. Последний совместно с ФНО α стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую активность лейкоцитов, повышает их чувствительность к другим цитокинам [96, 129].

В антигенспецифическом иммунном ответе, в зависимости от характера пыли, может превалировать клеточное или гуморальное звено [209, 210]. При реализации клеточного иммунитета Т-хелперы Th1 синтезируют ИЛ-2 и ИФН γ , которые необходимы для стимуляции Т-киллеров, естественных киллеров и макрофагов [140, 141].

Если иммунный ответ развивается по гуморальному пути, то активация Т-хелперов Th2 сопровождается усиленной продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и др. [145, 149]. При этом ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют функцию Th1 и соответственно клеточный иммунный ответ, в чем и заключается их противовоспалительный эффект [159, 161]. В то же время они активируют гуморальный иммунитет, влияя на дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и продукцию иммуноглобулинов [200]. Известна роль ИЛ-4 в переключении синтеза IgG на IgE [148]. Данный цитокин является прямым антагонистом ИФН γ [145].

На состояние цитокинового звена иммунитета могут оказывать влияние такие факторы, как длительность заболевания, частота обострения, характер пыли и пр. С увеличением длительности ПБ установлено снижение концентрации ИЛ-2, ИФН γ , осуществляющих взаимодействие лейкоцитов в процессе реакций гиперчувствительности замедленного типа [37]. При медленно прогрессирующем течении пневмокониоза установлено снижение уровней ИЛ-6, ИЛ-1 β - мощных активаторов воспаления [156, 161]. У больных ПБ определялось повышение провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, причем их уровень в сыворотке крови коррелировал с выраженностью вентиляционных нарушений [202, 205].

О значении химического состава пыли в определении характера синтезируемых цитокинов свидетельствуют экспериментальные данные. Так, при воздействии пылью, содержащей соединения хрома, никеля, марганца, на культуру клеток Th0 дифференцировка в Th2 сопровождалась усиленной продукцией ИЛ-4 [211]. В то же время влияние кварцевой, муллитовой и каолиновой пыли приводило к дифференцировке Th0 в Th1 и повышенной продукции ИФН γ [212].

У электросварщиков, а также рабочих химической промышленности при ПБ установлено повышение уровня ИЛ-4, которое положительно коррелировало с концентрацией В-лимфоцитов и IgM, IgG [213, 214, 215]. При ПБ, особенно в условиях сенсibilизации к компонентам промышленного аэрозоля, возрастает роль ИЛ-4, связанная с влиянием на эозинофилы и тучные клетки [140, 210]. Происходящая при этом дегрануляция последних обуславливает аллергический компонент воспалительной реакции.

Под действием пыли у здоровых людей происходит стимуляция конифагами Т-лимфоцитов с выработкой ИФН γ [145]. Установлено повышение уровня ИФН γ в сыворотке крови рабочих пылевых профессий горнорудной промышленности [79, 171]. При хронической бронхолегочной патологии отмечается уменьшение ИФН γ [150, 155, 209].

Снижение содержания ИЛ-4 или ИФН γ приводит к дефектам иммунной защиты и усугубляет прямое повреждающее действие пыли на легочную ткань. Так, в условиях экспериментального пылевого пневмофиброза введение подопытным крысам анти-ИФН γ -сыворотки приводило к более интенсивному образованию кислородных радикалов, повреждению и разрушению межальвеолярных перегородок и быстрому развитию эмфиземы легких [129]. При связывании ИЛ-4 с помощью специфических антител отмечалось усиление склеротических процессов в легочной ткани.

При прогрессировании ПБ развивается бронхиальная обструкция, в которой принимают участие цитокины. Об этом свидетельствуют более высокие концентрации ФНО α и ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости у

пациентов с обструктивными формами ПБ в сравнении с больными ПБ без бронхообструкции [16, 48].

В экспериментальных и клинических исследованиях изучался механизм влияния цитокинов на бронхолегочную систему с развитием бронхиальной обструкции [130, 191]. Определялась прямая зависимость между выраженностью обструктивных нарушений легочной вентиляции, интенсивностью прогрессирования ПБ и концентрацией ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови. Установлено свойство ФНО α разрушать антипротеазы (α 1-антитрипсин, элафин, ингибиторы матриксных металлопротеиназ) [58, 83]. Повышенная выработка ФНО α может являться самостоятельным фактором риска развития эмфиземы [96, 113]. Стимулируя функциональную активность секреторного эпителия бронхиальных желез, ИЛ-6 и ФНО α способствуют гиперпродукции слизи [146]. Под действием изопростанов и ФНО α изменяется проницаемость стенок кровеносных капилляров, развивается отек слизистой оболочки бронхов [169]. Активация бокаловидных клеток под влиянием ФНО α , ИЛ-1 β приводит к повышению содержания протеогликанов в бронхиальном секрете и сгущению последнего [55]. В условиях затяжного течения воспалительного процесса при ПБ, развития гипоксии цитокины ФНО α и ИФН γ играют существенную роль в стимуляции фибробластов и формировании пневмофиброза [75, 156]. Цитокины ФНО α , ИЛ-6 способствуют сокращению бронхиальной мускулатуры со склонностью к бронхоспазму [13, 110, 111].

Изучена роль цитокинов в формировании сердечно-сосудистых осложнений ПБ. Установлено, что ИЛ-1 β , ФНО α участвуют в нарушении метаболизма, гипертрофии и ремоделировании миокарда у больных с бронхолегочной патологией, то есть в развитии легочного сердца [17].

Цитокины являются важными патогенетическими факторами сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ [116, 174]. Повышение сывороточных уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 при АГ установлено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [116, 174, 216].

Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови больных АГ

связывают с влиянием повышенного АД на эндотелий сосудов. Так, вследствие гемодинамической перегрузки давлением и гуморальных нарушений происходит активация эндотелиоцитов, макрофагов, лимфоцитов, вырабатывающих ФНО α , ИЛ-1 β [8, 86, 174]. Исследования последних лет позволили установить субклеточные механизмы активационного влияния гипертензии на синтез провоспалительных цитокинов [94].

Более высокие уровни ФНО α , ИЛ-6 у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми лицами выявлены при стимуляции моноцитов липополисахаридными комплексами [182]. Это свидетельствует об активированном состоянии моноцитов при АГ.

Особенности функционирования нервной системы при АГ также влияет на цитокиновый профиль. В опытах на опоссумах с экспериментальной АГ установлена повышенная выработка ИФН γ , ФНО α клетками нервной системы [129]. В свою очередь, это приводило к активации фагоцитоза, стимуляции естественных киллеров.

Цитокины принимают непосредственное участие в эндотелиальных, гемодинамических, гемореологических, нервно-рефлекторных механизмах развития АГ [216].

Существует мнение, что повышение выработки цитокинов при повышении АД носит защитный характер [116, 174]. Однако показано, что в высоких концентрациях они способствуют гиперактивации иммунных реакций и повреждению эндотелия [140, 141].

Под действием провоспалительных цитокинов увеличивается проницаемость сосудистой стенки, происходит адгезия нейтрофилов к ней и миграция лейкоцитов в ткани [145, 148]. Это вызывает повреждение эндотелиоцитов и еще более интенсивную фиксацию нейтрофилов к эндотелию путем увеличения количества межклеточных адгезионных молекул на мембране [182, 191].

Выявлено прямое токсическое действие ИЛ-6 и ФНО α на культуру эндотелиальных клеток с индукцией их апоптоза [129, 182]. В свою очередь,

повреждение эндотелия усиливает выделение провоспалительных цитокинов как самими эндотелиоцитами, так и другими клетками [149].

Влияние цитокинов на гемодинамику опосредовано воздействием на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки, а также кардиомиоциты. Фактор некроза опухоли- α и ИФН γ стимулируют выделение макрофагами цитотоксического оксида азота, что приводит к повреждению эндотелия, нарушению его функции и спазму сосудов [116, 174].

Установлено, что некоторые цитокины повышают реактивность сосудов, увеличивая периферическое сопротивление [52]. Фактор некроза опухоли- α совместно с ИЛ-1 β принимает участие в регуляции сосудистого тонуса путем угнетения индуцибельной синтетазы оксида азота [83, 190]. Помимо этого, ИЛ-1 β стимулирует выработку простагландина тромбксана А₂, способствующего вазоконстрикции [186]. В то же время содержание простаглицлина, обладающего сосудорасширяющим эффектом, под влиянием ИЛ-1 β снижается [189]. Показано, что ФНО α может повышать возбудимость и сократимость гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствуя вазоспазму [52].

Негативное инотропное действие (снижение силы сокращений) ФНО α на миокард может приводить к нарушениям центральной гемодинамики [84, 149]. В прогрессировании АГ с развитием гипертензивного сердца определенную роль играет свойство ФНО- α стимулировать гипертрофию кардиомиоцитов [8, 86, 174].

При АГ цитокины ФНО α , ТФР β участвуют в активации гемостаза и системы комплемента, что приводит к накоплению нейтрофилов, тромбоцитов и внутрисосудистому микротромбообразованию [217]. Это приводит к нарушению микроциркуляции и обуславливает усиление гипоксии.

Ряд исследований свидетельствует о том, что в патогенезе АГ важное значение имеет влияние цитокинов на центральное звено нейрорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы. Были изучены механизмы нейроиммунных взаимодействий на уровне рецепторного аппарата мембран клеток [217]. Установлено действие ФНО α , интерлейкинов и интерферонов на клетки нейроглии и нейроны [164]. Избыточная секреция макрофагами ФНО α ,

ИФН γ , ИЛ-1 способствовала дисфункции сосудодвигательного центра при АГ [166, 167]. Показана связь этих изменений с нарушением сосудистого тонуса, частоты и силы сердечных сокращений [90, 214].

Следовательно, изменение концентрации, а также дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, наряду с изменениями в иммунном статусе, играют важную роль в прогрессировании как ПБ, так и АГ.

В доступных источниках отечественной и зарубежной литературы имеются единичные данные о состоянии цитокинового профиля при бронхолегочной патологии в сочетании с АГ [218, 219]. Среди пациентов с ХОБЛ на фоне АГ установлено более выраженное повышение ИЛ-1 β и ФНО α в сравнении с больными ХОБЛ без сочетанной патологии [129]. Показана прямая связь между содержанием провоспалительных цитокинов и уровнем АД. У больных бронхиальной астмой в сочетании с АГ отмечено более высокое содержание ИЛ-4, ИЛ-10, чем у пациентов без сопутствующей АГ [96, 103]. Частота приступов бронхоспазма и выраженность АГ положительно коррелировала с уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6, что, по мнению авторов, подтверждало важную роль воспаления в развитии обоих заболеваний.

Сведения об особенностях иммуновоспалительных изменений при ПБ на фоне АГ также немногочисленны. В результате обследования слесарей предприятий легкой промышленности, больных ПБ, показана связь содержания ТФР β , ФНО α , ИЛ-6 со стажем, характером выполняемой работы [211, 220]. При сочетании ПБ и АГ установлены более высокие уровни указанных цитокинов в сравнении с больными ПБ без АГ. Следовательно, при сочетании ПБ и АГ патогенетическое значение имеют не только клинические аспекты течения заболеваний, но и профессиональные.

В процессе исследования цитокинового профиля у шахтеров с ПБ была установлена обратная зависимость между парциальным давлением кислорода в крови и степенью активации провоспалительных цитокинов [212]. При этом выраженность гипоксемии была выше в подгруппе больных ПБ на фоне АГ, что подтверждает данные других авторов об отягочающем влиянии

сопутствующей АГ при бронхолегочной патологии

Можно заключить, что для ПБ на фоне АГ характерно превалирование провоспалительных цитокинов. Считают, что более выраженный дисбаланс медиаторов воспаления при сочетанной патологии связан с общими звеньями патогенеза обоих заболеваний. Ему способствуют иммунные сдвиги и развитие воспаления, гипоксия и нарушение функции эндотелия, гемодинамические нарушения и процессы фиброза, ремоделирование сердца и сосудов, нарушения в системе гемостаза и др. [174, 221, 222].

В настоящее время мало изучены профессиональные аспекты иммуновоспалительных нарушений при ПБ и особенности развития данного заболевания на фоне АГ у рабочих машиностроения. У данной категории больных недостаточно исследована связь клинических проявлений заболеваний с показателями иммунного воспаления.

Таким образом, учитывая сложность и нерешенность данного вопроса, возникает необходимость в последующем углубленном изучении патогенеза ПБ в сочетании с АГ. Исследование иммунного статуса, а также содержания в сыворотке крови цитокинов, изучение характера их взаимосвязи с клиническими проявлениями позволят установить механизм прогрессирования заболеваний. Разработка ранних диагностических критериев развития бронхиальной обструкции при ПБ в сочетании с АГ путем изучения иммуновоспалительных аспектов патогенеза сочетанной патологии имеет существенное значение для практического здравоохранения.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Было обследовано в условиях стационара Харьковского НИИ гигиены труда и профзаболеваний 102 мужчин, больных профессиональным бронхитом – рабочих пылевых профессий машиностроительных предприятий г. Харькова.

Возраст обследованных лиц колебался от 35 до 60 лет (в среднем $52,3 \pm 4,71$ лет). У 58 человек (56,9 %) наряду с ПБ установлена АГ II ст. (основная группа) и у 44 больных ПБ (43,1 %) определены нормальные значения АД (группа сравнения). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Диагноз ПБ ставился в соответствии с критериями GOLD – Global Initiative for Obstructive Lung Disease (2005 г.) и инструкции МЗ Украины (приказ №499 от 28.10.2003) с учетом «Списка профессиональных заболеваний» (постановление Кабинета Министров Украины № 1662 от 08.11.2000, приказ МЗ Украины № 374/68/338 от 29.12.2000); диагноз АГ - в соответствии с классификацией ВОЗ/МОГ (2003 г.) и рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004 г.). Характеристика мужчин по возрасту приведена в таблице 2.1.

Таким образом, как в основной группе, так и в группе сравнения преобладала возрастная группа старше 50 лет (82,8 % и 61,4 % соответственно).

Среди обследованных лиц было 50 (49,0 %) литейщиков, 16 (15,7 %) шлифовщиков, 36 (35,3 %) электросварщиков. Согласно данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда установлено, что основным неблагоприятным фактором у обследованных рабочих в процессе трудовой деятельности являлась производственная пыль, превышающая предельно допустимые уровни в несколько раз.

Распределение больных основной группы и группы сравнения по возрасту

| Группа обследованных | Возраст, лет | | | | | | | |
|-------------------------|--------------|-----|-------|------|-------|------|----------|------|
| | 45 и менее | | 46-50 | | 51-55 | | более 55 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основная, n=58 | 3 | 5,2 | 7 | 12,1 | 21 | 36,2 | 27 | 46,6 |
| Сравнения, n=44 | 5 | 8,6 | 12 | 20,7 | 14 | 31,8 | 13 | 29,6 |
| Итого | 8 | 7,8 | 19 | 18,6 | 35 | 34,3 | 40 | 39,3 |

Рабочие литейных цехов (формовщики, стерженщики, обрубщики и др.) подвергались воздействию пыли, содержащей свободную двуокись кремния. В зависимости от вида литья пыль также содержала ряд токсических веществ (окись углерода, сернистый газ, окислы азота и др.).

Шлифовщики подвергались действию пыли смешанного состава, содержащей абразивные материалы, керамическую, силикатную или бакелитовую связку и пыль шлифуемого металла, преимущественно железа.

Условия труда сварщиков характеризовались воздействием сварочного аэрозоля. В состав аэрозоля входили, помимо двуокиси кремния и пыли железа, также оксиды марганца, фтора, хрома, никеля, азота и др.

Известно, что продолжительность контакта с пылью играет существенную роль в возникновении и развитии ПБ [223]. Средний стаж составил $20,7 \pm 2,05$ лет. Характеристика обследованных в зависимости от продолжительности производственного стажа приведена в таблице 2.2.

Как видно из представленных данных, среди обследованного контингента в обеих группах преобладали рабочие со стажем более 15 лет.

Согласно анамнестическим данным, длительность профессионального бронхита была установлена от 1 до 22 лет, длительность артериальной гипертензии – от 1 года до 12 лет (табл. 2.3).

Таблица 2.2

**Распределение больных основной группы и группы сравнения
по производственному стажу**

| Группа обследованных | Производственный стаж, лет | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|------|------|
| | ≤ 15 | | 16-20 | | 21-25 | | 26-30 | | ≥ 31 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основная, n=58 | 9 | 15,5 | 13 | 22,4 | 14 | 24,1 | 13 | 22,4 | 9 | 15,5 |
| Сравнения, n=44 | 11 | 25,0 | 9 | 20,5 | 12 | 27,3 | 6 | 13,6 | 6 | 13,6 |

Таблица 2.3

**Распределение больных основной группы и группы сравнения
по длительности заболеваний**

| Группа обследова нных | Длительность заболеваний, лет | | | | | | | | | | M±m |
|-----------------------------|-------------------------------|------|------|------|-------|------|-------|-----|----------|-----|----------|
| | 1-5 | | 6-10 | | 11-15 | | 16-20 | | более 20 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| | пылевым бронхитом | | | | | | | | | | |
| Основная n=58 | 19 | 32,8 | 28 | 48,3 | 5 | 8,6 | 4 | 6,9 | 2 | 3,4 | 9,2±1,23 |
| Сравнения n=44 | 12 | 27,3 | 20 | 45,5 | 7 | 15,9 | 3 | 6,8 | 2 | 4,5 | 9,4±1,12 |
| | артериальной гипертензией | | | | | | | | | | |
| Основная n=58 | 12 | 20,7 | 32 | 55,2 | 14 | 24,1 | - | - | - | - | 6,5±0,59 |

Из данных таблицы следует, что среди обследованных обеих групп преобладали пациенты с длительностью профессионального бронхита 6-10 лет. В основной группе также было больше больных с длительностью течения артериальной гипертензии 6-10 лет. В то же время средняя длительность ПБ

превышала длительность АГ ($9,3 \pm 1,18$ против $6,5 \pm 0,59$ лет, $p < 0,05$).

Известно, что темпы прогрессирования ПБ зависят от частоты обострения заболевания [224]. У обследованных больных частота обострения ПБ колебалась от 1 до 5 раз в году. Распределение обследованных лиц по частоте обострения представлено в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Распределение больных основной группы и группы сравнения по частоте обострения профессионального бронхита

| Группа обследованных | Количество обострений в течение года | | | | | | M±m |
|----------------------|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------------------|
| | 1 и менее | | 2-3 | | 4-5 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| Основная, n=58 | 20 | 34,5 | 31 | 53,4 | 7 | 21,1 | $3,9 \pm 1,25$ * |
| Сравнения, n=44 | 21 | 47,7 | 17 | 38,6 | 6 | 13,6 | $2,8 \pm 0,91$ * |

Примечание. * - достоверность различий между показателями у больных I и II групп $p < 0,05$

Как видно из представленной таблицы, в основной группе обострения ПБ отмечались чаще, чем в группе сравнения (средняя частота обострения $3,9 \pm 1,25$ против $2,8 \pm 0,91$ раз в году соответственно, $p < 0,05$). В основной группе большинство (53,4 %) пациентов отмечало обострения бронхита 2-3 раза в году, в то время как в группе сравнения – 1 и менее раз в году (47,7 %). Эти данные согласуются с литературными сведениями о более тяжелом течении ПБ при сочетанной патологии [8].

В зависимости от выраженности ПБ больные основной группы и группы сравнения распределились следующим образом (табл. 2.5)

Распределение больных профессиональным бронхитом основной группы и группы сравнения по выраженности профессионального бронхита

| Группа обследованных | ПБ (необстр.) | | ХОБЛ I ст. | | ХОБЛ II ст. | |
|----------------------|---------------|------|------------|------|-------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основная, n=58 | 14 | 24,1 | 14 | 24,1 | 30 | 51,7 |
| Сравнения, n=44 | 11 | 25,0 | 14 | 31,8 | 19 | 43,2 |
| Всего | 25 | 24,5 | 28 | 27,5 | 49 | 48,0 |

Как следует из приведенной таблицы, в обеих группах преобладали больные с ХОБЛ. Причем у больных основной группы чаще определялась ХОБЛ II стадии, что согласуется с существующим представлением о более тяжелом течении ПБ с преобладанием обструктивных форм на фоне АГ [7].

Особое место в развитии хронической бронхолегочной патологии занимает курение [2, 51, 158]. Среди обследованных нами лиц 68 человек (66,7 %) курили, 22 человека (21,6 %) курили в прошлом и 12 человек (11,8 %) – не курили. Индекс курящего человека от 10 до 25 пачек/лет определялся у 45,6 % курящих лиц. Многочисленной была группа так называемых «злостных курильщиков» (36,7 %). Такая закономерность установлена в обеих клинических группах. Распределение обследованных лиц основной группы и группы сравнения по интенсивности курения представлено в табл. 2.6.

В представленной таблице показано, что в обеих группах преобладали пациенты с индексом курящего более 10 («безусловные курильщики») пачек/лет (45,1 % и 46,2 %), причем 37,3 % обследованных основной группы и 35,9 % - группы сравнения имели индекс курящего человека более 25 пачек/лет («злостные курильщики»). Не отличались средние показатели индекса курящего человека в группах обследованных ($22,3 \pm 2,84$ и $22,7 \pm 2,51$ пачек/лет).

**Интенсивность курения у больных профессиональным бронхитом
(основная группа и группа сравнения)**

| Группа обследованных | Индекс курящего человека, пачек/лет | | | | | | M±m |
|-------------------------|-------------------------------------|------|-------|------|----------|------|-----------|
| | менее 10 | | 10-25 | | более 25 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| Основная, n=51 | 9 | 17,6 | 23 | 45,1 | 19 | 37,3 | 22,3±2,84 |
| Сравнения, n=39 | 7 | 17,9 | 18 | 46,2 | 14 | 35,9 | 22,7±2,51 |
| Всего, n=90 | 16 | 17,8 | 41 | 45,6 | 33 | 36,7 | 22,5±2,68 |

Известно, что курение способствует не только развитию, но и прогрессированию бронхолегочной патологии [2, 158]. Для оценки возможного влияния данного фактора на прогрессирование ПБ у обследованных лиц мы проанализировали интенсивность курения больных с различной степенью тяжести заболевания (табл. 2.7).

Таблица 2.7

**Интенсивность курения у больных профессиональным бронхитом
при различной выраженности патологического процесса**

| Группа обследованных | Индекс курящего человека, пачек/лет | | | | | | M±m |
|-------------------------|-------------------------------------|------|-------|------|----------|------|-----------|
| | 1-10 | | 11-25 | | более 25 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| ПБ (необстр.), n=20 | 3 | 15,0 | 10 | 50,0 | 7 | 35,0 | 20,9±2,61 |
| ХОБЛ I ст., n=25 | 4 | 16,0 | 11 | 44,0 | 10 | 40,0 | 22,7±2,79 |
| ХОБЛ II ст., n=45 | 9 | 20,0 | 20 | 44,4 | 16 | 35,6 | 23,8±2,63 |

Выявлено, что во всех трех группах преобладали лица с индексом курящего более 10 пачек/лет (85 %, 84 %, и 80 %). Определялась тенденция к нарастанию среднего значения индекса курящего по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,1$).

2.2. Методы исследования

Изучалась клиническая картина заболевания, качество жизни больных, иммунный статус, цитокиновый профиль (уровни ФНО α , ИФН γ , ИЛ-4) сыворотки крови, функция внешнего дыхания, толерантность к физической нагрузке.

Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме. Выраженность таких клинических симптомов, как кашель и одышка, оценивалась на основании балльных шкал: кашель по 5-балльной шкале, одышка – по 10-балльной шкале Борга [225, 226, 227]. Измерение артериального давления проводилось дважды на правой руке в состоянии покоя в сидячем положении методом Короткова. Использовалось среднее значение показателя.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой в соответствии со стандартным протоколом [228]. Дистанцию, пройденную за 6 минут, измеряли в метрах, должное значение показателя вычислялось по формуле $7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{вес} - 309$

При оценке качества жизни (КЖ) использовалась официальная версия респираторного опросника госпиталя Св. Георгия, состоящего из 76 вопросов. Оценивались следующие критерии КЖ: «симптомы» (влияние респираторной симптоматики), «активность» (влияние ограничений физической активности), «воздействия» (влияние психосоциальных факторов, связанных с болезнью) и общий балл [229, 230].

Забор крови производился утром натощак из кубитальной вены

силиконированной иглой самотеком в стеклянные пробирки. Непосредственно перед взятием крови для исследования обследуемые лица находились 10-15 минут в состоянии покоя в положении сидя. Для получения сыворотки пробирки с кровью инкубировали 30 минут при $+37^{\circ}\text{C}$. Отслаивали от стенки пастеровской пипеткой образовавшийся сгусток, инкубировали при $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа для ретракции сгустка. Пробы крови центрифугировали при 2000 оборотах в минуту на протяжении 15 минут. Супернатант отбирали в пластиковые пробирки типа «Эппендорф» и хранили при температуре до -20°C не более 3 месяцев до выполнения анализа. Допускалось только однократное размораживание непосредственно перед исследованием.

При изучении иммунного статуса определялись концентрация Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов CD22, естественных киллеров CD16. Была использована реакция непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами производства Beckman Coulter, США [231]. Диагностикумы для определения Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов и Т-супрессоров представляли собой фиксированные частицы латекса, покрытые моноклональными антителами против CD3 (Т-лимфоциты), CD4(Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры) антигенов. Для определения В-лимфоцитов использовались частицы, покрытые антителами к CD22 антигенам, специфичным для В-клеток; для естественных киллеров - диагностикум с моноклональными антителами к CD 16.

Идентификация клеточных пулов Т-хелперов 1 типа и Т-хелперов 2 типа проводилась с помощью проточной лазерной цитфлюориметрии [232]. Использовался цитометр CYTOMICS FC 500 производства Beckman Coulter, США. Клетки цельной крови инкубировали 18 ч при 37°C в 5% CO_2 в присутствии С-форбол-12-миристан-13-ацетата 50 нг/мл, иономицина 1 мкМ и брэфелдина А 10 мкг/мл. После инкубации проводилась окраска моноклональными антителами к CD-антигенам, фиксация и отмывка клеток, их пермеабелизация и окраска моноклональными антителами к цитокинам с последующим подсчетом на проточном цитфлюориметре. Пробоподготовка

выполнена с помощью реагентов Beckman Coulter: набор для фиксации и пермеабиллизации IntraPrep (кат.№ A07802), моноклональные антитела к CD3-FITC (№A07746), IL4-PE (№IM2719) и IFN-gamma-PE (№IM2717).

Фагоцитарная функция нейтрофилов определялась в тестах восстановления нитросинего тетразолия и латексфагоцитоза с расчетом фагоцитарной активности (ФА), фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), завершенности фагоцитоза (ЗФ) [233, 234].

О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, определяемому с помощью моноклональных антител (ProCon Ig, Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном полианализаторе АИФ-Ц-01С [117].

Циркулирующие иммунные комплексы анализировали спектрофотометрически с определением протности преципитации комплексов антиген-антитело в 3,75 % полиэтиленгликоле (StatFax 303, США) [235].

Количественная оценка цитокинов проводилась твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ProCon TNF α , IL-4, IFN γ (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С [236].

Функция внешнего дыхания определялась с помощью компьютерной спирографии («MasterScreen», Erich Jaeger, Германия) с регистрацией петли поток-объем [237].

Условия труда изучались на основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, предоставленной санитарно-эпидемиологической службой.

Анализ результатов исследования проводился методами параметрической (оценка средних величин и ошибок среднего, достоверность различия по критерию Стьюдента, корреляция по Пирсону) и непараметрической (критерий Манна-Уитни, ранговая корреляция по Спирмену) статистики, рассчитывался коэффициент сопряженности для качественных признаков [238, 239]. Использовалось программное обеспечение Excel 2003, Statistica 7.0.

РАЗДЕЛ 3

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

При оценке клинических особенностей заболевания у обследованного контингента лиц (102 человека) было установлено, что клиническая картина определялась степенью выраженности патологического процесса. Прогрессирование заболевания сопровождалось более частыми его обострениями, появлялась одышка, которая нарастала, снижались показатели ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, понижалась толерантность к физической нагрузке.

Результаты анализа клинической картины у обследованных лиц в зависимости от выраженности ПБ представлены в табл. 3.1.

В проспективных рандомизированных исследованиях доказана существенная роль частоты обострения бронхолегочной патологии в прогрессировании патологического процесса [224]. Приведенные в таблице данные свидетельствуют об увеличении числа обострений по мере прогрессирования заболевания и согласуются с данными других авторов. Так, если число обострений при ПБ без обструкции в среднем составило $1,45 \pm 0,20$, то при ХОБЛ I стадии - $2,85 \pm 0,20$, а при ХОБЛ II стадии - $3,85 \pm 0,28$ раз в году ($p < 0,05$).

Было установлено, что клиническая симптоматика по мере увеличения степени тяжести ПБ нарастала и имела следующие особенности. Наиболее характерной и постоянной жалобой у обследованных больных был кашель. Этот признак отличался в приведенных группах. Среди пациентов с ПБ без обструкции и ХОБЛ I стадии кашель беспокоил большинство пациентов (94,3 % и 94,5 % соответственно), носил исключительно сухой характер, отмечался преимущественно в утренние часы (88,9 % и 86,2 % соответственно) и незначительно отличался по интенсивности ($1,15 \pm 0,12$ баллов против $1,22 \pm 0,13$ баллов соответственно).

Клинические показатели профессионального бронхита у обследованных лиц с различной выраженностью патологического процесса

| Показатели | ПБ (необстр.), n=25 | ХОБЛ I ст., n=28 | ХОБЛ II ст., n=49 |
|--|------------------------|---------------------|----------------------|
| Продолжительность ПБ, лет (M±m) | 5,9±0,72 | 6,6±0,59 | 12,0±1,12 |
| Количество обострений ПБ в течение года (M±m) | 1,45±0,20 | 2,85±0,20 | 3,85±0,28 |
| Кашель | | | |
| - частота, % | 94,3 | 94,5 | 100 |
| - характер: | | | |
| - сухой, % | 100 | 100 | 82,2 |
| - влажный, % | - | - | 17,8 |
| - время возникновения: | | | |
| - преимущественно утром, % | 88,9 | 86,2 | 53,7 |
| - на протяжении дня, % | 11,2 | 13,8 | 46,4 |
| - интенсивность, баллов (M±m) | 1,15±0,12 | 1,22±0,13 | 2,00±0,14 |
| Одышка | | | |
| - частота, % | - | 28,7 | 79,8 |
| - условия возникновения: | | | |
| - привычная физическая нагрузка, % | - | 100 | 54,7 |
| - незначительная физическая нагрузка, % | - | - | 45,3 |
| - выраженность одышки в баллах (M±m) | - | 2,67±0,36 | 3,65±0,14 |
| Потребность в бронхолитиках короткого действия, количество ингаляций в сутки (M±m) | - | 0,15±0,02 | 1,35±0,10 |
| ОФВ ₁ , % от должного (M±m) | 87,9±0,14 | 84,4±8,07 | 60,8±5,91 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (M±m) | 78,6±8,38 | 64,8±5,74 | 55,9±5,26 |
| Расстояние 6-минутной ходьбы в метрах (M±m) | 546±52,0 | 411±30,7 | 345±25,7 |

В то же время среди больных ХОБЛ II стадии кашель отмечен у всех обследованных, в 17,8 % случаев он был продуктивным, лишь у 53,7 % возникал по утрам, тогда как у 46,4% пациентов отмечался на протяжении дня, был более интенсивным ($2,00 \pm 0,14$ баллов).

Одышка как субъективное проявление бронхиальной обструкции выявлялась у всех больных ХОБЛ, чаще отмечалась при ХОБЛ II стадии, чем при ХОБЛ I стадии (79,8 % против 28,7 %, $p < 0,05$). Имелись отличия по условиям возникновения одышки: если при ХОБЛ I стадии при незначительной физической нагрузке одышка не возникала ни у одного пациента, то при II стадии ХОБЛ – в 45,3 % случаев. Выраженность одышки, определяемая с помощью шкалы Борга, также нарастала ($2,67 \pm 0,36$ баллов при ХОБЛ I стадии против $3,65 \pm 0,14$ баллов при ХОБЛ II стадии, $p < 0,05$). Потребность в бронхолитиках короткого действия была выше при ХОБЛ II стадии ($0,15 \pm 0,02$ ингаляций в сутки), чем при ХОБЛ I стадии ($1,35 \pm 0,10$ ингаляций в сутки), $p < 0,01$.

Дополнили клиническую картину заболевания данные спирометрического исследования, позволившие выделить особенности изменения скоростных показателей выдоха. Так, если снижение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ I стадии в сравнении с больными необструктивным ПБ было незначительным ($84,4 \pm 8,07$ % против $87,9 \pm 0,14$ % соответственно), то в группе больных ХОБЛ II стадией отмечено достоверное снижение этого показателя в сравнении с больными ХОБЛ I стадии и ПБ без обструкции ($60,8 \pm 5,91$ % против $84,4 \pm 8,07$ % и $87,9 \pm 0,14$ % соответственно, $p < 0,05$). Значение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ было сниженным уже при ХОБЛ I стадии в сравнении с необструктивным ПБ ($64,8 \pm 5,74$ % против $78,6 \pm 8,38$ % соответственно, $p < 0,05$). При ХОБЛ II стадии оно оказалось еще более низким ($55,9 \pm 5,26$ % против $64,8 \pm 5,74$ % при ХОБЛ I стадии, $p < 0,05$). Полученные сведения согласуются с литературными данными о большей диагностической ценности отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ на ранних этапах развития бронхиальной обструкции, в то время как показатель $ОФВ_1$ имеет значение для диагностики различной степени тяжести ХОБЛ [2, 224].

Проведение теста с 6-минутной ходьбой выявило достоверное снижение пройденного расстояния в группах больных с ХОБЛ I и II стадий: $411\pm 30,7$ м и $395\pm 25,7$ м против $567\pm 51,72$ м в контроле ($p<0,05$). В то же время, при необструктивном ПБ снижение этого показателя в сравнении с контролем оказалось статистически недостоверным ($546\pm 52,0$ м против $567\pm 51,72$ м соответственно, $p>0,05$).

Известно, что наличие сочетанной патологии взаимоотношает заболевания и способствует их прогрессированию [7, 8]. Для изучения особенности течения сочетанной патологии нами проанализированы клинические проявления у больных с ПБ при наличии АГ и сопоставлены с данными клинической характеристики больных ПБ без АГ (табл. 3.2).

У больных с сочетанной патологией при необструктивном бронхите продолжительность течения ПБ колебалась от одного года до 10 (в среднем $5,7\pm 0,81$) лет. Частота обострения ПБ составила от 1 до 2 (в среднем $1,6\pm 0,21$) раз в году. Кашель отмечался в 95,1 % случаев, был сухим, преимущественно в утренние часы (82,3 %), его интенсивность составила $1,17\pm 0,15$ баллов. Одышка при привычной нагрузке отсутствовала. По данным спирографии, ОФВ₁ колебался от 85,3 % до 92,5 % ($87,6\pm 8,17$ %), ОФВ₁/ФЖЕЛ – от 73,1 % до 98,8 % ($75,7\pm 8,63$ %). Показатель толерантности к физической нагрузке составил $541\pm 51,7$ м.

При ХОБЛ I стадии продолжительность течения заболевания выявлена в пределах от 2 до 16 (в среднем $6,5\pm 0,61$) лет. Частота обострения ПБ составила от 1 до 4 (в среднем $3,4\pm 0,21$) раз в году. Потребность в бронхолитиках короткого действия колебалась от одной ингаляции в 2-3 дня до двух (в среднем $0,3\pm 0,02$) ингаляций в сутки. Кашель имел место в 95,3 % случаев, был сухим, возникал преимущественно по утрам (78,7 %), его интенсивность – $1,28\pm 0,14$ баллов. Одышка отмечена у 28,7 % обследованных, ее выраженность составила $2,67\pm 0,36$ баллов. Значения ОФВ₁ определялись в пределах от 80,8 % до 86,1 % ($83,5\pm 7,93$ %), ОФВ₁/ФЖЕЛ - от 60,1 % до 67,5 % ($63,8\pm 6,18$ %). Толерантность к физической нагрузке - $385\pm 21,6$ м.

Клинические показатели профессионального бронхита у больных основной группы с различной выраженностью патологического процесса

| Показатели | ПБ (необстр.), n=14 | ХОБЛ I ст., n=14 | ХОБЛ II ст., n=30 |
|--|------------------------|---------------------|----------------------|
| Продолжительность ПБ, лет (M±m) | 5,7±0,81 | 6,5±0,61 | 11,9±1,10 |
| Количество обострений ПБ в течение года (M±m) | 1,6±0,21 | 3,4±0,21 | 4,4±0,32 * |
| Кашель | | | |
| - частота, % | 95,1 | 95,3 | 100 |
| - характер: | | | |
| - сухой, % | 100 | 100 | 77,3 * |
| - влажный, % | - | - | 22,7 * |
| - время возникновения: | | | |
| - преимущественно утром, % | 82,3 | 78,7 * | 40,1 * |
| - на протяжении дня, % | 17,7 | 21,3 * | 59,9 * |
| -интенсивность, баллов (M±m) | 1,17±0,15 | 1,28±0,14 | 2,10±0,16 |
| Одышка | | | |
| - частота, % | - | 28,7 * | 83,5 |
| - условия возникновения: | | | |
| -привычная физическая нагрузка, % | - | 100 * | 57,3 |
| -незначительная физическая нагрузка, % | - | - | 42,7 |
| - выраженность одышки в баллах (M±m) | - | 2,67±0,36 * | 3,98±0,06 * |
| Потребность в бронхолитиках короткого действия, количество ингаляций в сутки (M±m) | - | 0,3±0,02 * | 1,4±0,10 |
| ОФВ ₁ , % от должного (M±m) | 87,6±8,17 | 83,5±7,93 | 57,8±5,34 * |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (M±m) | 75,7±8,63 | 63,8±6,18 | 54,7±5,21 |
| Расстояние 6-минутной ходьбы в метрах (M±m) | 541±51,7 | 385±21,6 | 312±21,7 |

Примечание. * - различия между показателями у больных I и II групп достоверны при p<0,05

У пациентов с ХОБЛ II стадии продолжительность течения заболевания колебалась от 3 до 22 (в среднем $11,9 \pm 1,10$) лет. Частота обострения ПБ составила от 1 до 5 (в среднем $4,4 \pm 0,32$) раз в году. Потребность в бронхолитиках короткого действия колебалась от 1 до 3 (в среднем $1,4 \pm 0,10$ ингаляций в сутки). Жалобы на кашель предъявляли все пациенты, в 22,7 % случаев он носил продуктивный характер с отделением небольшого количества светлой прозрачной мокроты, возникал не только в утренние часы (67,2 %), но и на протяжении дня (32,8 %). Его интенсивность составила $2,1 \pm 0,16$ баллов. Жалобы на одышку имели место у большинства пациентов (83,5 %), она возникала как при привычной (57,3 %), так и при незначительной (42,7 %) физической нагрузке. Ее выраженность составила $3,98 \pm 0,06$ баллов. Показатель $ОФВ_1$ находился в пределах от 51,1 % до 71,0 % ($57,8 \pm 5,34$ %), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - от 51,7 до 59,8 % ($54,7 \pm 5,21$ %). Толерантность к физической нагрузке составила $312 \pm 21,7$ м.

Таким образом, в сравнении со всей группой обследованных, при сочетанной патологии определялось нарастание респираторной симптоматики со снижением показателей функции внешнего дыхания и толерантности к физической нагрузке.

Установленные нами более выраженные клинические изменения при сочетанной патологии особенно четко выявлялись при сопоставлении их с клинической картиной ПБ без сопутствующей АГ (табл. 3.3).

Среди пациентов без сопутствующей артериальной гипертензии при необструктивном бронхите продолжительность течения заболевания составила в среднем $6,1 \pm 0,63$ лет, частота обострения ПБ - $1,3 \pm 0,18$ раз в году. Кашель отмечался в 93,5 % случаев, был сухим, преимущественно в утренние часы (95,4 %), его интенсивность составила $1,12 \pm 0,09$ баллов. Одышка при привычной нагрузке отсутствовала. По данным спирографии, $ОФВ_1$ находился в пределах от 87,5 % до 94,7 % ($88,2 \pm 8,75$ %), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - от 75,2 % до 99,3 % ($81,5 \pm 8,12$ %). Показатель толерантности к физической нагрузке составил в среднем $551 \pm 52,3$ м.

Клинические показатели профессионального бронхита у больных группы сравнения с различной выраженностью патологического процесса

| Показатели | ПБ (необстр.), n=11 | ХОБЛ I ст., n=14 | ХОБЛ II ст., n=19 |
|--|------------------------|---------------------|----------------------|
| Продолжительность ПБ, лет (M±m) | 6,1±0,63 | 6,7±0,57 | 12,1±1,13 |
| Количество обострений ПБ в течение года (M±m) | 1,3±0,18 | 2,3±0,19 | 3,3±0,23 * |
| Кашель | | | |
| - частота, % | 93,5 | 93,7 | 100 |
| - характер: | | | |
| - сухой, % | 100 | 100 | 87,1 * |
| - влажный, % | - | - | 12,9 * |
| - время возникновения: | | | |
| - преимущественно утром, % | 95,4 | 93,7 * | 67,2 * |
| - на протяжении дня, % | 4,6 | 6,3 * | 32,8 * |
| - интенсивность, баллов (M±m) | 1,12±0,09 | 1,16±0,12 | 1,89±0,11 |
| Одышка | | | |
| - частота, % | - | - | 76,1 * |
| - условия возникновения: | | | |
| - привычная физическая нагрузка, % | - | - | 52,1 * |
| - незначительная физическая нагрузка, % | - | - | 47,9 |
| - выраженность одышки в баллах (M±m) | - | - | 3,31±0,21 * |
| Потребность в бронхолитиках короткого действия, количество ингаляций в сутки (M±m) | - | - | 1,3±0,09 * |
| ОФВ ₁ , % от должного (M±m) | 88,2±8,75 | 85,3±8,21 | 63,8±6,47 * |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (M±m) | 81,5±8,12 | 65,7±5,30 | 57,1±5,31 |
| Расстояние 6-минутной ходьбы в метрах (M±m) | 551±52,3 | 437±39,8 | 398±29,7 |

Примечание. * - различия между показателями у больных I и II групп достоверны при $p < 0,05$

При ХОБЛ I стадии в этой группе продолжительность течения заболевания колебалась от 2 до 17 (в среднем $6,7 \pm 0,57$) лет. Частота обострения ПБ составила от 1 до 4 (в среднем $2,3 \pm 0,19$) раз в году. Потребность в бронхолитиках короткого действия отсутствовала. Жалобы на кашель отмечены в 93,7 % случаев, он был сухим, возникал преимущественно по утрам (93,7 %), его интенсивность была $1,16 \pm 0,12$ баллов. Жалобы на одышку в условиях умеренной физической активности отсутствовали. По данным спирографии $ОФВ_1$ определялся в пределах от 81,5 % до 87,3 % ($85,3 \pm 8,21$ %), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - от 62,5 % до 68,3 % ($65,7 \pm 5,30$ %). Толерантность к физической нагрузке составила $437 \pm 39,8$ м.

При ХОБЛ II стадии среди пациентов этой же группы продолжительность заболевания определялась в пределах от 5 до 22 (в среднем $12,1 \pm 1,13$) лет. Частота обострения ПБ была от 1 до 4 (в среднем $3,3 \pm 0,23$) раз в году. Потребность в бронхолитиках короткого действия находилась в пределах от 1 до 3 (в среднем $1,3 \pm 0,09$) ингаляций в сутки. Жалобы на кашель предъявляли все пациенты, продуктивный характер с отделением небольшого количества светлой прозрачной мокроты он имел в 12,9 % случаев, имел место чаще в утренние часы (67,2 %). Его интенсивность составила $1,89 \pm 0,11$ баллов. Жалобы на одышку предъявляло большинство пациентов (76,1 %), она возникала как при привычной (52,1 %), так и при незначительной (47,9 %) физической нагрузке. Выраженность одышки составила $3,21 \pm 0,21$ баллов. Значения показателя $ОФВ_1$ находились в пределах от 52,3 % до 69,5 % ($63,8 \pm 6,47$ %), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - от 53,9 до 61,4 % ($57,1 \pm 5,31$ %). Толерантность к физической нагрузке составила $378 \pm 29,7$ м.

Сопоставление групп больных (ПБ с АГ и без АГ) подтвердило мнение о том, что сочетанная патология сопровождается более выраженными клиническими проявлениями [240]. Кашель в группе больных с АГ был постоянным, на протяжении суток, одышка возникала уже при привычной физической нагрузке, наряду с более выраженным снижением скоростных спирографических показателей и толерантности к физической нагрузке. В этой

группе определялось большее число обострений ПБ в течение года. Выявленные особенности были более существенными у лиц с ХОБЛ I стадии и особенно – при ХОБЛ II стадии. Частота обострения составила в I группе больных при ХОБЛ II стадии $4,4 \pm 0,32$ против $3,3 \pm 0,23$ во II группе, при ХОБЛ II стадии; выраженность одышки - $3,98 \pm 0,06$ против $3,31 \pm 0,21$ баллов, показатель $ОФВ_1$ - $4,7 \pm 5,21$ % против $57,1 \pm 5,31$ %, толерантность к физической нагрузке – $392 \pm 21,7$ м против $378 \pm 29,7$ м, ($p < 0,05$).

Более выраженные клинические признаки сочетанной патологии можно объяснить наличием общих патогенетических звеньев обоих заболеваний, наличием ассоциированных факторов, играющих важную роль в течении и прогрессировании как ПБ, так и АГ. Так, согласно данным литературы, в условиях сочетания хронической бронхолегочной патологии и АГ запускается патогенетический «порочный круг», основными звеньями которого являются системная гипоксия, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, дисфункция и/или повреждение эндотелия сосудов, активация свободнорадикального окисления и специфической иммунореактивности [6, 16, 17, 18, 206].

Для изучения характера течения ПБ в различных профессиональных группах проведено сопоставление изучаемых клинических показателей у литейщиков, шлифовщиков, электросварщиков (табл. 3.4).

Установлено, что у литейщиков продолжительность течения ПБ составила в среднем $9,5 \pm 3,24$ лет, частота обострения заболевания – $2,8 \pm 0,91$ раз в году. Кашель отмечался у 98,5 % обследованных, в 84,2 % случаев был сухим, отмечался преимущественно утром (78,9 %), его интенсивность составила $1,65 \pm 0,15$ баллов. Одышка беспокоила 60,0 % обследованных, возникала при привычной физической нагрузке в 70,0 % случаев, ее выраженность составила $2,89 \pm 0,56$ баллов. Потребность пациентов в бронхолитиках короткого действия – $0,76 \pm 0,05$ ингаляций в сутки. Средняя величина $ОФВ_1$ составила $74,6 \pm 7,34$ %, показателя $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – $61,4 \pm 5,31$ %. В пробе с 6-минутной ходьбой было пройдено в среднем $465 \pm 37,4$ м.

**Клинические показатели профессионального бронхита
у обследованных лиц различных профессиональных групп**

| Показатели | Профессиональные группы | | |
|--|-------------------------|----------------------|--------------------|
| | литейщиков, n=50 | шлифовщиков, n=16 | сварщиков, n=36 |
| Продолжительность ПБ, лет (M±m) | 9,5±3,24 | 9,7±3,17 | 9,4±2,94 |
| Количество обострений ПБ в течение года (M±m) | 2,8±0,91 | 2,9±0,98 | 3,7±1,37 |
| Кашель | | | |
| - частота, % | 98,5 | 97,8 | 98,7 |
| - характер: | | | |
| - сухой, % | 84,2 | 80,0 | 77,5 |
| - влажный, % | 15,8 | 20,0 | 22,5 |
| - время возникновения: | | | |
| - преимущественно утром, % | 78,9 | 85,0 | 66,7 |
| - на протяжении дня, % | 21,1 | 15,0 | 33,3 |
| - интенсивность, баллов (M±m) | 1,65±0,15 | 1,49±0,10 | 1,68±0,12 |
| Одышка | | | |
| - частота, % | 60,0 | 50,0 | 89,5 |
| - условия возникновения: | | | |
| - привычная физ. нагрузка, % | 70 | 83,7 | 56,7 |
| - незначительная физическая нагрузка, % | 30 | 16,3 | 43,3 |
| - выраженность одышки в баллах (M±m) | 2,89±0,56 | 2,66±0,35 | 3,62±0,05 |
| Потребность в бронхолитиках короткого действия, количество ингаляций в сутки (M±m) | 0,76±0,05 | 0,71±0,06 | 0,79±0,07 |
| ОФВ ₁ , % от должного (M±m) | 74,6±7,34 | 74,2±7,53 | 70,7±6,64 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (M±m) | 61,4±5,31 | 67,2±6,43 | 59,3±5,70 |
| Расстояние 6-минутной ходьбы в метрах (M±m) | 465±37,40 | 487±34,20 | 390±36,70 |

В группе шлифовщиков продолжительность течения заболевания была в среднем $9,7 \pm 3,17$ лет, частота обострения ПБ составила $2,9 \pm 0,98$ раз в году, потребность в бронхолитиках короткого действия - $0,76 \pm 0,05$ ингаляций в сутки. Кашель имел место в 97,8 % случаев, чаще был сухим (80,0 %), возникал преимущественно по утрам (85,0 %), его интенсивность – $1,49 \pm 0,10$ баллов. Одышка отмечена у 50,0 % обследованных, чаще в условиях привычной физической нагрузки (83,7 %), ее выраженность составила $2,66 \pm 0,35$ баллов. Значение $ОФВ_1$ установлено на уровне $74,2 \pm 7,53$ %, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - $67,2 \pm 6,43$ %). Толерантность к физической нагрузке - $487 \pm 34,2$ м.

Среди электросварщиков продолжительность течения ПБ составила $9,4 \pm 2,94$ лет, частота обострения заболевания – $3,7 \pm 1,37$ раз в году, потребность в бронхолитиках короткого действия - в среднем $0,79 \pm 0,07$ ингаляций в сутки. Жалобы на кашель предъявляли 98,7% обследованных, в 22,5 % случаев он носил продуктивный характер с отделением небольшого количества светлой прозрачной мокроты, возникал не только в утренние часы (66,7 %), но и на протяжении дня (33,3 %). Его интенсивность составила $1,68 \pm 0,12$ баллов. Жалобы на одышку имели место у большинства пациентов (89,5 %), она возникала как при привычной (56,7 %), так и при незначительной (43,3 %) физической нагрузке. Ее выраженность составила $3,62 \pm 0,05$ баллов. Показатель $ОФВ_1$ в среднем соответствовал $74,2 \pm 7,53$ %, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - $59,3 \pm 5,70$ %. Толерантность к физической нагрузке составила $350 \pm 36,7$ м.

Таким образом, частота обострения ПБ была выше у электросварщиков в сравнении с литейщиками и шлифовщиками ($3,7 \pm 1,37$ против $2,8 \pm 0,91$ и $2,9 \pm 0,98$ раз в году соответственно, $p < 0,05$). Интенсивность кашля имела тенденцию к повышению в группах литейщиков и электросварщиков в сравнении со шлифовщиками ($1,68 \pm 0,12$ и $1,65 \pm 0,15$ против $1,49 \pm 0,10$ баллов соответственно, $p < 0,1$). Одышка была более выраженной у электросварщиков, чем у литейщиков и шлифовщиков ($3,62 \pm 0,05$ против $2,89 \pm 0,56$ и $2,66 \pm 0,35$ баллов соответственно, $p < 0,05$). Также обращает на себя внимание достоверное снижение среднего значения толерантности к физической нагрузке среди

электросварщиков в сравнении с литейщиками и шлифовщиками ($390 \pm 36,70$ м против $465 \pm 37,40$ м и $487 \pm 34,20$ м соответственно, $p < 0,05$).

Следовательно, клинические особенности ПБ в различных профессиональных группах отличались, что может быть связано со спецификой условий труда в группах. Особое место в санитарно-гигиенической характеристике условий труда занимает пылевой фактор. Например, на рабочем месте литейщиков преобладало действие пыли, содержащей диоксид кремния в сочетании с токсическими газами и неблагоприятным микроклиматом. Шлифовщики подвергались действию смешанной пыли в зависимости от оборудования и обрабатываемого материала. Основным вредным фактором производства у электросварщиков был сварочный аэрозоль, в состав которого входили, помимо ДК и пыли железа, такие химические соединения, как оксиды марганца, фтора, хрома и др.

Известно, что различная по составу и концентрации в воздухе рабочей зоны пыль оказывает определенные, характерные изменения слизистой оболочки бронхов [153]. Так, у литейщиков вследствие преимущественного воздействия кварцсодержащей пыли более характерна атрофия слизистой оболочки и желез бронхов со склерозом собственного слоя слизистой, стенок мелких кровеносных сосудов, гладкомышечного аппарата. При этом, как правило, у литейщиков на ранних этапах развития заболевания возникает бронхиальная обструкция при малой выраженности воспалительного процесса [10]. Не исключено, что с этим можно связать выявленный нами у больных этой профессиональной группы постоянный, на протяжении суток, кашель, чаще сухой. Одышка появлялась при прогрессировании бронхита, при этом снижались скоростные спирографические показатели и толерантность к физической нагрузке.

У шлифовщиков в механизме прогрессирования ПБ и развития бронхиальной обструкции важную роль играет рефлекторная реакция бронхиальной мускулатуры на воздействие пылевых частиц. Смешанная пыль, выделяющаяся в процессе шлифовки металлических изделий, обладает

преимущественно механическим раздражающим влиянием, а фиброгенное и сенсibiliзирующее действие менее выражено [66, 241]. Возможно, поэтому у шлифовщиков нами установлено более мягкое течение заболевания: менее частый кашель, меньшая одышка, менее выраженные вентиляционные нарушения и снижение толерантности к физической нагрузке.

У электросварщиков в процессе трудовой деятельности образуется высокодисперсный аэрозоль сложного состава, оказывающий и фиброгенное, и токсическое, и раздражающее, и сенсibiliзирующее действие [78]. Клеточная реакция в стенке бронха преобладает над процессами фиброза. В результате развивается так называемый «плотный отек» слизистой оболочки, бронхиальный секрет более вязкий [242]. При данном виде эндобронхита достоверно чаще в сравнении с эндобронхитом от воздействия кварцсодержащей или металлической пыли образуется деформация бронхиального дерева, трахеобронхиальная дискинезия, обтурация бронхов слизистыми пробками [224, 243]. С описанными изменениями можно связать выявленные нами особенности клинических проявлений заболевания в сравнении с больными других профессиональных групп. У электросварщиков вследствие сенсibiliзации к аллергическим компонентам сварочного аэрозоля рано развивается бронхоспазм, определяется более тяжелое течение, высокая частота обострения ПБ, частый интенсивный кашель, более выраженная бронхиальная обструкция со снижением толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, в результате проведенного анализа клинической картины профессионального бронхита в зависимости от выраженности патологического процесса, наличия артериальной гипертензии, а также профессии были выявлены особенности течения заболевания у обследованных лиц.

Установлены клинические особенности прогрессирования профессионального бронхита как в группе больных без артериальной гипертензии, так и у пациентов с сочетанной патологией. Доказано, что более высокие темпы прогрессирования, частота обострения ПБ, большая выраженность респираторной симптоматики, а также изменения показателей

спирографии и толерантности к физической нагрузке отмечены у больных ПБ с сопутствующей АГ, а среди профессиональных групп - у электросварщиков.

На основании приведенных данных можно выделить наиболее характерные факторы, способствующие прогрессированию профессионального бронхита: характер пылевой профессии, наличие сопутствующей АГ, частота обострения ПБ. При этом выраженность одышки, величина $ОФВ_1$ и расстояние при проведении теста с 6-минутной ходьбой могут применяться для оценки тяжести ПБ. Указанные признаки можно использовать в качестве показателей прогрессирования заболевания и оценки степени тяжести патологического процесса.

3.2. Результаты изучения качества жизни обследованных лиц

3.2.1. Общая характеристика качества жизни у обследованных лиц. Существующие клиничко-лабораторные и клиничко-инструментальные показатели полностью не отражают самочувствие пациента и уровень его здоровья. Результаты оценки здоровья самим обследуемым методом самоанкетирования с использованием стандартизованных вопросников являются более объективным критерием качества жизни (КЖ). Поэтому изменения КЖ, наряду с клинической симптоматикой, оценивают как прогностический признак прогрессирования заболевания [244, 245, 246]. В этой связи представляло интерес оценить КЖ больных ПБ (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Показатели качества жизни у обследованных лиц ($M \pm m$)

| Показатели | Контроль, n=15 | Больные ПБ, n=102 | p |
|-----------------------|----------------|-------------------|--------|
| «Симптомы», баллов | 1,7±0,15 | 67,5±6,64 | <0,001 |
| «Активность», баллов | 7,2±0,71 | 57,1±5,55 | <0,001 |
| «Воздействия», баллов | 0,9±0,05 | 46,1±4,24 | <0,001 |
| Общий балл | 3,12±0,21 | 51,9±4,25 | <0,001 |

Наибольшее значение в ухудшении КЖ обследованных больных ПБ относительно контрольной группы имели показатели «симптомы» ($67,5 \pm 6,64$ против $1,7 \pm 0,15$ баллов, $p < 0,001$), и «воздействия» ($46,1 \pm 4,24$ против $0,9 \pm 0,05$ баллов, $p < 0,001$), однако существенное отличие установлено также для показателя «активность» ($57,1 \pm 5,55$ против $7,2 \pm 0,71$ баллов, $p < 0,001$). Значение общего балла при этом также значительно изменялось - $51,9 \pm 4,25$ против $3,12 \pm 0,21$ баллов, $p < 0,001$ (рис. 3.1).

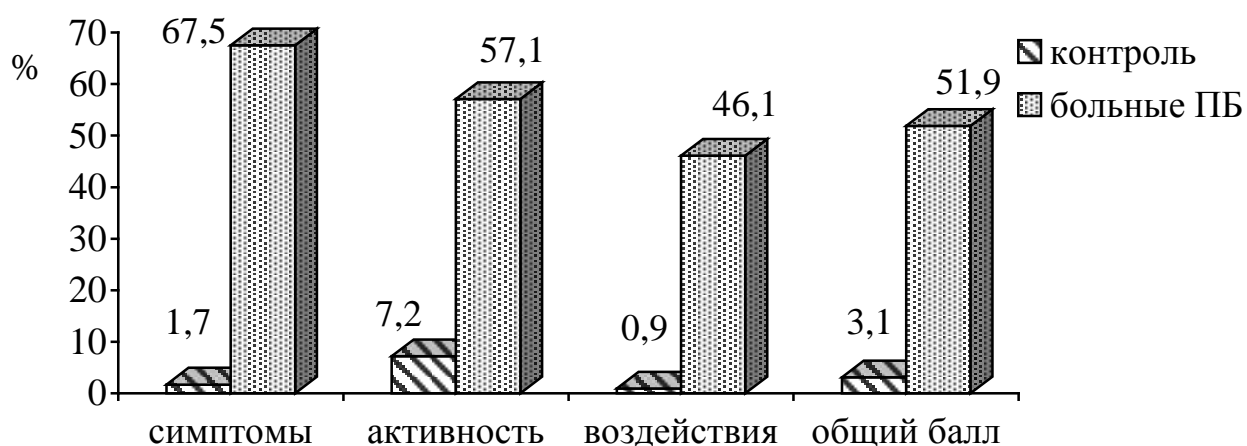


Рис. 3.1. Показатели качества жизни у обследованных лиц

Результаты наших исследований согласуются с литературными данными о негативном влиянии длительности ПБ и частоты обострения заболевания на КЖ пациентов [143, 160].

Наращение длительности ПБ сопровождалось негативным восприятием больными своего состояния здоровья (табл. 3.6).

Среди больных ПБ с длительностью заболевания 1-5 лет КЖ было существенно ниже, чем в контрольной группе (общий балл - $27,0 \pm 2,65$ против $3,12 \pm 0,21$, $p < 0,01$). В структуре снижения КЖ была высока роль респираторной симптоматики («симптомы» - $35,7 \pm 1,25$ против $1,7 \pm 0,15$ баллов, $p < 0,001$) и психосоциальных влияний («воздействия» - $32,5 \pm 0,15$ против $0,9 \pm 0,05$ баллов, $p < 0,001$).

**Показатели качества жизни у обследованных лиц
с различной длительностью профессионального бронхита (M±m)**

| Показатели | Контроль, n=15 | Длительность профессионального бронхита, лет | | | | |
|--------------------------|-------------------|--|---------------|----------------|---------------|------------------|
| | | 1-5, n=31 | 6-10, n=48 | 11-15, n=12 | 16-20, n=7 | более 20, n=4 |
| «Симптомы», баллов | 1,7±0,15 | 35,7±1,25 | 50,3±1,82 | 52,7±3,12 | 68,6±4,12 | 72,7±6,54 |
| «Активность», баллов | 7,2±0,71 | 18,3±0,76 | 49,6±3,54 | 52,5±3,87 | 57,5±4,68 | 69,3±6,52 |
| «Воздействия», баллов | 0,9±0,05 | 32,5±0,15 | 50,5±1,85 | 52,7±3,59 | 29,5±2,55 | 25,7±2,31 |
| Общий балл | 3,12±0,21 | 27,0±2,65 | 47,9±4,24 | 49,2±4,53 | 48,3±4,72 | 52,1±4,89 |

Примечание. Различия всех показателей в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,001$).

Удельный вес влияния ограниченной физической активности на КЖ был ниже, тем не менее показатель «активность» превышал контрольные значения более чем в 2 раза ($18,3 \pm 0,76$ против $7,2 \pm 0,71$ баллов, $p < 0,01$).

В группе пациентов с продолжительностью ПБ 6-10 лет установлено еще более значимое снижение КЖ (общий балл - $47,9 \pm 4,24$ против $3,12 \pm 0,21$ баллов, $p < 0,001$), причем удельный вес различных показателей КЖ был практически одинаков («симптомы» - $50,3 \pm 1,82$, «активность» - $49,6 \pm 3,54$, «воздействия» - $50,5 \pm 1,85$ баллов).

При продолжительности ПБ 11-15 лет сохранялась тенденция, характерная для предыдущей группы (общий балл - $49,2 \pm 4,53$, «симптомы» - $52,7 \pm 3,12$, «активность» - $52,5 \pm 3,87$, «воздействия» - $52,7 \pm 3,59$ баллов). Однако при длительности заболевания более 15 лет, а особенно - более 20 лет, в структуре снижения КЖ установлено существенное нарастание роли

респираторной симптоматики («симптомы» - $68,6 \pm 4,12$ и $72,7 \pm 6,54$ баллов соответственно) и ограничения физической активности («активность» - $57,5 \pm 4,68$ и $69,3 \pm 6,52$ баллов соответственно). Удельный вес социальных факторов понижался («воздействия» - $48,3 \pm 4,72$ и $52,1 \pm 4,89$ баллов соответственно). Общий балл значимо не менялся - $48,3 \pm 4,72$ и $52,1 \pm 4,89$ баллов соответственно.

Описанный характер изменений свидетельствует о том, что при нарастании длительности ПБ удельный вес отдельных компонентов в структуре КЖ отличается с превалированием дыхательных нарушений (показатель «симптомы») и ограничения физической активности (показатель «активность»).

Частота обострения заболевания является важным фактором, влияющим на психологический статус больного человека [247, 248]. Нами установлено прогрессирующее снижение КЖ по мере увеличения частоты обострения ПБ у обследованных больных (табл. 3.7).

Таблица 3.7

**Показатели качества жизни у обследованных лиц
с различной частотой обострения профессионального бронхита (M±m)**

| Показатели | Контроль, n=15 | Количество обострений | | |
|-----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | 1 раз в году и реже, n=41 | 2-3 раза в году, n=48 | 4-5 раз в году, n=13 |
| «Симптомы», баллов | $1,7 \pm 0,15$ | $26,3 \pm 2,41$ | $58,5 \pm 4,67$ | $75,2 \pm 6,84$ |
| «Активность», баллов | $7,2 \pm 0,71$ | $19,7 \pm 1,54$ | $54,5 \pm 4,75$ | $65,8 \pm 6,21$ |
| «Воздействия», баллов | $0,9 \pm 0,05$ | $15,6 \pm 1,23$ | $59,2 \pm 5,24$ | $77,4 \pm 7,26$ |
| Общий балл | $3,12 \pm 0,21$ | $18,7 \pm 1,54$ | $54,0 \pm 4,76$ | $69,0 \pm 6,25$ |

Примечание. Различия всех показателей в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,001$).

Как следует из таблицы, в группе пациентов с редкими (1 раз в году и

реже) обострениями заболевания снижение всех показателей КЖ было значимым относительно контроля (общий балл – $18,7 \pm 1,54$ против $3,12 \pm 0,21$, «симптомы» - $26,3 \pm 2,41$ против $1,7 \pm 0,15$, «активность» - $19,7 \pm 1,54$ против $7,2 \pm 0,71$, «воздействия» - $15,6 \pm 1,23$ против $0,9 \pm 0,05$ баллов, $p < 0,001$). При этом наибольшее влияние на снижение КЖ имела респираторная симптоматика (показатель «симптомы»).

С нарастанием количества обострений ПБ (2-3 раза и 4-5 раз) в году снижение КЖ было более существенным (общий балл – $54,0 \pm 4,76$ и $69,0 \pm 6,25$, «активность» - $54,5 \pm 4,75$ и $65,8 \pm 6,21$ баллов соответственно). Наибольший удельный вес в изменении КЖ имело нарастающее влияние респираторных симптомов («симптомы» - $58,5 \pm 4,67$ и $75,2 \pm 6,84$ баллов) и психосоциальных факторов («воздействия» - $59,2 \pm 5,24$ и $77,4 \pm 7,26$ баллов соответственно).

Следовательно, в структуре снижения КЖ, помимо влияния респираторной симптоматики, с нарастанием частоты обострения ПБ большое значение приобретают социальные ограничения, связанные с болезнью.

Таким образом, изучение КЖ у обследованных больных выявило его снижение за счет всех показателей. Однако с увеличением длительности заболевания превалирующую роль в снижении КЖ играла респираторная симптоматика («симптомы») и ограничение физической активности пациентов («активность»). При нарастании частоты обострения заболевания больший удельный вес имело влияние дыхательных расстройств («симптомы») и психосоциальных факторов («воздействия»).

3.2.2. Влияние сочетанной патологии – профессионального бронхита с артериальной гипертензией - на качество жизни больных. Известно, то при АГ определяется снижение КЖ на фоне угнетенного, подавленного настроения, фиксации внимания на состоянии здоровья [249, 250].

Снижение КЖ у обследованных больных ПБ было более выраженным при наличии сопутствующей АГ (табл. 3.8).

Показатели качества жизни у обследованных лиц

| Показатели | Группа контроля, n=15 | Основная группа, n=58 | Группа сравнения, n=44 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| «Симптомы», баллов | 1,7±0,15 | 66,5±6,82 | 58,9±6,47 |
| «Активность», баллов | 7,2±0,71 | 54,8±5,67 | 50,6±5,43 |
| «Воздействия», баллов | 0,9±0,05 | 44,2±4,40 | 37,5±4,09 |
| Общий балл | 3,12±0,21 | 50,9±4,63 | 45,7±3,88 |

Примечание. Различия всех показателей в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,001$).

Как следует из представленной таблицы, в основной группе существенно изменялся, в сравнении с контролем, общий балл (50,9±4,63 против 3,12±0,21 баллов, $p < 0,001$). Наибольшая доля выявленных изменений обусловлена повышением показателя «симптомы» (66,5±6,82 против 1,7±0,15 баллов), в меньшей мере - «активность» (54,8±5,67 против 7,2±0,71 баллов) и «воздействия» (44,2±4,40 против 0,9±0,05 баллов), $p < 0,001$.

В группе сравнения изменения показателей КЖ были меньшими: общий балл составил 45,7±3,88 баллов, «симптомы» - 58,9±6,47 баллов, «активность» - 50,6±5,43 баллов, «воздействия» - 37,5±4,09 баллов.

Известно, что для используемого нами респираторного вопросника госпиталя Св. Георгия клинически значимыми признаны изменения показателей на 4 балла и более [247]. Разница средних значений показателей КЖ у обследованных нами больных основной группы и группы сравнения превышала этот порог, особенно по критериям «симптомы» и «воздействия».

Таким образом, в структуре снижения КЖ больных ПБ превалирует влияние респираторной симптоматики (критерий «симптомы»). Менее существенное воздействие на КЖ оказывает ограничение физической активности («активность») и психосоциальные последствия болезни

(«воздействия»). Указанная закономерность сохраняется как у больных ПБ на фоне АГ, так и у пациентов с ПБ без сочетанной патологии.

При сочетании ПБ и АГ установлено более существенное снижение КЖ пациентов, чем при ПБ без сопутствующей патологии, преимущественно за счет респираторного («симптомы») и психосоциального («воздействия») компонентов. Возможно, это обусловлено большей выраженностью респираторных симптомов (кашля, одышки), более низкими показателями функции внешнего дыхания, меньшей обратимостью бронхиальной обструкции, более частыми обострениями ПБ, а также большей потребностью в бронхолитиках короткого действия и необходимостью длительной фармакотерапии сопутствующей АГ у больных ПБ с сочетанной патологией.

3.2.3. Изменения качества жизни обследованных больных в зависимости от выраженности профессионального бронхита. Известно, что степень снижения КЖ определяется выраженностью хронической бронхолегочной патологии [144, 251]. У обследованных нами больных ПБ установлено нарастающее ухудшение КЖ по мере прогрессирования заболевания (табл. 3.9).

Уже при ранних формах ПБ без обструктивных нарушений установлено ухудшение КЖ в сравнении с контролем: общий балл составил $36,1 \pm 3,58$ против $3,12 \pm 0,21$ баллов ($p < 0,001$). Изменялся показатель «симптомы» ($49,6 \pm 4,92$ против $1,7 \pm 0,15$ баллов), в меньшей степени – «активность» ($40,9 \pm 4,07$ против $7,2 \pm 0,71$ баллов) и «воздействия» ($29,4 \pm 2,90$ против $0,9 \pm 0,05$ баллов), $p < 0,001$. Прогрессирование ПБ, развитие обструктивных форм заболевания сопровождалось более выраженным снижением КЖ.

Особенности изменения КЖ у больных ПБ при различной выраженности патологического процесса более четко определялись при сопоставлении изучаемых показателей между группами.

У пациентов с ХОБЛ I стадии в сравнении с больными ПБ без обструктивных нарушений выявлено существенное изменение общего балла

($48,1 \pm 3,54$ против $36,1 \pm 3,58$, $p < 0,05$). При этом наиболее выраженное изменение установлено по критерию «воздействия» ($41,0 \pm 3,57$ против $29,4 \pm 2,90$, $p < 0,02$), отличия остальных показателей были статистически менее значимыми: «активность» - $54,3 \pm 5,17$ против $40,9 \pm 4,07$, $p < 0,05$; «симптомы» - $63,0 \pm 6,21$ против $49,6 \pm 4,92$, $p < 0,1$. При ХОБЛ II стадии эти различия в сравнении с больными ПБ без обструкции были более выраженными.

Таблица 3.9

**Показатели качества жизни у обследованных лиц
с различной выраженностью патологического процесса**

| Показатели | Контроль, n=15 | ПБ (необстр.), n=25 | ХОБЛ I, n=28 | ХОБЛ II, n=49 |
|-----------------------|-------------------|------------------------|-----------------|------------------|
| «Симптомы», баллов | $1,7 \pm 0,15$ | $49,6 \pm 4,92$ | $63,0 \pm 6,21$ | $75,7 \pm 7,07$ |
| «Активность», баллов | $7,2 \pm 0,71$ | $40,9 \pm 4,07$ | $54,3 \pm 5,17$ | $63,1 \pm 5,93$ |
| «Воздействия», баллов | $0,9 \pm 0,05$ | $29,4 \pm 2,90$ | $41,0 \pm 3,57$ | $52,3 \pm 4,92$ |
| Общий балл | $3,12 \pm 0,21$ | $36,1 \pm 3,58$ | $48,1 \pm 3,54$ | $60,8 \pm 4,97$ |

Примечание. Различия всех показателей в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,001$).

Следовательно, по мере прогрессирования ПБ было установлено нарастающее снижение всех показателей КЖ. Однако структура изменений КЖ имела определенные особенности при необструктивных и обструктивных формах заболевания. Так, у больных ПБ без признаков бронхиальной обструкции в сравнении со здоровыми лицами наиболее существенное влияние на КЖ оказывали респираторные проявления (критерий «симптомы»). У пациентов с ХОБЛ уже при I стадии не менее важное значение в ухудшении КЖ имело влияние психосоциальных факторов (параметр «воздействия»).

3.2.4. Особенности качества жизни больных профессиональным бронхитом в зависимости от профессии. Известно, что на КЖ оказывают влияние не только наличие и выраженность

заболевания, но и демографические показатели, социально-бытовые условия обследуемых [244]. В то же время профессиональные аспекты этой проблемы изучены недостаточно. Поэтому мы провели анализ показателей КЖ в зависимости от профессии обследованных. В результате установлены особенности изменения КЖ у больных различных профессий (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Показатели качества жизни у обследованных лиц
различных профессиональных групп**

| Показатели | Контроль, n=15 | Литейщики, n=50 | Шлифовщики, n=16 | Сварщики, n=36 |
|-----------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| «Симптомы», баллов | 1,7±0,15 | 67,7±6,89 | 54,8±6,49 | 79,9±6,55 |
| «Активность», баллов | 7,2±0,71 | 57,6±5,88 | 50,7±4,92 | 63,1±5,84 |
| «Воздействия», баллов | 0,9±0,05 | 46,2±4,12 | 39,5±4,26 | 52,5±4,34 |
| Общий балл | 3,12±0,21 | 54,9±4,38 | 46,5±4,12 | 62,7±4,26 |

Примечание. Различия всех показателей в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,001$).

В группе литейщиков в сравнении с контролем выявлены выраженные изменения общего балла (54,9±4,38 против 3,12±0,21 баллов), преимущественно за счет показателя «воздействия» (46,2±4,12 против 0,9±0,05 баллов), $p < 0,001$. Существенными были также сдвиги показателей «симптомы» (67,7±6,89 против 1,7±0,15 баллов), и «активность» (57,6±5,88 против 7,2±0,71 баллов), $p < 0,002$.

У шлифовщиков изменения КЖ были менее выраженными, однако статистически значимо отличались от контрольных величин: общий балл - 46,2±4,12 против 3,12±0,21, «симптомы» - 54,8±6,49 против 1,7±0,15, «воздействия» - 39,5±4,26 против 0,9±0,05, «активность» - 50,7±4,92 против 7,2±0,71, ($p < 0,002$).

Более выраженные сдвиги показателей КЖ установлены в группе

сварщиков. Общий показатель составил $62,7 \pm 4,26$ против $3,12 \pm 0,21$ баллов, «симптомы» - $79,9 \pm 6,55$ против $1,7 \pm 0,15$ баллов, «активность» - $63,1 \pm 5,84$ против $7,2 \pm 0,71$ баллов, «воздействия» - $52,5 \pm 4,34$ против $0,9 \pm 0,05$ баллов, ($p < 0,001$).

Для оценки особенностей структуры изменений КЖ в различных профессиональных группах показатели КЖ были проранжированы по уровню значимости (p) различия, причем ранг 1 соответствовал минимальному влиянию на КЖ, ранг 2 – среднему, ранг 3 – максимальному (табл. 3.11).

Таблица 3.11

**Ранговая оценка показателей качества жизни
у обследованных лиц различных профессиональных групп**

| Ранг | Литейщики | Шлифовщики | Сварщики |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | «активность» | «симптомы» | «воздействия» |
| 2 | «симптомы» | «активность» | «активность» |
| 3 | «воздействия» | «воздействия» | «симптомы» |

Как видно из представленной таблицы, влияние отдельных факторов на КЖ больных ПБ отличалось в различных профессиональных группах.

В группе литейщиков наибольшее значение имели психосоциальные аспекты и в меньшей мере – влияние респираторной симптоматики и ограничения физической активности. Среди шлифовщиков также преобладал показатель влияния психосоциальных факторов, однако следующим по значимости было ограничение двигательных возможностей, и наименьший ранг имело влияние дыхательных нарушений. У сварщиков в структуре изменений КЖ доминировало влияние респираторных симптомов, затем – психосоциального компонента, и в меньшей степени – ограничений физической деятельности.

Описанные особенности структуры КЖ у лиц различных профессий, очевидно, объясняются прежде всего спецификой клинического течения ПБ в

каждой из профессиональных групп. Например, доминирующее влияние респираторных нарушений и ограничения физической активности в группе сварщиков может быть обусловлено тем, что именно в этой профессиональной группе установлена более выраженная клиническая симптоматика, частые обострения ПБ, снижение толерантности к физической нагрузке. В то же время у литейщиков менее выраженные клинические проявления отразились на изменении КЖ с превалированием психосоциальных факторов. В группе шлифовщиков более мягкое течение заболевания сопровождалось меньшими значениями респираторной симптоматики.

Следовательно, у обследованных больных ПБ отдельных профессий установлены изменения всех показателей КЖ. Структура сдвигов компонентов КЖ имела свои особенности в различных профессиональных группах.

В заключение раздела, посвященного изучению качества жизни больных профессиональным бронхитом, можно сделать следующий вывод. У всех обследованных больных отмечалось снижение КЖ. Существенное значение в снижении КЖ и изменении его структуры играют продолжительность заболевания, частота обострения, наличие сопутствующей АГ, выраженность патологического процесса, профессия (рис. 3.2).

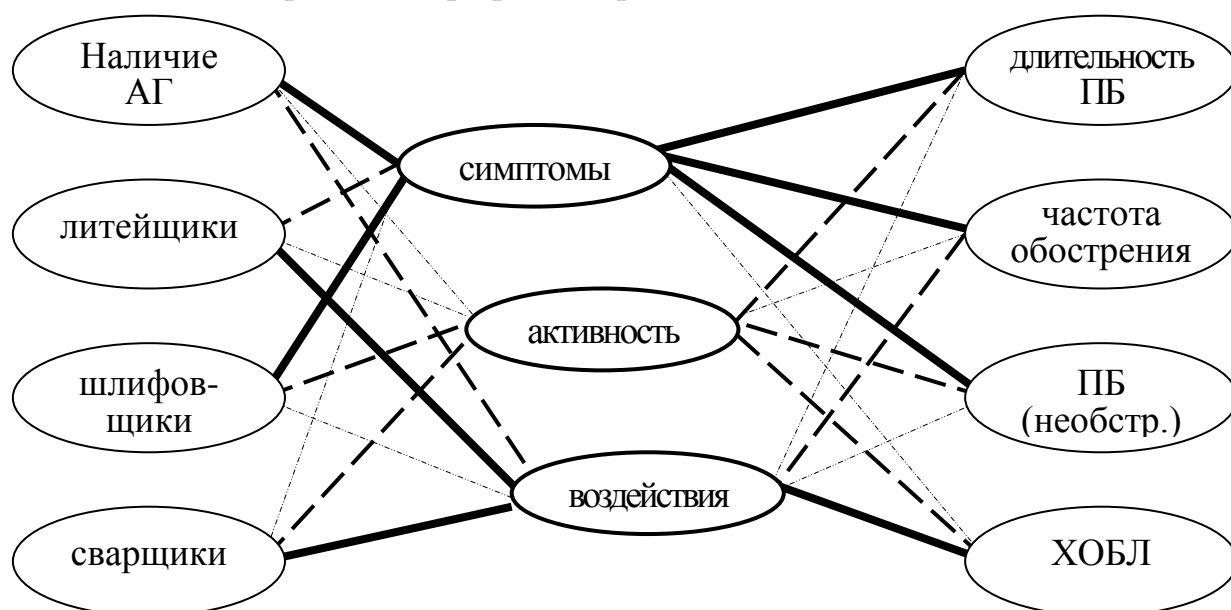


Рис. 3.2. Структура изменений показателей КЖ в различных клинических группах.

Установленные изменения показателей качества жизни можно использовать как дополнительные критерии в оценке состояния здоровья пациентов с профессиональным бронхитом и АГ.

3.3. Результаты изучения иммунного статуса

3.3.1. Общая характеристика иммунного статуса у обследованных лиц. Клиническая оценка результатов исследования иммунного статуса у обследованных лиц позволила установить различной выраженности иммунодефицитное состояние (преимущественно за счет клеточного звена) с признаками напряжения гуморального иммунитета и разнонаправленным характером иммунологических сдвигов (табл. 3.12). Так, были сниженными в сравнении с контролем показатели клеточного иммунитета: CD3 ($5,0 \pm 0,49$ против $5,1 \pm 0,05$ клеток $\cdot 10^9/\text{л}$), Th1 ($49,7 \pm 5,77$ % против $34,0 \pm 3,38$ %), CD16 ($16,2 \pm 1,55$ % против $19,7 \pm 2,08$ %). Определялось угнетение фагоцитарной функции нейтрофилов: активность фагоцитоза составила $57,0 \pm 6,89$ % против $74,0 \pm 1,48$ % в группе контроля, фагоцитарный индекс (ФИ) – $3,7 \pm 0,47$ % против $4,8 \pm 0,53$ %, фагоцитарное число (ФЧ) – $3,0 \pm 0,37$ % против $4,2 \pm 0,51$ %, завершенность фагоцитоза составила $53,0 \pm 5,92$ % против $68,3 \pm 7,15$ %. Титр комплементарной активности также был сниженным: ($69,6 \pm 8,03$ против $83,9 \pm 10,25$ Ед/мл). В то же время CD8 определялись в повышенных концентрациях ($33,9 \pm 3,76$ против $27,5 \pm 21,9$ %). Увеличение содержания CD4 ($48,9 \pm 0,83$ % против $35,7 \pm 4,93$ %) нашло отражение в повышении иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($3,3 \pm 0,29$ против $1,8 \pm 0,25$). Об активации гуморального звена иммунитета свидетельствовали повышенные концентрации иммуноглобулинов: IgM ($2,1 \pm 0,15$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л), IgG ($19,1 \pm 0,20$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л) и ЦИК ($54,3 \pm 6,14$ против $43,7 \pm 5,91$ МЕ/мл), в то время как содержание IgA снижалось ($1,2 \pm 0,21$ против $1,7 \pm 0,57$ г/л).

Показатели иммунного статуса у обследованных лиц (M±m)

| Показатели | Контроль, n=15 | Больные ПБ, n=102 | p |
|--|-------------------|----------------------|-------|
| Лейкоциты, клеток * 10 ⁹ /л | 5,1±0,05 | 5,0±0,49 | >0,05 |
| Лимфоциты, % | 34,0±3,38 | 31,4±3,69 | >0,05 |
| CD3, % | 78,3±7,54 | 48,6±1,03 | <0,05 |
| CD4, % | 35,7±4,93 | 48,9±0,83 | <0,05 |
| Th1, % | 58,3±5,91 | 49,7±5,77 | <0,05 |
| Th2, % | 47,9±4,81 | 53,1±5,97 | >0,05 |
| CD8, % | 27,5±2,79 | 33,9±3,76 | <0,05 |
| CD4 / CD8 | 1,8±0,25 | 3,3±0,29 | <0,05 |
| CD16, % | 19,7±2,08 | 16,2±1,55 | <0,05 |
| CD22, % | 27,9±3,18 | 32,7±3,47 | <0,1 |
| АФ, % | 74,0±1,48 | 57,0±6,89 | <0,05 |
| ФИ, % | 4,8±0,53 | 3,7±0,47 | <0,05 |
| ФЧ, % | 4,2±0,51 | 3,0±0,37 | <0,05 |
| ЗФ, % | 68,3±7,15 | 53,0±5,92 | <0,05 |
| НСТ-тест, % | 8,8±0,85 | 7,4±0,81 | <0,05 |
| РТМЛ, % | 32,3±3,35 | 47,8±4,83 | <0,05 |
| IgA, г/л | 1,7±0,57 | 1,2±0,21 | <0,05 |
| IgM, г/л | 1,1±0,35 | 2,1±0,15 | <0,05 |
| IgG, г/л | 10,7±1,15 | 19,1±0,20 | <0,05 |
| IgE, МЕ | 67,5±6,51 | 72,7±8,14 | >0,05 |
| ЦИК, МЕ/мл | 43,7±5,91 | 54,3±6,14 | <0,05 |
| Ко, Ед/мл | 83,9±10,25 | 69,6±8,03 | <0,05 |

Снижение концентрации Т-лимфоцитов с фенотипом CD3 многими авторами считается закономерным в условиях длительного персистирования хронического воспалительного процесса и свидетельствует о формировании

вторичного иммунодефицита [71, 145].

Как указывалось ранее, длительность ПБ у обследованных нами пациентов достигала 22 лет. Логично предположить, что определенное значение в генезе такой продолжительной персистенции заболевания могла иметь недостаточность иммунной системы.

В патогенезе выявленной иммунологической недостаточности существенное место можно отвести нарушению регуляции клеточного иммунитета. Так, учитывая известную координирующую роль субпопуляции Th1 в иммунном процессе, обнаруженное статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение ее содержания в крови обследованных больных может рассматриваться в качестве одного из механизмов угнетения клеточного неспецифического звена иммунитета (нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов, снижение уровня CD16) и нарушения регуляции интенсивности иммунного ответа (повышение концентрации CD8).

Установленное нами снижение всех изучаемых показателей фагоцитарной функции нейтрофилов обусловлено нарушением регуляции неспецифического клеточного звена иммунитета. В то же время результаты проведения теста с НСТ свидетельствуют об угнетении внутриклеточной НАДФ-Н-оксидазной системы, т.е. кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов ($7,4 \pm 0,81\%$ против $8,8 \pm 0,85\%$ в контроле, $p < 0,05$). Причиной такого нарушения метаболизма фагоцитов является энергодефицитное состояние. Последнее возникает вследствие как повышенной функциональной активности, так и недостаточного поступления кислорода в клетку в условиях гипоксии, присущей больным ПБ и АГ [66, 56, 252]. Это, очевидно, является одним из механизмов иммуносупрессии у обследованных нами лиц.

В свою очередь, пониженные уровни общих Т-лимфоцитов CD3, естественных киллеров CD 16, а также угнетение фагоцитирующей функции нейтрофилов обуславливают недостаточность противoinфекционного иммунитета, с чем можно связать ранее описанную нами высокую частоту обострений ПБ (до 5 раз в году) у обследованных больных.

Что касается гуморального звена иммунитета - нами были выявлены признаки его активации, а также увеличение содержания CD22, что, очевидно, связано с хроническим воспалительным процессом у наших пациентов. По мнению некоторых авторов, одной из причин повышения уровня CD22 в крови может быть персистирующая лимфопролиферативная активность иммунной системы в ответ на воздействие промышленной пыли как аллергена [140, 145].

Среди факторов гуморального звена иммунитета значительную роль играют иммуноглобулины. Нами установлен разнонаправленный характер изменения концентрации этих веществ: уровни IgM, IgG повышались при сниженных значениях IgA.

Повышение содержания IgM ($2,1 \pm 0,15$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л, $p < 0,05$) в крови больных может расцениваться как компенсаторно-приспособительная реакция иммунной системы в ответ на угнетение клеточного звена иммунитета. Это предположение основывается на способности IgM к опсонизации антигена, привлечению фагоцитов и активации фагоцитоза. С увеличением концентрации IgM можно связать также снижение титра комплементарной активности, повышение уровня ЦИК ввиду высокой способности данного иммуноглобулина к агглютинации и связыванию комплемента.

Имуноглобулины класса G являются основными антителами, обеспечивающими вторичный иммунный ответ [145]. Мы полагаем, что повышение концентрации IgG у обследованных больных ($19,1 \pm 0,20$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л) является следствием сенсibilизации к компонентам промышленной пыли. Кроме того, учитывая высокую способность данного иммуноглобулина к агглютинации и связыванию комплемента, повышением его концентрации можно объяснить и снижение титра комплементарной активности сыворотки крови, и повышение уровня ЦИК.

Концентрация IgA у обследованных нами больных понижалась ($1,2 \pm 0,21$ против $1,7 \pm 0,57$, $p < 0,05$), однако не выходила за рамки референтных величин для соответствующей возрастной популяции. Пониженная выработка IgA может быть связана с неадекватной функциональной активностью

соответствующего клона плазматических клеток в результате подавляющего влияния Т-супрессоров (CD8) [140]. Одним из механизмов разнонаправленности изменения концентрации IgG, с одной стороны, и IgA – с другой, у обследованных больных ПБ может быть Т-зависимая (посредством стимулирующего влияния CD4) выработка IgG, в то время как IgA относится к Т-независимым иммуноглобулинам. В свою очередь, пониженный уровень IgA оказывает влияние на активность комплемента у обследованных больных. Последняя снижалась до $69,6 \pm 8,03$ против $83,9 \pm 10,25$ Ед/мл ($p < 0,05$). Снижение титра комплементарной активности сопровождается угнетением опсонизирующей функции комплемента и комплементзависимой цитотоксичности. Более частые обострения и большая выраженность патологического процесса у обследованных больных обусловлены, по-видимому, выявленным снижением неспецифической иммунореактивности.

Для оценки влияния длительности заболевания на состояние иммунитета больные были разделены на 5 групп. По мере увеличения длительности ПБ происходило угнетение неспецифического и клеточного звеньев иммунитета. В то же время гуморальный иммунитет характеризовался нарастанием уровней IgM, IgG и динамичными разнонаправленными изменениями IgA (табл. 3.13).

При длительности ПБ 1-5 лет установлено незначительная активация неспецифического иммунитета, не достигавшая статистически значимых различий в сравнении с контролем. Показатели клеточного иммунитета были сниженными (CD3 – $54,7 \pm 1,19\%$ против $78,3 \pm 7,54$, Th1 – $55,5 \pm 5,68\%$ против $58,3 \pm 5,91\%$, $p < 0,05$) в то время как иммунорегуляторный индекс повышался ($2,5 \pm 0,32$ против $1,8 \pm 0,25$, $p < 0,05$). Гуморальный статус характеризовался повышенными уровнями иммуноглобулинов всех классов, в особенности IgA – $2,6 \pm 0,20$ против $1,7 \pm 0,57$ г/л и IgG – $13,5 \pm 0,20$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л ($p < 0,05$). Повышение уровня IgM было менее значимым ($p < 0,1$).

При продолжительности ПБ 6-10 лет показатели неспецифического иммунитета снижались в сравнении с контролем (CD16 – $17,4 \pm 1,55\%$ против $19,7 \pm 2,08\%$, активность фагоцитоза – $63,7 \pm 6,87\%$ против $74,0 \pm 1,48\%$, $p < 0,05$).

Показатели клеточного иммунитета также снижались. В то же время, показатели гуморального звена иммунитета повышались, как в сравнении с контролем, так и с предыдущей группой.

Таблица 3.13

**Показатели иммунного статуса у обследованных лиц
с различной длительностью профессионального бронхита (M±m)**

| Показатели | Контроль, n=15 | Длительность профессионального бронхита, лет | | | | |
|------------|-------------------|--|---------------|----------------|---------------|------------------|
| | | 1-5, n=31 | 6-10, n=48 | 11-15, n=12 | 16-20, n=7 | более 20, n=4 |
| CD3, % | 78,3±7,54 | 54,7±1,19* | 53,5±1,23* | 45,1±0,93* | 44,8±0,91* | 44,7±0,87* |
| Th1, % | 58,3±5,91 | 55,5±5,68* | 54,9±5,81* | 46,7±5,79* | 45,9±5,82* | 45,7±5,76* |
| CD4 / CD8 | 1,8±0,25 | 2,5±0,32* | 3,7±0,30* | 3,5±0,26* | 2,8±0,27* | 2,1±0,29* |
| CD16, % | 19,7±2,08 | 20,5±1,57 | 17,4±1,55* | 15,0±1,54* | 14,6±1,56* | 13,4±1,53* |
| CD22, % | 27,9±3,18 | 32,1±3,45 | 32,3±3,43 | 32,7±3,47 | 32,9±3,49 | 33,5±3,51 |
| АФ, % | 74,0±1,48 | 75,8±6,91 | 63,7±6,87* | 51,6±6,96* | 48,7±6,82* | 45,2±6,89* |
| IgA, г/л | 1,7±0,57 | 2,6±0,20* | 2,3±0,16* | 1,4±0,22* | 1,3±0,23* | 1,1±0,21* |
| IgM, г/л | 1,1±0,35 | 1,5±0,14 | 1,9±0,15* | 2,1±0,16* | 2,3±0,17* | 2,5±0,13* |
| IgG, г/л | 10,7±1,15 | 13,5±0,20* | 19,6±0,21* | 20,3±0,23* | 20,5±0,19* | 21,6±0,18* |
| Ко, Ед/мл | 83,9±10,25 | 85,1±8,54 | 81,5±8,72 | 61,7±8,15* | 60,1±7,36* | 59,6±7,37* |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны (p<0,05)

При длительности ПБ более 10 лет происходило дальнейшее угнетение всех компонентов неспецифической иммунной реактивности и клеточного иммунитета. Со стороны гуморального иммунитета определялось повышение IgG и IgM и снижение уровня IgA.

То есть, при длительности ПБ до 5 лет показатели неспецифического иммунитета, а также уровень IgA превышали контрольные значения, отражая гиперактивность неспецифического иммунного ответа в ранний период развития ПБ. На такую особенность указывают и другие авторы [141, 243, 253].

Наиболее выраженные иммунные нарушения во всех звеньях иммунитета отмечались у больных с длительностью заболевания 11 и более лет. Этот период оказался тем «порогом», выше которого иммунные нарушения достигали значений, выходящих за рамки нормативных величин, что согласуется с данными литературы о связи выраженности иммунных сдвигов с продолжительностью патологического процесса [56, 58, 145].

Частота обострения заболевания связана с состоянием иммунитета [58, 140]. Нами установлены особенности иммунных нарушений при различной частоте обострения ПБ у обследованных больных (табл. 3.14).

Таблица 3.14

**Показатели иммунного статуса у обследованных лиц
с различной частотой обострения профессионального бронхита (M±m)**

| Показатели | Контроль, n=15 | Количество обострений | | |
|------------|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | 1 раз в году и реже, n=41 | 2-3 раза в году, n=48 | 4-5 раз в году, n=13 |
| CD3, % | 78,3±7,54 | 54,1±1,05* | 51,2±1,11* | 40,6±0,93* |
| Th1, % | 58,3±5,91 | 53,5±5,70* | 51,6±5,81* | 44,1±5,79* |
| CD4 / CD8 | 1,8±0,25 | 2,5±0,32* | 3,5±0,30* | 3,9±0,26* |
| CD16, % | 19,7±2,08 | 18,3±1,57 | 15,5±1,55 | 14,8±1,54* |
| CD22, % | 27,9±3,18 | 26,8±3,21 | 27,5±3,17 | 28,1±3,16 |
| АФ, % | 74,0±1,48 | 71,5±6,87 | 52,3±6,85* | 47,2±6,96* |
| IgA, г/л | 1,7±0,57 | 1,4±0,20 | 1,2±0,20 | 1,1±0,22* |
| IgM, г/л | 1,1±0,35 | 1,8±0,14* | 2,1±0,15* | 2,3±0,16* |
| IgG, г/л | 10,7±1,15 | 13,7±0,20* | 20,9±0,19* | 22,6±0,22* |
| Ко, Ед/мл | 83,9±10,25 | 80,3±8,57 | 66,9±8,11* | 61,5±7,41* |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны (p<0,05)

Как видно из представленной таблицы, в группе больных с редкими

обострениями ПБ (1 раз в году и реже) показатели неспецифического иммунитета снижались незначительно. Признаки угнетения клеточного звена иммунной системы были более выраженными – так, уровень CD3 составил $54,1 \pm 1,05$ % против $78,3 \pm 7,54$ % в контроле ($p < 0,05$). Такие показатели гуморального звена иммунитета, как IgG и IgM повышались: концентрация IgG - до $13,7 \pm 0,20$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л в контроле ($p < 0,05$) и IgM - до $1,8 \pm 0,14$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л в контроле ($p < 0,05$). Однако содержание IgA понижалось.

У пациентов с более частыми обострениями снижение показателей неспецифического звена иммунитета было более существенным, особенно при количестве обострений до 4-5 раз: CD16 – $14,8 \pm 1,54$ % против $19,7 \pm 2,08$ %, активность фагоцитоза – $47,2 \pm 6,96$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, титр комплементарной активности – $61,5 \pm 7,41$ против $83,9 \pm 10,25$ Ед/мл ($p < 0,05$). Показатели клеточного иммунитета также существенно снижались, в то время как индекс CD4/CD8 нарастал, достигая максимума при наибольшей частоте обострения ПБ ($3,9 \pm 0,26$ против $1,8 \pm 0,25$ в контроле, $p < 0,01$). Последнее, очевидно, явилось отражением значительной активации гуморального иммунного ответа у пациентов с частотой обострения более 3 раз в году. Так, именно в этой группе обследованных установлены более существенное повышение концентрации IgG - $20,9 \pm 0,19$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л в контрольной группе ($p < 0,01$). Повышался также уровень IgM, достигая достоверных различий при частых (4-5 раз в году) обострениях ($2,3 \pm 0,16$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л в контроле, $p < 0,05$). Концентрация IgA наоборот - снижалась, достигая достоверного различия показателя при обострениях 4-5 раз в году ($1,1 \pm 0,22$ против $1,7 \pm 0,57$ г/л, $p < 0,05$).

Следовательно, по мере нарастания частоты обострения ПБ показатели неспецифического и клеточного звеньев иммунитета снижались, причем более выраженным это снижение оказалось при количестве обострений ПБ более 3 раз в течение года. В то же время иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 равномерно нарастал, отражая, по-видимому, напряженность гуморального звена иммунитета. Гуморальный иммунитет характеризовался повышением

концентрации IgM и IgG и снижением IgA по мере увеличения частоты обострений ПБ.

Проведенная нами оценка иммунного статуса у всей группы больных профессиональным бронхитом, а также анализ показателей иммунограммы при различной длительности, частоте обострения заболевания позволили установить следующие особенности состояния иммунной системы. На фоне угнетения клеточного иммунитета (снижение концентрации CD3, Th1) и факторов неспецифической иммунной реактивности (угнетение фагоцитоза, комплементарной активности, снижение уровня CD16) выявлены разнонаправленные изменения концентрации иммуноглобулинов с повышением содержания IgM, IgG и снижением IgA. При этом наиболее существенную, статистически значимую выраженность указанные нарушения имели при длительности ПБ более 10 лет и при частоте обострения заболевания более 3 раз в течение года.

3.3.2. Оценка иммунного статуса у больных профессиональным бронхитом без сочетанной патологии и при наличии сопутствующей артериальной гипертензии. Известно, что артериальная гипертензия влияет на состояние иммунной реактивности. Большинство авторов указывает на активацию при артериальной гипертензии как неспецифического, так и специфического клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [182, 254].

Сочетание ПБ и АГ создает особые условия функционирования для иммунной системы: наличие хронического воспалительного процесса, сенсибилизации к компонентам пыли, дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, гипоксии, эндотелиальной дисфункции, изменений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и метаболизме катехоламинов [7, 8, 18, 38]. В этой связи представляло интерес изучить состояние иммунитета у больных ПБ в сочетании с АГ, в основной группе, и без сопутствующей АГ, в группе сравнения (табл. 3.15).

Показатели иммунного статуса ($M \pm m$) у обследованных лиц

| Показатели | Группа контроля, n=15 | Основная группа, n=58 | Группа сравнения, n=44 |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Лейкоциты, клеток * 10^9 /л | 5,1±0,05 | 4,9±0,51 | 5,0±0,53 |
| Лимфоциты, % | 34,0±3,38 | 31,0±4,13 | 31,7±3,25 |
| CD3, % | 78,3±7,54 | 44,5±0,86* ** | 52,7±1,2* ** |
| CD4, % | 35,7±4,93 | 53,8±1,23* ** | 44,7±0,43* ** |
| Th1, % | 58,3±5,91 | 47,5±5,71 | 51,8±5,82 |
| Th2, % | 47,9±4,81 | 56,3±6,32 | 49,8±5,61 |
| CD8, % | 27,5±2,79 | 34,4±3,50* | 33,0±3,20 |
| CD4 / CD8 | 1,8±0,25 | 3,5±0,17* | 3,1±0,41* |
| CD16, % | 19,7±2,08 | 14,9±1,51* | 18,4±1,87 |
| CD22, % | 27,9±3,18 | 35,4±3,56* | 33,3±3,51 |
| АФ, % | 74,0±1,48 | 52,3±7,51* | 61,7±6,27* |
| ФИ, % | 4,8±0,53 | 3,2±0,41* | 4,1±0,52 |
| ФЧ, % | 4,2±0,51 | 2,9±0,32* | 3,4±0,41 |
| ЗФ, % | 68,3±7,15 | 51,7±6,37* | 54,3±5,47 |
| НСТ-тест, % | 8,8±0,85 | 6,8±0,75* | 8,0±0,87 |
| IgA, г/л | 1,7±0,57 | 1,3±0,19 | 1,5±0,23 |
| IgM, г/л | 1,1±0,35 | 2,3±0,14* ** | 1,8±0,15* ** |
| IgG, г/л | 10,7±1,15 | 19,9±0,16* ** | 18,3±0,23* ** |
| IgE, МЕ | 67,5±6,51 | 73,8±8,45 | 71,5±7,83 |
| ЦИК, МЕ/мл | 43,7±5,91 | 55,4±6,81 | 53,1±5,47 |
| Ко, Ед/мл | 83,9±10,25 | 67,7±8,21 | 71,5±7,85 |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,05$); ** - различия между I и II группами достоверны ($p < 0,05$)

Результаты изучения состояния иммунной системы у больных с

сочетанной патологией свидетельствовали об угнетении неспецифического и клеточного звеньев иммунитета на фоне активации гуморального.

Изменения неспецифического иммунитета характеризовались снижением популяции CD16 до $14,9 \pm 1,51$ % против $19,7 \pm 2,08$ %, снижением активности фагоцитоза до $52,3 \pm 7,51$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, фагоцитарного индекса – до $3,2 \pm 0,41$ % против $4,8 \pm 0,53$ %, фагоцитарного числа – до $2,9 \pm 0,32$ % против $4,2 \pm 0,51$ %, завершенности фагоцитоза – до $51,7 \pm 6,37$ % против $68,3 \pm 7,15$ % в контроле ($p < 0,05$).

В клеточном звене иммунной защиты на фоне снижения общей популяции Т-лимфоцитов (CD3) до $44,5 \pm 0,86$ % против $78,3 \pm 7,54$ % в контроле ($p < 0,05$), происходило изменение содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, свидетельствующее о напряженности происходящих процессов в иммунной системе. Так, концентрация Т-супрессоров (CD8) составила $34,4 \pm 3,50$ % против $27,5 \pm 2,79$ %, а содержание Т-хелперов (CD4) составило $53,8 \pm 1,23$ % против $23,7 \pm 4,93$ % в контроле ($p < 0,05$). Повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 до $3,5 \pm 0,17$ против $1,8 \pm 0,25$ ($p < 0,05$) подтверждало превалирование Т-хелперов над Т-супрессорами.

Об активации гуморального звена свидетельствовало повышение концентрации CD22 до $35,4 \pm 3,56$ % против $33,3 \pm 3,51$ % в контрольной группе, а также – уровней IgM до $1,8 \pm 0,15$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л и IgG до $19,9 \pm 0,16$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л ($p < 0,05$). Уровень IgA существенно не менялся.

В группе сравнения тенденция изменений в иммунном статусе была аналогичной, однако их выраженность оказалась меньшей, чем в основной группе (рис. 3.3). Со стороны неспецифического звена иммунитета существенно был снижен только показатель активности фагоцитоза – $52,3 \pm 7,51$ % против $74,0 \pm 1,48$ % в контроле ($p < 0,05$). В клеточном иммунитете установлено снижение уровня CD3 до $52,7 \pm 1,2$ % против $78,3 \pm 7,54$ % на фоне повышения содержания CD4 до $44,7 \pm 0,43$ % против $35,7 \pm 4,93$ % и, соответственно, индекса CD4/CD8 - до $3,1 \pm 0,41$ против $1,8 \pm 0,25$ в контрольной группе ($p < 0,05$).

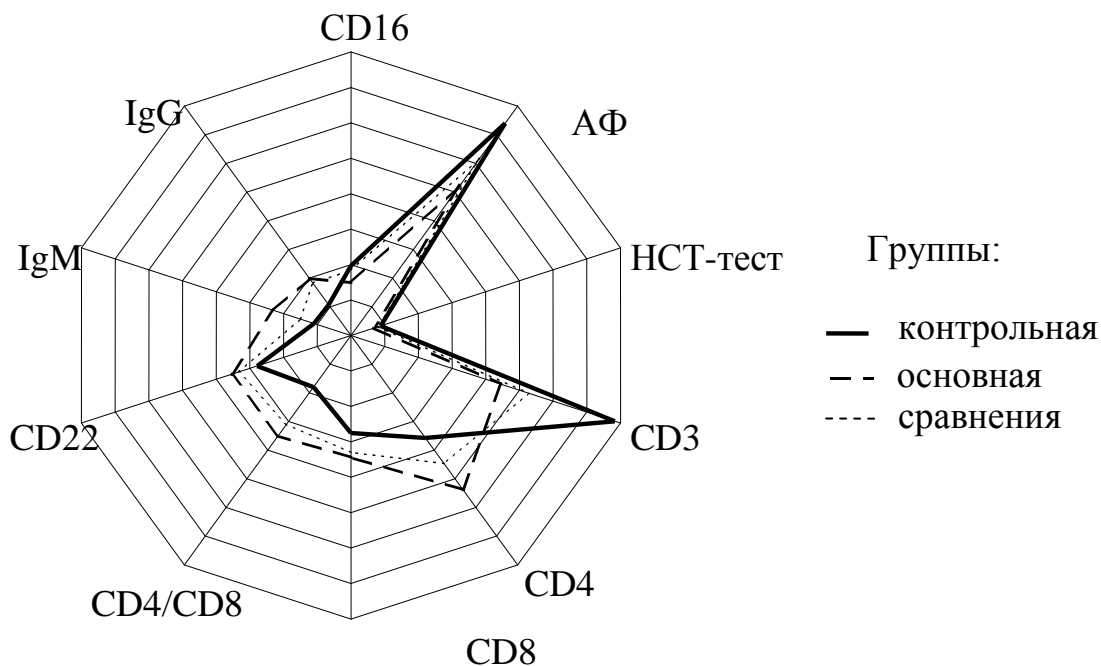


Рис. 3.3. Структура иммунного статуса у обследованных лиц

В гуморальном статусе так же, как и в основной группе, существенно повышались концентрации IgM до $1,8 \pm 0,15$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л и IgG - до $18,3 \pm 0,23$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л в контроле ($p < 0,05$).

Следовательно, установленная нами общая закономерность иммунных нарушений среди всех обследованных больных сохранялась и в каждой клинической группе. Однако, в группе больных ПБ в сочетании с АГ выраженность изменений всех звеньев иммунного статуса была более существенной. Так, изменения неспецифического иммунитета характеризовались снижением концентрации CD16 и всех показателей фагоцитарной функции нейтрофилов; клеточного – снижением общей популяции Т-лимфоцитов (CD3) на фоне повышения субпопуляций хелперных (CD4), супрессорных клеток (CD8) и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8); гуморального – повышением содержания В-лимфоцитов (CD22) и IgM, IgG. В то же время, в группе больных ПБ без сопутствующей АГ достоверные различия, в сравнении с контролем, определялись лишь по отдельным показателям неспецифического (активность фагоцитоза), клеточного (CD3, CD4, индекс CD4/CD8) и гуморального (IgM и IgG) звеньев.

С чем можно связать установленные нами сдвиги иммунного статуса у больных с сочетанной патологией? Известно, что при артериальной гипертензии существует дисбаланс гуморальных факторов (катехоламинов, эндотелина-1, оксида азота, кининов и др.), который влияет на пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [13, 84, 169]. Гипоксия, обусловленная вентиляционными нарушениями, у больных не только ПБ, но и АГ, создает предпосылки к более существенному клеточному иммунодефициту при сочетанной патологии. В то же время продолжительное воздействие пылевого фактора предъявляет повышенные требования к активности как фагоцитов и естественных киллеров (CD16), так и Т-лимфоцитов (CD3). Возможно, у обследованных больных ПБ с АГ развивалось более выраженное энергодефицитное состояние иммуноцитов со снижением клеточной неспецифической и специфической реактивности, что не противоречит данным других авторов [56, 66, 140].

Установленное в основной группе увеличение относительного количества Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), несмотря на дефицит клеточного звена, свидетельствовало о большей напряженности иммунитета. Известно, что субпопуляция CD4 является индуктором иммунной реактивности, регулирующим силу иммунного ответа на чужеродный антиген и обуславливающим повышенную выработку антител. Большую интенсивность иммунного ответа отражало повышение индекса CD4/CD8. Данные об активации иммунной системы с повышением уровня Т-хелперов и, соответственно, отношения Т-хелперов к Т-супрессорам получены и другими авторами как при ПБ, так и при АГ [58, 153, 167, 168].

Можно предположить, что увеличение CD4 способствует более выраженному иммунному ответу (выраженной продукции иммуноглобулинов). В то же время, увеличение субпопуляции Т-супрессоров (CD8) в основной группе в сравнении с контролем могло препятствовать развитию адекватного клеточного (как неспецифического, так и специфического) иммунного ответа. Этим можно объяснить тенденцию к более частым обострениям, большей

выраженности патологического процесса и высоким темпам прогрессирования ПБ с АГ.

Повышение активности гуморального звена иммунной системы у больных с сочетанной патологией связано со сдвигами в гуморальном статусе, присущими как профессиональному бронхиту, так и артериальной гипертензии [141, 145, 254]

Установленные изменения иммунной системы у больных 1 и 2 групп в сопоставлении с контролем более четко определялись при сопоставлении изучаемых показателей между группами.

У больных 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы выявлялось снижение неспецифического иммунитета, однако достоверного различия в этом снижении не определялось. Это объясняется тем, что изменения неспецифического звена иммунной защиты определяются в большей степени хроническим воспалительным процессом, более присущим ПБ, а не АГ [2, 182, 254, 255].

Сопоставление результатов изучения клеточного звена иммунитета между двумя группами больных подтвердило выявленный, в сравнении с контролем, характер иммунных нарушений и позволило выделить наиболее значимые из них. Так, достоверным было снижение общей популяции Т-лимфоцитов (CD3) в 1 группе ($44,5 \pm 0,86$ %) в сравнении со 2 группой ($52,7 \pm 1,2$ %, $p < 0,05$), а также повышение содержания Т-хелперов (CD4) - $53,8 \pm 1,23$ % против $44,7 \pm 0,43$ % соответственно ($p < 0,05$).

Со стороны гуморального иммунитета в I группе в сравнении со II группой отмечено значимое повышение концентраций IgM - $2,3 \pm 0,14$ против $1,8 \pm 0,15$ г/л и IgG - $19,9 \pm 0,16$ против $18,3 \pm 0,23$ г/л соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о большем напряжении гуморального звена иммунитета при сочетанной патологии. Возможно, причиной этому могла явиться установленная большинством авторов активация преимущественно специфического звена иммунитета не только при ПБ, но и при АГ [167, 168, 193, 254].

Таким образом, в результате изучения иммунного статуса в обследованных группах больных установлено, что при сочетанной патологии наиболее значимыми являются показатели, свидетельствующие об угнетении клеточного звена иммунитета (CD3) на фоне напряжения гуморального (IgM, IgG). Эти изменения развиваются на фоне угнетения неспецифического иммунитета.

Мы считаем, что выявленные сдвиги в иммунном статусе у больных профессиональным бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией не сводятся только к суммации разнообразных факторов в иммуногенезе этих заболеваний. Установленные нами особенности иммунных изменений в группе с сочетанной патологией могут быть обусловлены также разнообразным характером взаимосвязи между отдельными звеньями патогенеза заболеваний и могут быть показателями, определяющими их клиническое течение.

3.3.3. Изменение иммунного статуса у обследованных больных в зависимости от выраженности профессионального бронхита. Известно, что прогрессирование профессионального бронхита тесно связано с иммунными нарушениями у больных [141, 166]. Анализ иммунологических показателей у обследованных пациентов при различной выраженности ПБ позволил установить признаки подавления неспецифического и клеточного иммунитета на фоне активации гуморального. В то же время структура иммунного профиля имела свои особенности в каждой из выделенных групп (табл. 3.16).

У больных ПБ без бронхиальной обструкции, в сравнении с контрольной группой, наблюдалось угнетение неспецифического иммунитета преимущественно за счет снижения активности фагоцитоза ($60,3 \pm 6,12$ % против $74,0 \pm 1,48$, $p < 0,05$), тенденции к снижению естественных киллеров (CD16). В клеточном звене иммунитета установлено снижение количества общей популяции Т-лимфоцитов CD3 ($50,7 \pm 5,14$ % против $78,3 \pm 7,54$ %, $p < 0,05$) на фоне повышения концентрации Т-хелперов CD4 ($55,5 \pm 4,62$ % против

35,7±4,93 %, $p<0,05$) и, соответственно, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (2,6±0,27 против 1,8±0,25, $p<0,05$).

Таблица 3.16

**Показатели иммунного статуса у обследованных лиц
с различной выраженностью патологического процесса**

| Показатели | Контроль, n=15 | ПБ (необстр.), n=25 | ХОБЛ I, n=28 | ХОБЛ II, n=49 |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|------------------|
| Лейкоциты, клеток *10 ⁹ /л | 5,1±0,05 | 5,2±0,61 | 4,8±0,51 | 4,9±0,52 |
| Лимфоциты, % | 34,0±3,38 | 32,5±3,31 | 31,6±3,21 | 30,7±3,12 |
| CD3, % | 78,3±7,54 | 50,7±5,14* | 48,2±5,11* | 46,5±4,68* |
| CD4, % | 35,7±4,93 | 55,5±4,62* | 46,2±4,81* | 34,5±5,61** |
| Th1, % | 58,3±5,91 | 59,1±5,82 | 44,8±4,72** | 43,9±5,11** |
| Th2, % | 47,9±4,81 | 42,5±4,61 | 57,7±5,83** | 58,1±5,74** |
| CD8, % | 27,5±2,79 | 27,7±1,72 | 24,1±1,52 | 23,5±1,41** |
| CD4 / CD8 | 1,8±0,25 | 2,6±0,27* | 3,5±0,35** | 3,6±0,42** |
| CD16, % | 19,7±2,08 | 18,3±1,81 | 16,1±1,63 | 14,8±1,52* |
| CD22, % | 27,9±3,18 | 28,5±3,91 | 34,5±5,21 | 38,0±5,41* |
| АФ, % | 74,0±1,48 | 60,3±6,12* | 55,7±5,67* | 52,1±5,35* |
| ФИ, % | 4,8±0,53 | 4,2±0,45 | 3,5±0,37** | 3,2±0,31** |
| ФЧ, % | 4,2±0,51 | 3,5±0,39 | 2,9±0,31* | 2,8±0,35* |
| ЗФ, % | 68,3±7,15 | 55,8±5,61 | 52,8±5,30* | 51,2±5,20* |
| IgA, г/л | 1,7±0,57 | 2,4±0,21 | 1,6±0,32** | 1,2±0,30** |
| IgM, г/л | 1,1±0,35 | 1,8±0,20* | 2,2±0,22* | 2,3±0,25** |
| IgG, г/л | 10,7±1,15 | 18,3±2,23* | 19,5±1,98* | 20,1±1,95* |
| IgE, МЕ | 67,5±6,51 | 70,3±7,15 | 72,9±7,32 | 73,1±7,42 |
| ЦИК, МЕ/мл | 43,7±5,91 | 53,0±5,35 | 54,7±5,51 | 55,5±5,60 |
| Ко, Ед/мл | 83,9±10,25 | 71,8±7,20 | 68,5±6,91 | 66,9±6,72 |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p<0,05$); ** - различия в сравнении с больными ПБ достоверны ($p<0,05$)

Активация гуморального звена иммунной системы проявлялась повышением концентрации IgA ($2,4 \pm 0,21$ против $1,7 \pm 0,57$ г/л, $p < 0,1$), IgM ($1,8 \pm 0,20$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л, $p < 0,05$) и IgG ($18,3 \pm 2,23$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л). Среди пациентов с ХОБЛ I стадии иммунодефицит по неспецифическому звену проявлялся более глубокими нарушениями фагоцитарной функции нейтрофилов в сравнении с контролем: активность фагоцитоза составила $55,7 \pm 5,67$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, фагоцитарный индекс – $3,5 \pm 0,37$ % против $4,8 \pm 0,53$ %, фагоцитарное число – $2,9 \pm 0,31$ % против $4,2 \pm 0,51$ %, завершенность фагоцитоза – $52,8 \pm 5,30$ % против $68,3 \pm 7,15$ % соответственно ($p < 0,05$), тенденция к снижению количества CD16 сохранялась. Клеточное звено иммунитета характеризовалось прогрессированием изменений: снижением общей популяции CD3 на фоне повышения фракции CD4 и индекса CD4/CD8. Причем, относительное содержание субпопуляции Т-хелперов 1 типа (Th1) снижалось ($44,8 \pm 4,72$ % против $58,3 \pm 5,91$ % в контроле, $p < 0,05$). Со стороны гуморального иммунитета выявлено еще более высокие уровни IgM и IgG в сравнении с контролем, в то время как концентрация IgA имела тенденцию к снижению.

В группе больных ХОБЛ II стадии депрессия неспецифического иммунитета была наиболее глубокой и включала, помимо еще большего угнетения всех показателей фагоцитарной функции нейтрофилов, также снижение численности популяции естественных киллеров CD16 ($14,8 \pm 1,52$ % против $19,7 \pm 2,08$ % в контроле, $p < 0,05$). Клеточное звено иммунитета характеризовалось прогрессированием снижения уровня CD3, в то время как концентрация CD4 достоверно от контроля не отличалась. Относительное содержание субпопуляции Th1 повышалось ($43,9 \pm 5,11$ % против $58,3 \pm 5,91$ % в контрольной группе, $p < 0,05$), оставался повышенным индекс CD4/CD8 ($3,6 \pm 0,42$ против $1,8 \pm 0,25$, $p < 0,05$). Со стороны гуморального иммунитета установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации В-лимфоцитов CD22 ($38,0 \pm 5,41$ % против $27,9 \pm 3,18$ %), IgM ($2,3 \pm 0,25$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л), Ig G ($20,1 \pm 1,95$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л) наряду с тенденцией к снижению концентрации IgA ($p < 0,01$).

Следовательно, по мере нарастания выраженности ПБ определяются следующие изменения иммунного статуса (рис. 3.4). Со стороны неспецифического иммунитета выявлено прогрессирующе угнетение всех его компонентов. В клеточном звене установлены разнонаправленные изменения с прогрессирующим снижением численности Т-лимфоцитов CD3, в то время как повышение популяции Т-хелперов CD4 было максимальным в группе больных ПБ без обструкции, а при ХОБЛ I стадии и особенно ХОБЛ II стадии – снижалось практически до контрольных величин. При этом колебания фракции Th1 были аналогичными описанным выше для Т-хелперов, а уровень Th2 – напротив, имел наименьшие значения в группе больных ПБ без бронхиальной обструкции, повышаясь при ХОБЛ I стадии. Содержание Т-супрессоров CD8 по мере нарастания патологического процесса имело тенденцию к снижению, а иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 повышался.

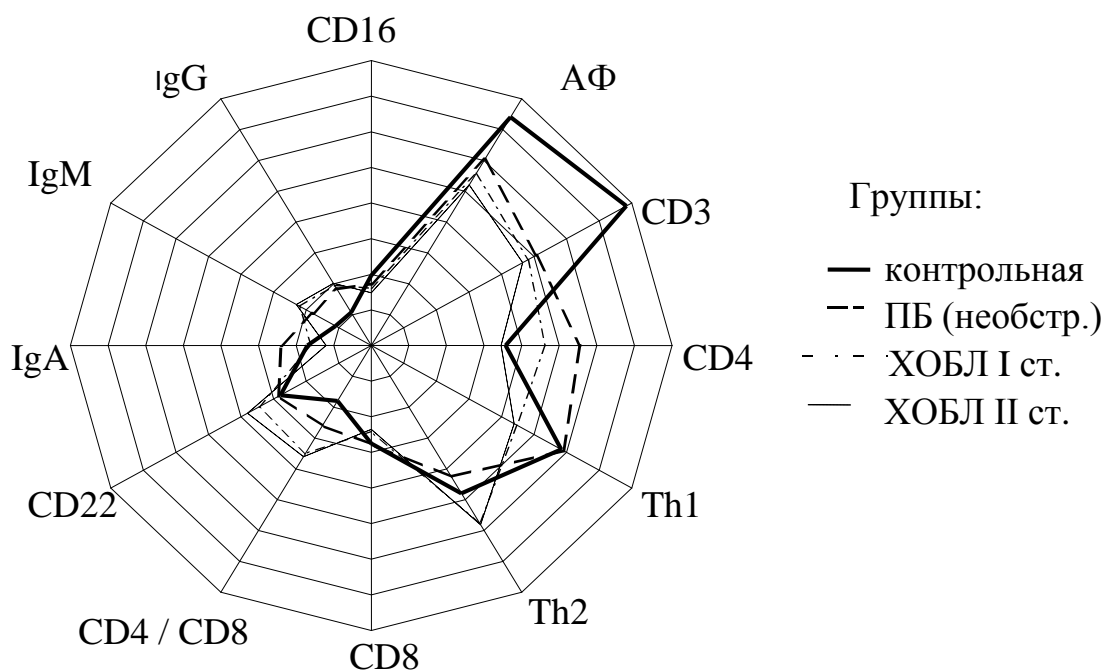


Рис. 3.4. Структура иммунного статуса у обследованных лиц с различной выраженностью патологического процесса

Гуморальный иммунитет характеризовался повышением численности В-лимфоцитов (CD22), уровней IgM и IgG по мере прогрессирования ПБ.

Увеличенная концентрация IgA у больных ПБ без бронхиальной обструкции, наоборот, сменилась снижением этого показателя у больных ХОБЛ I стадии и особенно – ХОБЛ II стадии.

Таким образом, у обследованных больных уже при ранних формах заболевания (без обструктивных проявлений) происходили сдвиги во всех звеньях иммунного статуса. Изменения нарастали по мере прогрессирования ПБ (с развитием бронхиальной обструкции).

Однако иммунологический профиль при этих клинических формах отличался. Так, неспецифический иммунитет снижался в большей степени. Отличительной особенностью клеточного звена иммунной защиты явилось более существенное увеличение концентрации Т-хелперов CD4 с превалированием Th2 над Th1. Из показателей гуморального иммунитета отмечено более выраженное повышение IgM и снижение IgA. По-видимому, более частые обострения при ХОБЛ связаны с иммунодефицитным состоянием в неспецифическом и клеточном звеньях, а большая выраженность патологического процесса – с повышением роли гиперчувствительности немедленного типа в патогенезе заболевания. Наши исследования подтвердили положение о том, что присоединение бронхиальной обструкции способствует существенным сдвигам в иммунном статусе с более быстрыми темпами прогрессирования ПБ [2, 224].

3.3.4. Особенности иммунного статуса у больных в зависимости от профессии. При изучении иммунного статуса у лиц различных профессий мы установили изменения, характерные для общей группы обследованных больных: подавление неспецифического и клеточного звеньев и активация гуморального. В то же время структура и выраженность этих сдвигов отличались в разных профессиональных группах (табл. 3.17).

В группе литейщиков со стороны неспецифического звена выявлено снижение, относительно контроля, активности фагоцитоза ($61,9 \pm 6,23$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, $p < 0,05$). В клеточном звене установлено снижение численности Т-лимфоцитов CD3 ($52,9 \pm 5,71$ против $78,3 \pm 7,54$, $p < 0,05$) и повышение

иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($3,1 \pm 0,42$ против $1,8 \pm 0,25$, $p < 0,05$).

Таблица 3.17

**Показатели иммунного статуса у обследованных лиц
различных профессиональных групп**

| Показатели | Контроль, n=15 | Литейщики, n=50 | Шлифовщики n=16 | Сварщики, n=36 |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Лейкоциты, клеток $\cdot 10^9/\text{л}$ | $5,1 \pm 0,05$ | $5,0 \pm 0,52$ | $5,0 \pm 0,48$ | $4,9 \pm 0,51$ |
| Лимфоциты, % | $34,0 \pm 3,38$ | $31,5 \pm 3,15$ | $31,8 \pm 3,24$ | $31,2 \pm 0,35$ |
| CD3, % | $78,3 \pm 7,54$ | $52,9 \pm 5,71^*$ | $59,5 \pm 5,81^*$ | $47,7 \pm 4,56^*$ |
| CD4, % | $35,7 \pm 4,93$ | $45,1 \pm 4,52$ | $43,2 \pm 4,35$ | $57,3 \pm 5,81^*$ |
| Th1, % | $58,3 \pm 5,91$ | $51,5 \pm 4,89$ | $53,7 \pm 5,41$ | $47,3 \pm 5,12$ |
| Th2, % | $47,9 \pm 4,81$ | $49,5 \pm 5,21$ | $48,1 \pm 4,91$ | $59,7 \pm 5,82$ |
| CD8, % | $27,5 \pm 2,79$ | $25,7 \pm 1,31$ | $27,3 \pm 2,12$ | $26,3 \pm 1,73$ |
| CD4 / CD8 | $1,8 \pm 0,25$ | $3,1 \pm 0,42^*$ | $2,9 \pm 0,32^*$ | $3,5 \pm 0,45^*$ |
| CD16, % | $19,7 \pm 2,08$ | $17,5 \pm 0,82$ | $18,6 \pm 0,91$ | $15,7 \pm 0,72^*$ |
| CD22, % | $27,9 \pm 3,18$ | $32,4 \pm 4,51$ | $30,7 \pm 4,15$ | $37,8 \pm 5,33$ |
| АФ, % | $74,0 \pm 1,48$ | $61,9 \pm 6,23^*$ | $63,7 \pm 6,45$ | $52,1 \pm 5,13^*$ |
| ФИ, % | $4,8 \pm 0,53$ | $4,2 \pm 0,51$ | $4,4 \pm 0,51$ | $3,3 \pm 0,41^*$ |
| ФЧ, % | $4,2 \pm 0,51$ | $3,5 \pm 0,41$ | $3,7 \pm 0,42$ | $2,9 \pm 0,32^*$ |
| ЗФ, % | $68,3 \pm 7,15$ | $54,5 \pm 5,64$ | $56,1 \pm 5,72$ | $51,8 \pm 5,34^*$ |
| НСТ-тест, % | $8,8 \pm 0,85$ | $7,6 \pm 0,81$ | $7,9 \pm 0,83$ | $7,2 \pm 0,76$ |
| РТМЛ, % | $32,3 \pm 3,35$ | $41,3 \pm 4,32$ | $40,5 \pm 3,91$ | $43,7 \pm 5,12^*$ |
| IgA, г/л | $1,7 \pm 0,57$ | $1,3 \pm 0,32$ | $1,9 \pm 0,31$ | $1,1 \pm 0,42$ |
| IgM, г/л | $1,1 \pm 0,35$ | $1,8 \pm 0,20^*$ | $1,6 \pm 0,20$ | $2,1 \pm 0,24^*$ |
| IgG, г/л | $10,7 \pm 1,15$ | $17,3 \pm 1,91^*$ | $15,7 \pm 1,72^*$ | $18,2 \pm 0,31^*$ |
| IgE, МЕ | $67,5 \pm 6,51$ | $71,6 \pm 7,23$ | $70,5 \pm 7,14$ | $73,2 \pm 7,81$ |
| ЦИК, МЕ/мл | $43,7 \pm 5,91$ | $52,9 \pm 5,28$ | $50,7 \pm 5,19$ | $55,1 \pm 5,62$ |
| Ко, Ед/мл | $83,9 \pm 10,25$ | $71,6 \pm 7,52$ | $75,7 \pm 7,63$ | $67,5 \pm 6,81$ |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,05$)

О напряжении гуморального иммунитета свидетельствовали повышенные уровни IgM ($1,8 \pm 0,20$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л, $p < 0,05$) и IgG ($17,3 \pm 1,91$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л, $p < 0,05$).

У шлифовщиков неспецифическая иммунная защита страдала в меньшей степени – в сравнении с контрольной группой выявлена лишь тенденция к снижению активности фагоцитоза ($63,7 \pm 6,45$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, $p < 0,1$). В клеточном иммунитете, аналогично группе литейщиков, установлен дефицит общей популяции Т-лимфоцитов CD3 на фоне повышения индекса CD4/CD8 ($p < 0,05$).

Со стороны гуморального иммунитета существенно повышался лишь уровень IgG ($15,7 \pm 1,72$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л, $p < 0,05$).

Наиболее выраженные изменения иммунного статуса, в сравнении с контролем, установлены в группе электросварщиков. Так, неспецифическое звено иммунитета характеризовалось снижением всех показателей: относительного содержания естественных киллеров CD16 – до $15,7 \pm 0,72$ % против $19,7 \pm 2,08$ %, активности фагоцитоза – до $52,1 \pm 5,13$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, фагоцитарного индекса – до $3,3 \pm 0,41$ % против $4,8 \pm 0,53$ %, фагоцитарного числа – до $2,9 \pm 0,32$ % против $4,2 \pm 0,51$ %, завершенности фагоцитоза – до $51,8 \pm 5,34$ % против $68,3 \pm 7,15$ % ($p < 0,05$). Со стороны клеточного иммунитета на фоне снижения концентрации Т-лимфоцитов CD3 ($47,7 \pm 4,56$ % против $78,3 \pm 7,54$ %, $p < 0,05$) выявлено повышение относительной численности Т-хелперов CD4 ($57,3 \pm 5,81$ против $35,7 \pm 4,93$, $p < 0,05$) и как следствие – иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($3,5 \pm 0,45$ против $1,8 \pm 0,25$, $p < 0,05$). Кроме того, установлено изменение относительного количества субпопуляций Т-хелперов: Th1 ($47,3 \pm 5,12$ против $58,3 \pm 5,91$) и Th2 ($59,7 \pm 5,82$ против $47,9 \pm 4,81$), $p < 0,05$. Активация гуморального иммунитета сопровождалась тенденцией к повышению содержания В-лимфоцитов CD22 ($37,8 \pm 5,33$ против $27,9 \pm 3,18$, $p < 0,1$), в то время как нарастание IgM ($2,1 \pm 0,24$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л) и IgG ($18,2 \pm 0,31$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л) носило достоверный характер ($p < 0,05$).

В результате анализа показателей иммунного статуса у больных различных профессий и сопоставления их с контролем были установлены определенные особенности в каждом из звеньев иммунитета.

Угнетение неспецифического иммунитета установлено на уровне тенденции среди шлифовщиков, однако было достоверным (по снижению активности фагоцитоза) у литейщиков и достигала еще более существенных различий по концентрации естественных киллеров и всем показателям фагоцитарной функции нейтрофилов в группе электросварщиков.

Клеточный иммунитет характеризовался существенным снижением содержания общей популяции Т-лимфоцитов CD3 во всех профессиональных группах. Наименее выраженным это снижение было в группе шлифовщиков, нарастало среди литейщиков и достигала максимума в группе электросварщиков. Однако депрессия клеточного звена иммунитета протекала на фоне признаков напряжения регуляторного его компонента: в той же последовательности нарастал иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Группа электросварщиков отличалась также значимо большей концентрацией Т-хелперов CD4. Причем на уровне фракций Th1 и Th2 произошла инверсия их соотношения в пользу Th2, в то время как во всех остальных профессиональных группах и в контроле преобладали Th1.

Признаки активации гуморального звена иммунитета среди шлифовщиков заключались в повышении уровня IgG, среди литейщиков повышался также и IgM, в группе же электросварщиков, помимо гипериммуноглобулинемии по этим классам, также установлена тенденция к повышению концентрации В-лимфоцитов CD22.

Описанные особенности иммунного статуса во многом определяются характером пыли в различных профессиональных группах. Известно, что кварцсодержащая пыль, образующаяся в процессе работы литейщиков, иммунологически инертна, однако ее отличает особый механизм вредного влияния на организм. Он заключается в способности пылевых частиц стимулировать длительное избыточное образование активных форм кислорода,

активации перекисного окисления липидов клеточных мембран и запуске аутоиммунного компонента гиперчувствительности иммунной системы [56, 243]. У обследованных нами литейщиков эти процессы могли лежать в основе как угнетения неспецифического и клеточного иммунитета, так и активации гуморального. Смешанная пыль, образующаяся в процессе шлифовки металлических изделий, наименее иммуногенна, лишь продолжительное ее воздействие приводит к нарушениям в системе иммунной защиты [9, 66]. Вероятно, с этим связано то, что установленные нами иммунные сдвиги были наименьшими среди шлифовщиков. Высокодисперсный аэрозоль, образующийся в процессе электросварки, имеет сложный состав. В зависимости от типа используемых электродов и состава свариваемых материалов включает как свободную двуокись кремния, так и частицы металлов, а также целый ряд веществ, оказывающих сенсibiliзирующее действие на организм [157, 256]. С описанными особенностями действия сварочного аэрозоля можно связать установленные в этой группе не только угнетение неспецифического и клеточного звеньев, но и существенную перестройку структуры регуляторных клеточных пулов Т-хелперов в пользу Th2 - активаторов гуморального ответа. Соответственно, и выраженность гуморальной активации в этой группе была наибольшей.

Резюмируя представленные в данном разделе результаты изучения иммунного статуса у обследованных лиц, можно сделать вывод о наличии у больных профессиональным бронхитом иммунологических сдвигов с угнетением неспецифического и клеточного звеньев на фоне активации гуморального (рис. 3.5).

Выявленные изменения были более существенными при наличии сопутствующей АГ, они нарастали по мере прогрессирования ПБ и имели ряд особенностей в различных профессиональных группах. Причем, если среди шлифовщиков сдвиги были умеренными, то среди литейщиков и, в особенности, электросварщиков установлены более выраженные нарушения иммунного статуса.

| Группы обследованных | Звенья иммунитета | | |
|----------------------|-------------------|-----------|-------------|
| | неспецифическое | клеточное | гуморальное |
| основная | ↓ | ↓ ↑ | ↑ |
| сравнения | ↓ | ↓ ↑ | ↑ |
| ПБ (необструктивный) | ↓ | ↓ ↑ | ↑ |
| ХОБЛ I стадии | ↓ | ↓ ↑ | ↑ ↓ |
| ХОБЛ II стадии | ↓ | ↓ ↑ | ↑ ↓ |
| литейщики | ↓ | ↓ ↑ | ↑ |
| шлифовщики | ↓ | ↓ ↑ | ↑ |
| сварщики | ↓ | ↓ ↑ | ↑ |

Рис. 3.5. Характеристика иммунологических нарушений в различных клинических группах

Полученные результаты изучения иммунного статуса позволили выделить наиболее значимые из них: активность фагоцитоза и концентрация естественных киллеров CD16, относительное содержание Т-лимфоцитов CD3 и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, уровни IgM и IgG. Указанные сдвиги имеют важное значение в возникновении и прогрессировании профессионального бронхита, а установленные показатели можно использовать для оценки тяжести патологического процесса и прогноза заболевания.

3.4. Результаты изучения содержания цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц

3.4.1. Общая характеристика цитокинового профиля у обследованных лиц. Важную роль в иммунно-воспалительном ответе при ПБ играет система цитокинов [140, 145]. Изучение уровней провоспалительных цитокинов - ФНО α , ИФН γ и противовоспалительного – ИЛ-4 у больных ПБ позволило установить следующее. По всей группе больных ПБ повышались средние уровни ФНО α ($64,1 \pm 6,67$ против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл в контроле) и ИЛ-4 ($43,2 \pm 3,91$ против $37,3 \pm 3,21$). Снижение содержания ИФН γ было статистически не доказано (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц ($M \pm m$)

| Показатели | Контроль, n=15 | Больные ПБ, n=102 | p |
|----------------------|-----------------|-------------------|---------|
| ФНО α , пг/мл | $43,7 \pm 4,24$ | $64,1 \pm 6,67$ | $<0,05$ |
| ИФН γ , пг/мл | $25,8 \pm 2,34$ | $23,4 \pm 2,41$ | $>0,05$ |
| ИЛ-4, пг/мл | $37,3 \pm 3,21$ | $43,2 \pm 3,91$ | $<0,1$ |

Выявленные изменения цитокинов у обследованных больных подтверждают положение о наличии хронического иммунного воспаления при ПБ [140, 145]. На состояние цитокинового звена иммунитета могут оказывать влияние такие факторы, как длительность заболевания, частота обострения, характер пыли и пр.

Влияние продолжительности ПБ на состояние цитокинового профиля представлено в табл. 3.19.

Из приведенной таблицы видно, что изменения уровня цитокинов, выявленные во всей группе больных ПБ, более четко проявлялись по мере увеличения длительности заболевания. При длительности ПБ 1-5 лет

повышалась средняя концентрация ФНО α , в то время как уровни ИЛ-4 и ИФН γ существенно не менялись. В группе с длительностью заболевания 6-10 лет, наряду с повышением содержания ФНО α , снижался уровень ИФН γ при практически неизменных величинах ИЛ-4 (рис. 3.6). При длительности заболевания 11-15 лет установлено статистически значимое, в сравнении с контрольной группой, повышение содержания ФНО α ($65,6 \pm 6,54$ против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл) и ИЛ-4 ($49,5 \pm 4,96$ против $37,3 \pm 3,21$ пг/мл), в то время как уровень ИФН γ продолжал снижаться.

Таблица 3.19

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц с различной длительностью профессионального бронхита ($M \pm m$)

| Показатели | Контроль, n=15 | Длительность профессионального бронхита, лет | | | | |
|----------------------|-------------------|--|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 1-5, n=31 | 6-10, n=48 | 11-15, n=12 | 16-20, n=7 | более 20, n=4 |
| ФНО α , пг/мл | $43,7 \pm 4,24$ | $49,5 \pm 5,21$ | $53,4 \pm 5,35$ | $65,6 \pm 6,54^*$ | $67,7 \pm 6,76^*$ | $69,8 \pm 6,98^*$ |
| ИФН γ , пг/мл | $25,8 \pm 2,34$ | $25,4 \pm 2,41$ | $21,2 \pm 2,15$ | $20,7 \pm 2,10$ | $20,3 \pm 2,08$ | $19,5 \pm 2,12^*$ |
| ИЛ-4, пг/мл | $37,3 \pm 3,21$ | $37,5 \pm 3,82$ | $37,8 \pm 4,08$ | $49,5 \pm 4,96^*$ | $49,6 \pm 4,98^*$ | $49,8 \pm 4,98^*$ |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,05$)

Описанные изменения были наиболее значимыми в группах больных с длительностью заболевания более 20 лет. Так, содержание ФНО α увеличивалось до $69,8 \pm 6,98$ пг/мл, ИЛ-4 – до $49,8 \pm 4,98$ пг/мл, а ИФН γ , наоборот, снижался до $19,5 \pm 2,12$ пг/мл ($p < 0,05$).

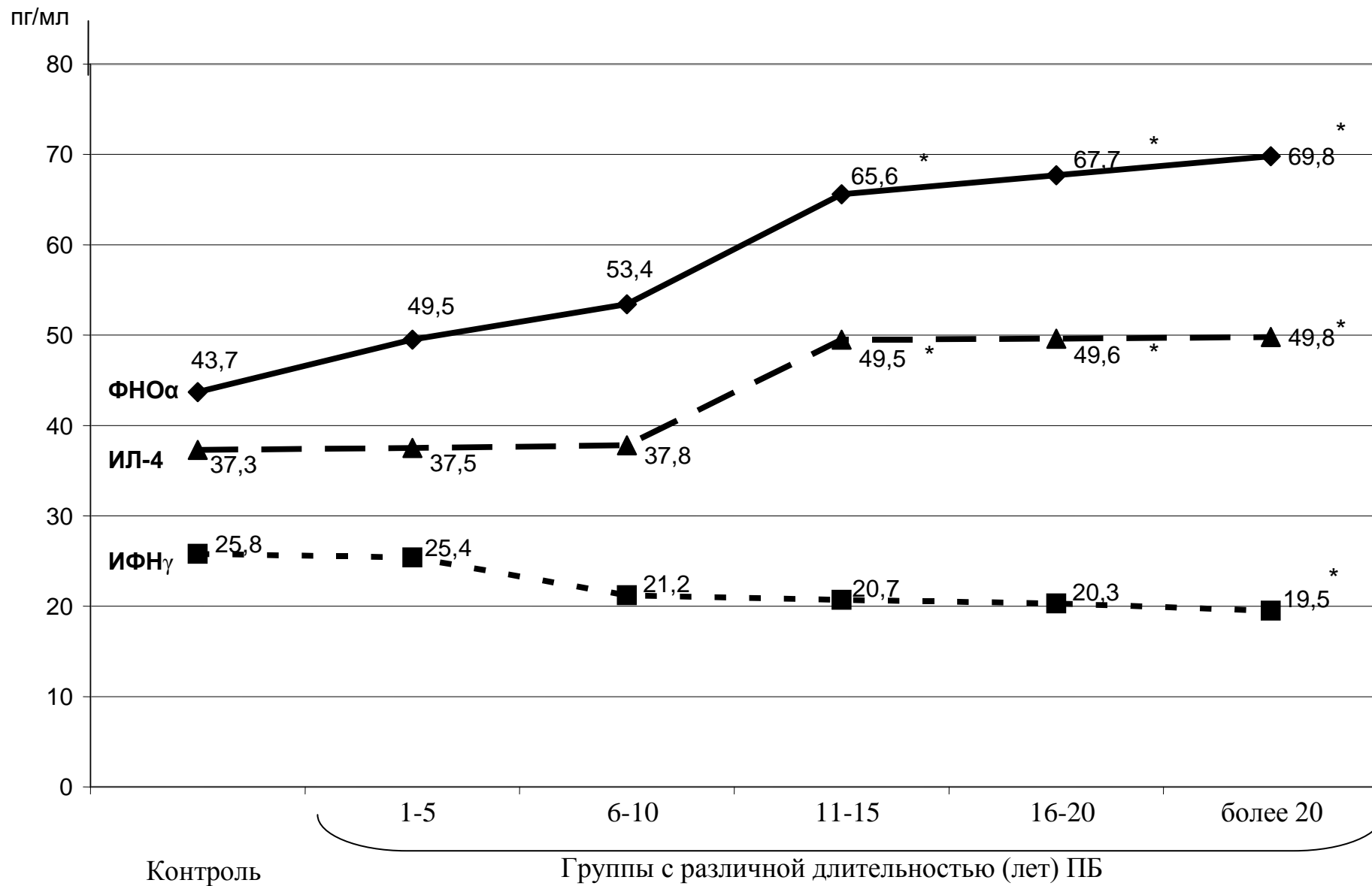


Рис. 3.6. Уровень цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц с различной длительностью ПБ

Известно, что с увеличением числа обострений ПБ прогрессирует патологический процесс и происходят существенные сдвиги в иммунной системе [2]. В этой связи представляло интерес изучить уровни цитокинов как маркеров иммунного воспаления в группах больных с различной частотой обострения ПБ (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Концентрация цитокинов в сыворотке крови ($M \pm m$) у обследованных лиц с различной частотой обострения профессионального бронхита

| Показатели | Контроль, n=15 | Количество обострений | | |
|----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | 1 раз в году и реже, n=41 | 2-3 раза в году, n=48 | 4-5 раз в году, n=13 |
| ФНО α , пг/мл | 43,7 \pm 4,24 | 45,2 \pm 4,53 | 55,7 \pm 5,58 | 58,3 \pm 5,85* |
| ИФН γ , пг/мл | 25,8 \pm 2,34 | 25,4 \pm 2,55 | 24,1 \pm 2,42 | 18,7 \pm 2,05* |
| ИЛ-4, пг/мл | 37,3 \pm 3,21 | 37,8 \pm 3,79 | 39,2 \pm 3,94 | 48,2 \pm 4,60* |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,05$)

Установлено, что по мере увеличения частоты обострений ПБ повышалась концентрация ФНО α и ИЛ-4, в то время как уровень ИФН γ снижался (рис. 3.7). Выраженность установленного дисбаланса цитокинов в группах с различной частотой обострения отличалась. Так, в группе больных с редкими обострениями ПБ (1 раз в году и реже) концентрации цитокинов приближались к контрольным значениям. У пациентов с более частыми обострениями (2-3 раза в году) определялось повышение ФНО α , ИЛ-4 и снижение ИФН γ .

У больных с частотой обострения 4-5 раз в году определены более четкие, значимые, относительно контроля, изменения всех цитокинов: ФНО α – 58,3 \pm 5,85 против 43,7 \pm 4,24 пг/мл; ИФН γ – 18,7 \pm 2,05 против 25,8 \pm 2,34 пг/мл; ИЛ-4 – 48,2 \pm 4,60 против 37,3 \pm 3,21 пг/мл, ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при частых обострениях заболевания иммуновоспалительный процесс более выражен.

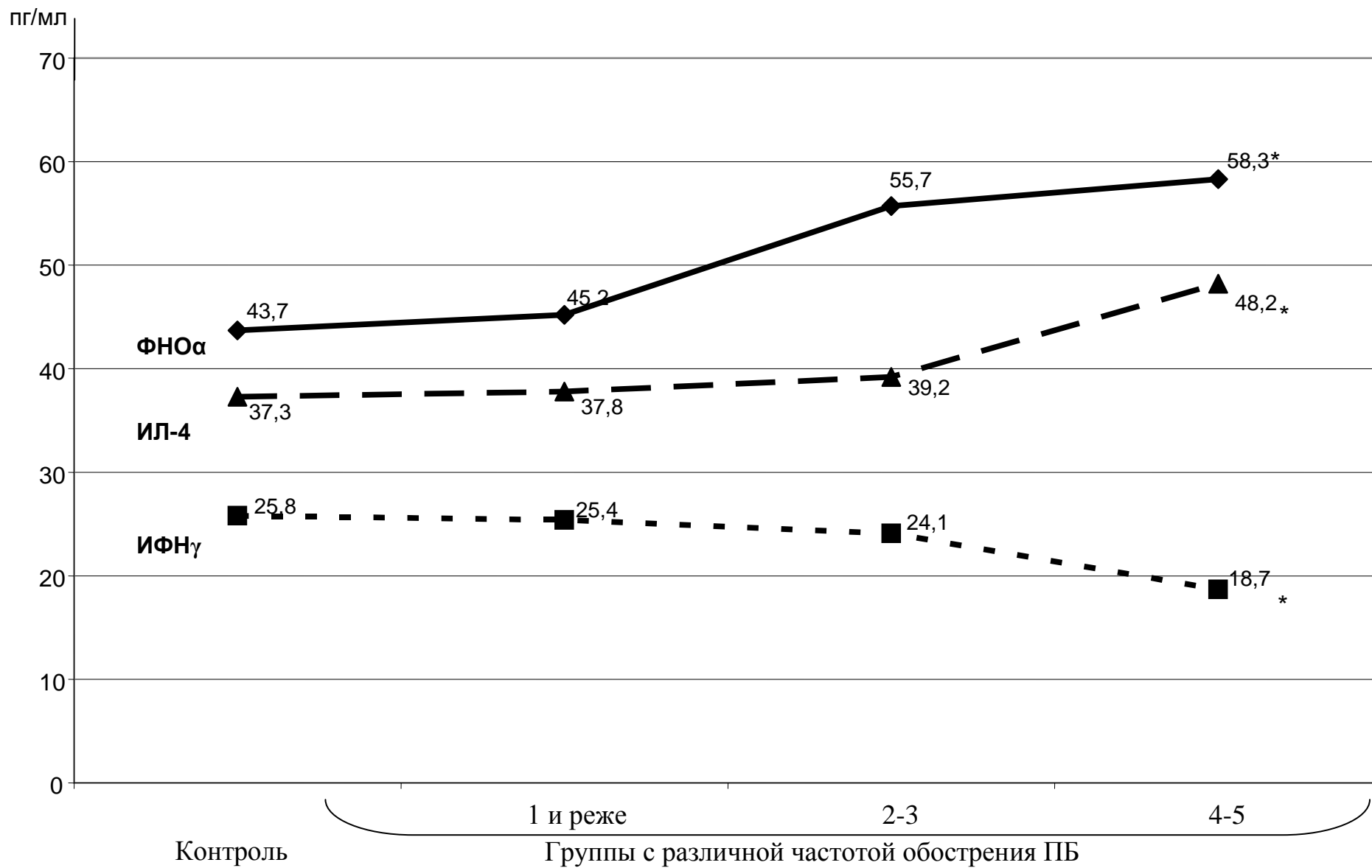


Рис. 3.7. Уровень цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц с различной частотой обострения ПБ

Резюмируя приведенные сведения о состоянии цитокинового звена иммунитета у больных ПБ, следует отметить разнонаправленный характер изменения содержания цитокинов. Причем, если уровни ФНО α и ИЛ-4 повышались, то содержание ИФН γ снижалось. Данные сдвиги были более существенными при увеличении длительности заболевания и частоты обострения. Установленные нарушения цитокинового гомеостаза подтверждают существующее положение о роли системы цитокинов в патогенезе ПБ, хронизации процесса и его прогрессировании [146, 147, 198].

Для оценки связи указанных сдвигов в системе цитокинов с показателями иммунного статуса был проведен корреляционный анализ полученных данных (рис.3.8).

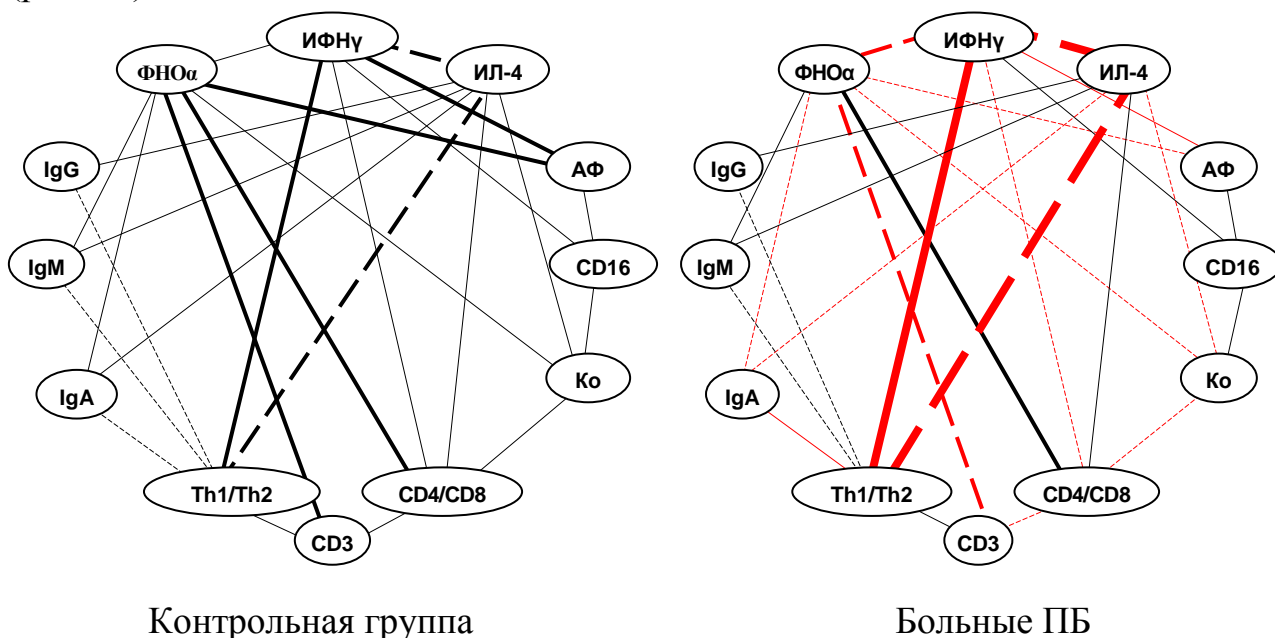


Рис. 3.8. Взаимосвязь между содержанием цитокинов и показателями иммунного статуса у лиц контрольной группы и у больных ПБ

Структура корреляционных взаимосвязей показателей иммунной системы в контрольной группе включала несколько средней силы положительных (ФНО α – активность фагоцитоза, $r=0,52$; ФНО α – CD3, $r=0,53$; ИФН γ – активность фагоцитоза, $r=0,51$; ИФН γ – Th1/Th2, $r=0,55$, $p<0,01$) и отрицательную (ИФН γ – ИЛ-4, $r=-0,57$, $p<0,01$) связи. Большинство же выявленных связей были слабыми и носили положительный характер.

Это свидетельствовало об умеренной активности системы иммунитета у здоровых лиц с преобладанием стимулирующих взаимодействий, что согласуется с данными других авторов [58, 140, 145].

У пациентов с ПБ были установлены определенные особенности взаимосвязей изучаемых показателей цитокинового профиля и иммунного статуса.

Во всей группе больных ПБ установлена тесная связь между тремя корреляционными парами: ИФН γ – Th1/Th2, $r=0,85$; ИФН γ – ИЛ-4, $r=-0,87$; ИЛ-4 – Th1/Th2, $r=-0,83$, $p<0,01$). Указанное усиление связи этих показателей может быть обусловлено повышением роли соответствующих цитокинов и клеточных субпопуляций в иммуновоспалительных реакциях у больных ПБ. Кроме того, это может свидетельствовать о напряженности регуляторного компонента иммунной системы [148].

В то же время выявлено ослабление (снижение ассоциативности) и инверсия (изменение характера) связей между другими показателями, что свидетельствовало о дезинтеграции иммунной системы. Причем, эти изменения касались взаимосвязей как между цитокинами и показателями иммунного статуса, так и внутри каждого из звеньев иммунитета. Например, слабая положительная связь между ФНО α и ИФН γ в контрольной группе ($r=0,22$, $p<0,05$) приобрела средней силы отрицательный характер в группе больных ПБ ($r=-0,31$, $p<0,05$). Учитывая известный синергизм этих цитокинов, можно предположить, что указанные изменения могли лежать в основе нарушения регуляторного влияния как ФНО α , так и ИФН γ на неспецифический и клеточный иммунитет [161, 201]. С учетом вышеописанного усиления антагонизма между ИФН γ и ИЛ-4, это могло обусловить изменение характера взаимосвязей между соответствующими показателями иммунного статуса.

При различной длительности ПБ структура корреляционных взаимосвязей между показателями иммунной системы отличалась. С увеличением продолжительности заболевания установлено снижение ассоциативности иммунологических показателей и изменение структуры взаимосвязей в сравнении с контролем.

При длительности заболевания 10 лет и менее определялось уменьшение тесноты связи ФНО α и CD3 ($r=0,23$, $p<0,05$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,32$, $p<0,05$). Связь между ИФН γ и CD4/CD8 приобрела отрицательный характер ($r=-0,31$, $p<0,05$), а между Th1/Th2 и IgA – положительный ($r=0,30$, $p<0,05$). Это согласуется с данными литературы о патогенетической роли изменения субпопуляционного состава Т-хелперов и продуцируемых ими цитокинов в снижении синтеза IgA [129, 140].

У больных с длительностью ПБ более 10 лет были выявлены более значительные изменения. Уменьшилась теснота связи между ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=0,35$, $p<0,05$), что объясняется различными механизмами и темпами снижения этих показателей по мере увеличения длительности ПБ.

Ассоциативность ИЛ-4 и CD4/CD8 возросла ($r=+0,45$, $p<0,05$). Это может свидетельствовать о потенцирующей роли данного цитокина в активации иммунного ответа у больных ПБ, в то время как в норме он оказывает противовоспалительный эффект [129]. Отрицательный характер приобрели связи между ФНО α и CD3 ($r=-0,21$, $p<0,05$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=-0,25$, $p<0,05$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,20$, $p<0,1$), ИЛ-4 и IgA ($r=-0,26$, $p<0,05$), ИЛ-4 и титром комплементарной активности ($r=-0,24$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,31$, $p<0,05$). Это свидетельствует о дезинтеграции, разобщении неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных ПБ с длительностью заболевания более 10 лет.

С увеличением частоты обострений ПБ изменения структуры корреляционных взаимосвязей показателей иммунной системы нарастали.

При количестве обострений ПБ 1 раз в году и реже отрицательный характер приобретали связи между CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,37$, $p<0,05$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,25$, $p<0,05$). Это свидетельствовало о формировании регуляторных нарушений даже при невысокой частоте обострений заболевания.

В группе больных с обострениями 2-3 раза в году выявлено ослабление связи между ФНО α и CD3 ($r=0,35$, $p<0,05$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=0,33$, $p<0,05$), ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=0,37$, $p<0,05$). Данные изменения

могут отражать нарушения физиологического регуляторного влияния цитокинов на неспецифическое и клеточное звенья иммунитета. Установленная в этой группе инверсия связей между ФНО α и ИФН γ ($r=-0,21$, $p<0,05$), ФНО α и титром комплементарной активности ($r=-0,23$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,27$, $p<0,05$) дополняют картину дисрегуляции иммунного ответа.

Среди пациентов с частотой обострения ПБ 4-5 раз в году были установлены наиболее выраженные изменения в структуре корреляционных взаимосвязей показателей иммунной системы. Выявленное усиление связи между ФНО α и CD4/CD8 ($r=0,81$, $p<0,01$), ФНО α и IgM ($r=0,41$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgG ($r=0,47$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgM ($r=0,43$, $p<0,05$), ИЛ-4 и CD4/CD8 ($r=0,48$, $p<0,05$) свидетельствовали о существенной роли обоих цитокинов в регуляции активности иммуновоспалительного ответа у данной категории больных. Отрицательный характер приобрели связи между ФНО α и IgA ($r=-0,23$, $p<0,05$), ФНО α и CD3 ($r=-0,25$, $p<0,05$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=-0,27$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgA ($r=-0,23$, $p<0,05$), ИЛ-4 и титром комплементарной активности ($r=-0,21$, $p<0,05$). Эти изменения взаимосвязей отражают нарушения в регуляции неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Таким образом, корреляционный анализ полученных данных позволил оценить функциональные взаимосвязи между показателями иммунной системы, а также установить существенную роль изучаемых цитокинов в развитии иммуновоспалительных нарушений у больных ПБ, при различной частоте обострений и длительности заболевания.

3.4.2. Содержание цитокинов у больных профессиональным бронхитом, в том числе и с сопутствующей артериальной гипертензией. Известно, что состояние системы цитокинов изменяется как у больных хроническим бронхитом, так и при артериальной гипертензии [84, 190]. И это не случайно, ибо дисбаланс цитокинов тесно связан с общими звеньями патогенеза обоих заболеваний: иммунными сдвигами и развитием

гипоксии, нарушением функции эндотелия и процессами фиброза, формированием гемодинамических нарушений с ремоделированием сердца и сосудов, нарушениями в системе гемостаза и др. [174, 221, 257]. Поэтому, изучение цитокинового профиля при сочетании ПБ и АГ имеет большое значение для правильной оценки роли иммунного воспаления в развитии патологического процесса у этих больных.

Результаты изучения содержания цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных ПБ в зависимости от наличия сопутствующей АГ представлены в табл. 3.21.

Таблица 3.21

Концентрация цитокинов в сыворотке крови ($M \pm m$) у обследованных лиц

| Показатели | Группа контроля, n=15 | Основная группа, n=58 | Группа сравнения, n=44 |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| ФНО α , пг/мл | 43,7 \pm 4,24 | 67,1 \pm 6,52* | 57,2 \pm 5,29* |
| ИФН γ , пг/мл | 25,8 \pm 2,34 | 19,7 \pm 1,83* | 24,2 \pm 2,43 |
| ИЛ-4, пг/мл | 37,3 \pm 3,21 | 46,7 \pm 4,67* | 39,8 \pm 3,94 |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p < 0,05$)

Как следует из данной таблицы, направленность изменений, выявленная для всех обследованных пациентов, сохранялась и в обеих клинических группах. Повышение уровня ФНО α и ИЛ-4 на фоне снижения содержания ИФН γ определялось как в группе больных ПБ на фоне АГ, так и без сочетанной патологии. При этом, более существенными изменения концентрации цитокинов, в сравнении с группой контроля, были у больных ПБ в сочетании с АГ: ФНО α – 67,1 \pm 6,52 против 43,7 \pm 7,24 пг/мл, ИФН γ – 19,7 \pm 1,83 против 25,8 \pm 2,34 пг/мл; ИЛ-4 – 46,7 \pm 4,67 против 37,3 \pm 3,21 пг/мл ($p < 0,05$).

Следовательно, присоединение к ПБ артериальной гипертензии

способствует большей выраженности иммуновоспалительных сдвигов. Это можно объяснить следующим. При сочетанной патологии определяются более выраженные вентиляционные нарушения как по обструктивному, так и по рестриктивному типу с явлениями гипоксии и, как следствие, цитокиновой активации.

В условиях повышенного артериального давления в иммуновоспалительный процесс вовлекается гемодинамический путь стимуляции цитокинов, следствием чего являются установленные у обследованных больных повышение ФНО α [149, 221]. В свою очередь, повышение концентрации ИЛ-4 у больных ПБ с сочетанной патологией может быть результатом известного стимулирующего влияния ФНО α [140, 159]. Свойственная для АГ тенденция к реакциям гиперчувствительности немедленного типа проявлялась нарастанием доли участия ИЛ-4 в патологическом процессе. В механизме снижения уровня ИФН γ при сочетанной патологии нельзя исключить роль гипоксии, клеточной иммунодепрессии, а также антагонистического влияния ИЛ-4 [23, 24, 84, 190].

Описанные изменения могут рассматриваться как следствие адаптационной реакции на гипоксический, гемодинамический стимулы и свидетельствуют о дисбалансе в иммунной системе.

Корреляционный анализ данных иммунного статуса и цитокинового профиля в основной группе и группе сравнения показал определенные различия в структуре корреляционных взаимосвязей показателей.

В основной группе (больные ПБ на фоне АГ) установлено усиление корреляционных взаимосвязей между ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,89$, $p<0,01$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,87$, $p<0,01$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,86$, $p<0,01$). Такая тесная функциональная связь между показателями регуляторного компонента иммунной системы свидетельствует об активности иммуновоспалительных процессов. Усиление же связи ИЛ-4 и IgM ($r=0,47$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgG ($r=0,49$, $p<0,05$) отражает известный механизм регуляции гуморального иммунного ответа при АГ посредством ИЛ-4 [145, 193]. Выявлено ослабление связи между

ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=0,27$, $p<0,05$) на фоне инверсии характера взаимосвязи между ФНО α и IgA ($r=-0,24$, $p<0,05$), ФНО α и CD3 ($r=-0,51$, $p<0,05$), ФНО α и титром комплементарной активности ($r=-0,23$, $p<0,05$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=-0,25$, $p<0,05$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,46$, $p<0,05$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,55$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,37$, $p<0,05$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,51$, $p<0,05$). Эти изменения характеризуют разбалансировку функциональных взаимосвязей отдельных звеньев иммунной защиты у больных с сочетанной патологией (рис. 3.9).

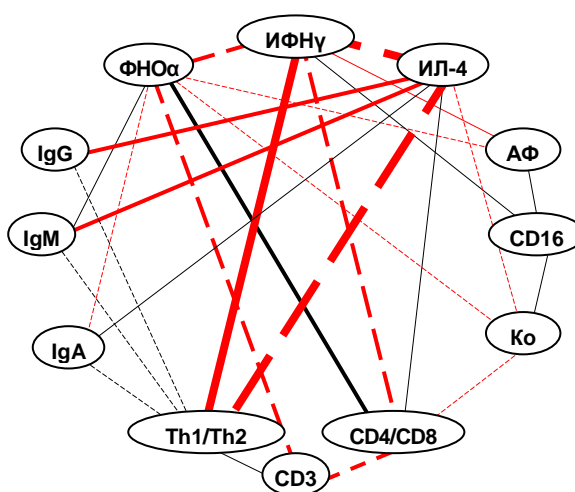


Рис. 3.9. Взаимосвязь между содержанием цитокинов и показателями иммунного статуса у обследованных больных основной группы

В группе сравнения (больные ПБ без сопутствующей АГ) изменения структуры корреляционных взаимосвязей были менее выраженными. Так, установлено снижение тесноты связи между ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=0,25$, $p<0,05$), отрицательный характер приобрели связи между ФНО α и CD3 ($r=-0,29$, $p<0,05$), ФНО α и титром комплементарной активности ($r=-0,20$, $p<0,1$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=-0,22$, $p<0,05$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,21$, $p<0,1$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,25$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,27$, $p<0,05$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,26$, $p<0,05$).

Таким образом, у больных ПБ при наличии сопутствующей АГ

установлены особенности характера и тесноты функциональных взаимосвязей показателей в условиях дисбаланса в иммунной системе. В неспецифическом, клеточном звеньях иммунитета и цитокиновом профиле установлен патологический характер связей. В гуморальном звене преобладало усиление взаимосвязей естественного характера - как регуляторного (цитокины), так и эффекторного (иммуноглобулины) компонентов.

3.4.3. Оценка показателей цитокинового профиля у обследованных больных в зависимости от выраженности заболевания. Выраженность патологического процесса при ПБ тесно взаимосвязана с иммуновоспалительными реакциями [2, 56, 153]. Изучение концентрации цитокинов у обследованных больных с различной тяжестью ПБ показало повышение уровней ФНО α и ИЛ-4 на фоне снижения содержания ИФН γ . Указанные изменения нарастали по мере прогрессирования ПБ и были значимыми, особенно у больных с ХОБЛ II стадии (табл. 3.22).

Таблица 3.22

Концентрация цитокинов в сыворотке крови ($M\pm m$) у обследованных лиц с различной выраженностью патологического процесса

| Показатели | Контроль, n=15 | ПБ (необстр.), n=25 | ХОБЛ I, n=28 | ХОБЛ II, n=49 |
|----------------------|-------------------|------------------------|------------------|------------------|
| ФНО α , пг/мл | 43,7 \pm 4,24 | 52,3 \pm 5,25 | 61,2 \pm 6,13* | 71,5 \pm 7,16* |
| ИФН γ , пг/мл | 25,8 \pm 2,34 | 26,3 \pm 2,64 | 22,4 \pm 2,25 | 21,5 \pm 2,16* |
| ИЛ-4, пг/мл | 37,3 \pm 3,21 | 37,7 \pm 3,78 | 45,7 \pm 3,43* | 46,2 \pm 4,63* |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p<0,05$)

Из таблицы следует, что при ранней форме ПБ без признаков бронхиальной обструкции иммуновоспалительные изменения проявлялись в повышении уровня ФНО α , в то время как содержание ИФН γ и ИЛ-4

практически не изменялось.

При ХОБЛ I стадии определялось повышение, в сравнении с контролем, как ФНО α – до $61,2\pm 6,13$ против $43,7\pm 4,24$ пг/мл, так и ИЛ-4 – до $45,7\pm 3,43$ против $37,3\pm 3,21$ пг/мл ($p<0,05$). Содержание ИФН γ снижалось.

В группе больных ХОБЛ II стадии указанные изменения нарастали, причем концентрация ИФН γ существенно снижалась, составив в среднем $21,5\pm 2,16$ против $25,8\pm 2,34$ пг/мл в контроле ($p<0,05$).

Установленные у обследованных больных изменения концентрации цитокинов по мере прогрессирования ПБ могут быть связаны с особенностями биологической роли каждого из них. Известно, что ФНО α оказывает, совместно с ИЛ-1, выраженное провоспалительное действие. Избыточное образование ФНО α имеет место в условиях гипоксии и повышенной пылевой нагрузки. Участвуя в многочисленных иммуновоспалительных реакциях, ФНО α играет одну из основных ролей в формировании необратимой бронхиальной обструкции [2, 83, 253].

Совместно с ИФН γ фактор некроза опухолей- α обеспечивает полноценность иммунной защиты, однако при недостатке ИФН γ эта функция может страдать [148]. Цитокин ИФН γ является одним из ключевых регуляторов реакций гиперчувствительности замедленного типа. Снижение концентрации ИФН γ в крови является характерным для затяжных неспецифических воспалительных заболеваний с прогрессивным течением, каковым является ПБ, и рассматривается как прогностически неблагоприятный признак [145, 141, 191]. Интерлейкин-4 условно относят к противовоспалительным цитокинам ввиду его угнетающего влияния на секрецию ИЛ-1 – важного стимулятора иммуновоспалительных реакций. В то же время известно свойство ИЛ-4 в повышенных концентрациях активировать реакции гиперчувствительности немедленного типа, оказывая, таким образом, провоспалительное действие [140, 211, 258]. Повышение уровня ИЛ-4 у обследованных больных свидетельствует о мобилизации резерва иммунной реактивности. Оно наблюдается при клеточных иммунодефицитах и/или в условиях антигенной

нагрузки и сенсibilизации иммунной системы (например, к компонентам производственной пыли). Описано усиление синтеза ИЛ-4 под действием ФНО α [140, 159]. Нарастание содержания данного цитокина в сыворотке крови большинством авторов рассматривается в тесной взаимосвязи со снижением концентрации ИФН γ , поскольку их функции противоположны [145, 148, 159].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс цитокинов уже при ранних формах ПБ без обструктивных нарушений. Выявленные сдвиги нарастают при возникновении и повышении выраженности бронхиальной обструкции. Содержание изученных цитокинов адекватно отражает тяжесть патологического процесса при ПБ. Наиболее чувствительным маркером иммуновоспалительных нарушений при всех формах ПБ можно считать концентрацию ФНО α .

С целью выявления взаимосвязей иммунных сдвигов с уровнем цитокинов в сыворотке крови был проведен корреляционный анализ соответствующих показателей при различной выраженности ПБ.

В группе больных ПБ без бронхиальной обструкции установлено ослабление связи между ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=0,35$, $p<0,05$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,35$, $p<0,05$), ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,39$, $p<0,05$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,32$, $p<0,05$) на фоне инверсии корреляционных связей между ФНО α и CD3 ($r=-0,23$, $p<0,05$), ФНО α и титром комплементарной активности ($r=-0,21$, $p<0,05$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,19$, $p<0,1$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,23$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,21$, $p<0,05$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,48$, $p<0,05$). Это свидетельствует о том, что уже при ранних формах ПБ без признаков бронхиальной обструкции имеют место множественные нарушения функциональных взаимосвязей компонентов иммунной системы. Так, ослабление регуляторных связей между субпопуляциями Т-хелперов и соответствующими цитокинами может лежать в основе дискоординации иммунного ответа по мере прогрессирования иммуновоспалительных нарушений у больных ПБ [140, 145].

У пациентов с ХОБЛ I стадии выявлены следующие особенности

структуры корреляционных взаимосвязей. Отрицательный характер приобрели связи между ФНО α и IgA ($r=-0,21$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgA ($r=-0,23$, $p<0,05$), ИЛ-4 и титром комплементарной активности ($r=-0,24$, $p<0,05$), в то время как IgA и Th1/Th2 коррелировали положительно ($r=0,22$, $p<0,05$). Такие разнонаправленные изменения могут свидетельствовать о существенной роли нарушения функциональной активности цитокинов в регуляции выработки IgA, и реакциях неспецифической иммунной защиты у больных ПБ.

Среди больных ХОБЛ II стадии сдвиги в структуре корреляционных взаимосвязей были наиболее выраженными. Помимо усугубления вышеописанных изменений при ХОБЛ I стадии, установлено повышение тесноты корреляции между регуляторными показателями: ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,73$, $p<0,01$), ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,89$, $p<0,01$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,72$, $p<0,05$), а также ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,46$, $p<0,05$).

Таким образом, выявлены особенности структуры корреляционных взаимосвязей показателей иммунной системы при различной выраженности ПБ у обследованных больных. Они, очевидно, отражали нарушение координирующей функции цитокинов в иммунном ответе.

3.4.4. Особенности изменений цитокинового профиля у больных профессиональным бронхитом в зависимости от профессии. У лиц различных профессий направленность изменений отдельных показателей цитокинового профиля была аналогичной общей группе обследованных. Однако в каждой профессиональной группе были установлены определенные особенности структуры и выраженности этих изменений в сравнении с контролем (табл. 3.23).

Среди литейщиков определялось повышение концентрации ФНО α ($p<0,05$) с тенденцией к повышению ИЛ-4 и снижением ИФН γ . В группе шлифовщиков установлено повышение уровня ФНО α , в то время как содержание ИЛ-4 и ИФН γ статистически не отличались от контроля. У сварщиков повышалось содержание как ФНО α ($72,8\pm 7,39$ против $43,7\pm 4,24$ пг/мл, $p<0,05$), так и ИЛ-4 ($52,1\pm 5,21$ против

37,3±3,21 пг/мл, $p<0,05$) с тенденцией к снижению концентрации ИФН γ .

Таблица 3.23

Концентрация цитокинов в сыворотке крови ($M\pm m$) у обследованных лиц различных профессиональных групп

| Показатели | Контроль, n=15 | Литейщики, n=50 | Шлифовщики n=16 | Сварщики, n=36 |
|--------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| ФНО α | 43,7±4,24 | 65,2±6,52* | 54,2±5,42 | 72,8±7,39* |
| ИФН γ | 25,8±2,34 | 23,5±2,35 | 24,7±2,47 | 22,1±2,21 |
| ИЛ-4 | 37,3±3,21 | 47,4±4,74 | 38,5±3,85 | 52,1±5,21* |

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p<0,05$)

Выявленные различия цитокинового профиля в зависимости от профессиональной группы свидетельствовали о наибольшей активности иммунновоспалительного процесса у сварщиков, меньшей – среди литейщиков и особенно среди шлифовщиков. Полученные данные согласуются с результатами клинических и экспериментальных исследований других авторов, в которых описывается связь между составом воздействующей пыли и характером иммунновоспалительных реакций [56, 162, 243].

В группе сварщиков установлены наиболее выраженные признаки как цитокиновой агрессии (повышение провоспалительного ФНО α), так и разбалансировки регуляции системы цитокинов (повышение ИЛ-4 на фоне снижения ИФН γ). Помимо влияния более выраженных вентиляционных нарушений, приводящих к хронической гипоксии, это может быть связано с особым механизмом влияния сварочного аэрозоля на организм.

Известно, что продолжительное, в течение многих лет, раздражающее, а также прямое цитотоксическое действие аэрозоля на клеточные структуры бронхолегочного аппарата приводит к гиперпродукции различных провоспалительных факторов, прежде всего ФНО α [145]. Последнее, вероятно,

способствует персистированию хронического воспаления у обследованных больных. Помимо этого, сенсibiliзирующее действие, присущее ряду компонентов сварочного аэрозоля, обуславливает известное участие реакций гиперчувствительности немедленного типа в процессах иммунного воспаления у сварщиков [153]. Со стороны цитокинового профиля это проявляется повышением концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови.

Показатели цитокинового профиля, выявленные у литейщиков, свидетельствуют о преобладании воспалительного процесса (повышение ФНО α). В литературе приводятся сведения о следующих основных механизмах провоспалительного влияния кварцсодержащей пыли: стимуляция фагоцитов пылевыми частицами, образование активных форм кислорода, развитие в клетках энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии. Это приводит к повышению выработки ФНО α , который на начальных этапах выполняет защитную, адаптивную функцию, а при хронизации процесса – поддерживает иммунное воспаление [66, 243].

Пыль смешанного состава, образующаяся при шлифовке металлических изделий, оказывает преимущественно раздражающее действие. При этом в меньшей степени нарушаются цитокиновые механизмы регуляции воспалительных реакций [129]. С этим можно связать тот факт, что среди шлифовщиков выраженность сдвигов в цитокиновом профиле была наименьшей.

С целью оценки взаимосвязи уровней различных цитокинов в сыворотке крови между собой и с показателями иммунного статуса был проведен корреляционный анализ полученных данных в различных профессиональных группах.

В группе литейщиков установлено усиление корреляционных связей между ФНО α и IgA ($r=0,50$, $p<0,05$), ФНО α и IgM ($r=0,55$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgG ($r=0,51$, $p<0,05$), ИЛ-4 и Ig M ($r=0,52$, $p<0,05$), свидетельствующее об усилении физиологической роли данных цитокинов в регуляции гуморального иммунного ответа. Выявленные отрицательные взаимосвязи между ФНО α и ИФН γ ($r=-0,50$, $p<0,05$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,63$, $p<0,05$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,61$, $p<0,05$),

ФНО α и CD3 ($r=-0,23$, $p<0,05$), ФНО α и титром комплементарной активности ($r=-0,21$, $p<0,05$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=-0,22$, $p<0,05$), ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=-0,25$, $p<0,05$), ИЛ-4 и титром комплементарной активности ($r=-0,24$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,35$, $p<0,05$) отражают нарушение цитокиновой регуляции неспецифического и клеточного звеньев иммунитета.

Среди шлифовщиков изменения структуры корреляционных взаимосвязей показателей цитокиновой системы и иммунного статуса были менее выраженными. Установлена более тесная, чем в контроле, корреляция ИЛ-4 и IgG ($r=0,47$, $p<0,05$) на фоне инверсии связей между ФНО α и CD3 ($r=-0,20$, $p<0,1$), ФНО α и титра комплементарной активности ($r=-0,21$, $p<0,1$), ФНО α и активности фагоцитоза ($r=-0,26$, $p<0,05$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,21$, $p<0,1$), ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=-0,27$, $p<0,05$), CD4/CD8 и титром комплементарной активности ($r=-0,20$, $p<0,1$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,40$, $p<0,05$).

Наиболее выраженные изменения установлены в профессиональной группе сварщиков. Обращает на себя внимание сильный характер корреляционной связи цитокинов между собой и с регуляторными показателями иммунного статуса: ФНО α и CD4/CD8 ($r=0,83$, $p<0,01$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,79$, $p<0,05$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,81$, $p<0,01$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,80$, $p<0,05$), ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,87$, $p<0,01$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,83$, $p<0,01$), что свидетельствует о выраженном напряжении иммунитета. Повышение наряду с этим тесноты связей между ИЛ-4, ФНО α и IgM, IgG отражает существенную роль этих цитокинов в обеспечении гуморального иммунного ответа. В то же время, отрицательные связи между цитокинами и показателями неспецифического и клеточного иммунитета характеризуют разобщенность отдельных звеньев иммунного статуса.

Таким образом, у больных ПБ различных профессиональных групп установлена разбалансировка взаимосвязей показателей цитокинового профиля и иммунного статуса. Наиболее выраженные изменения выявлены среди сварщиков, менее существенные – среди литейщиков и шлифовщиков.

Полученные результаты изучения содержания цитокинов в сыворотке крови

у обследованных лиц свидетельствуют о существенной роли иммуновоспалительного процесса в патогенезе профессионального бронхита.

При профессиональном бронхите происходит нарушение цитокинового гомеостаза с повышением содержания ФНО α и ИЛ-4 на фоне снижения уровня ИФН γ . При этом, концентрация ФНО α в крови является показателем выраженности, а уровни ИФН γ и ИЛ-4 – характера иммунного воспаления (преобладание гиперчувствительности замедленного или немедленного типа).

Выявленные сдвиги нарастают с увеличением длительности заболевания (особенно более 10 лет), частоты обострений (более 3 раз в году), по мере прогрессирования ПБ (развитии бронхиальной обструкции), при наличии сопутствующей АГ, а также отличаются в различных профессиональных группах (наиболее выражены у электросварщиков, в меньшей мере – у литейщиков и шлифовщиков).

Таким образом, установлена роль цитокинов как маркера прогрессирования профессионального бронхита, о чем свидетельствовал характер корреляционных связей между клиническими показателями прогрессирования профессионального бронхита, отражающими развитие бронхиальной обструкции, и уровнем Т-лимфоцитов CD3, иммунорегуляторным индексом CD4/CD8, концентрацией ФНО α .

3.5. Анализ корреляционных связей между клиническими проявлениями заболевания и показателями иммунного воспаления

Клинические проявления и темпы прогрессирования профессионального бронхита связаны с характером иммунного воспаления. Интенсивность и структура иммуновоспалительных нарушений определяют длительность заболевания, частоту обострений, особенности респираторной симптоматики, параметры легочной вентиляции, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с ПБ. В то же время в формировании иммуновоспалительных сдвигов несомненна патогенетическая роль выраженности дыхательных нарушений, наличия

сопутствующей АГ, состава пыли и продолжительности ее действия на организм [10, 66].

Результаты проведенного корреляционного рангового анализа по Спирмену, определения коэффициентов сопряженности качественных показателей позволили оценить у обследованных больных роль иммунного воспаления в развитии клинических проявлений ПБ и связи отдельных клинических показателей между собой.

Длительность ПБ и частота обострений были взаимосвязаны ($r=0,50$, $p<0,05$) и коррелировали с выраженностью заболевания ($r=0,52$ и $r=0,58$ соответственно, $p<0,05$). Патогенетическим обоснованием этого может быть выявленный однонаправленный характер связи данных показателей с параметрами иммунной системы. Так, нарастание длительности, частоты обострений и выраженности ПБ ассоциировалось с угнетением отдельных звеньев иммунитета: снижением общей популяции Т-лимфоцитов CD3 ($r=-0,41$; $r=-0,46$; $r=-0,43$ соответственно), активности фагоцитоза ($r=-0,47$; $r=-0,45$; $r=-0,49$), уровня IgA ($r=-0,41$; $r=-0,43$; $r=-0,51$), $p<0,05$. При этом повышалась численность Т-хелперов CD4 ($r=0,46$; $r=0,45$; $r=0,41$), величина иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($r=0,46$; $r=0,51$; $r=0,53$), а также концентрации ФНО α ($r=0,56$; $r=0,51$; $r=0,46$), и ИЛ-4 ($r=0,47$; $r=0,43$; $r=0,42$), $p<0,05$.

При сочетанной патологии (развитии сопутствующей АГ) длительность ПБ сокращалась, а частота обострений – нарастала ($r=0,50$, $p<0,05$). Этот факт, а также положительная корреляционная связь между наличием АГ и выраженностью ПБ ($r=0,48$, $p<0,05$) свидетельствуют о влиянии АГ на темпы прогрессирования ПБ. В механизме этого влияния при сочетанной патологии имеют значение более выраженные иммуновоспалительные нарушения, что подтверждается связью наличия АГ с концентрацией CD3 ($r=-0,53$, $p<0,05$), CD4 ($r=0,62$, $p<0,01$), ФНО α ($r=0,43$, $p<0,05$), ИЛ-4 ($r=0,47$, $p<0,05$), величиной иммунорегуляторных индексов CD4/CD8 ($r=0,56$, $p<0,05$) и Th1/Th2 ($r=-0,43$, $p<0,05$), а также АФ ($r=-0,46$, $p<0,05$), ФИ ($r=-0,43$, $p<0,05$), ЗФ ($r=-0,45$, $p<0,05$), результатами НСТ-теста ($r=-0,41$, $p<0,05$).

Роль продолжительности контакта рабочих с пылью в развитии и течении ПБ

подтверждал тот факт, что при увеличении пылевого стажа длительность ПБ снижалась ($r=-0,43$, $p<0,05$), а частота обострений – повышалась ($r=0,51$, $p<0,05$). О значении в прогрессировании ПБ длительности воздействия пыли на организм рабочих свидетельствовала тесная корреляционная связь пылевого стажа с выраженностью заболевания ($r=0,74$, $p<0,01$). Это, вероятно, обусловлено влиянием продолжительности контакта с пылью на иммунитет. Так, со стороны иммунной системы установлены различной силы корреляционные связи пылевого стажа с целым рядом показателей: численностью CD3 ($r=-0,42$, $p<0,05$), CD16 ($r=-0,48$, $p<0,05$), индексом CD4/CD8 ($r=0,47$, $p<0,05$), активностью фагоцитоза ($r=-0,46$, $p<0,05$), данными НСТ-теста ($r=-0,42$, $p<0,05$), уровнем IgA ($r=-0,44$, $p<0,05$). По мере увеличения продолжительности контакта с пылью происходило нарастание проявлений иммунодефицита, преимущественно в неспецифическом звене иммунитета, что согласуется с данными других авторов [56, 255].

Особенности течения ПБ у лиц различных профессий, вероятно, обусловлены отличием в составе пыли в каждой из профессиональных групп. Если длительность заболевания в отдельных профессиональных группах существенно не отличалась, то повышение частоты обострений было свойственно группе сварщиков ($p<0,05$) и литейщиков ($p<0,1$). Профессия сварщика также ассоциировалась с большей выраженностью ПБ, преобладанием обструктивных форм заболевания ($p<0,05$), меньшей продолжительностью контакта с пылью ($p<0,05$). Это свидетельствует о более высоких темпах возникновения и прогрессирования ПБ среди рабочих этой профессии, что было связано, как указывалось ранее, с характером и выраженностью иммуновоспалительных сдвигов у этой категории больных. Так, среди сварщиков установлены не только угнетение неспецифического и клеточного звеньев, но и существенная перестройка структуры регуляторных клеточных пулов Т-хелперов в пользу Th2 - активаторов гуморального ответа. Выраженность гуморальной активации, дисбаланса цитокинов с повышением ФНО α , ИЛ-4 на фоне снижения ИФН γ в этой группе была наибольшей.

Таким образом, характер взаимосвязей между длительностью и частотой

обострений ПБ, наличием АГ, продолжительностью контакта с пылью и выраженностью иммуновоспалительных сдвигов позволяет рассматривать данные показатели клинического течения заболевания в качестве критериев и предикторов прогрессирования ПБ.

Наиболее характерной и постоянной жалобой у обследованных больных был кашель. Его интенсивность нарастала по мере увеличения длительности заболевания и частоты обострений ($r=0,39$ и $r=0,36$ соответственно, $p<0,1$), при прогрессировании процесса ($r=0,43$, $p<0,05$), на фоне сопутствующей АГ ($r=0,41$, $p<0,05$). С частотой обострений заболевания коррелировали характер кашля (отхождение мокроты, $r=0,51$, $p<0,05$) и время возникновения (не только в утренние часы, но и в течение дня $r=0,48$, $p<0,05$). Выявлена прямая связь пылевого стажа с интенсивностью ($r=0,53$, $p<0,05$) и временем возникновения кашля ($r=0,41$, $p<0,05$).

К эндогенным патогенетическим факторам кашля, наряду с другими медиаторами воспаления (кининами, простагландинами и пр.), относятся цитокины [259, 260]. У обследованных нами больных установлена связь между ФНО α и характером кашля ($r=0,43$, $p<0,05$) – наличие продуктивного кашля ассоциировалось с повышением уровня ФНО α . При этом интенсивность данного симптома коррелировала как с ФНО α , так и с ИЛ-4 ($r=0,43$ и $r=0,41$ соответственно, $p<0,05$).

В развитии симптома одышки при бронхите играют непосредственную роль, нарушения вентиляционной функции легких с развитием гипоксемии и гиперкапнии [261, 262]. Об этом свидетельствовала прямая корреляционная связь выраженности одышки (по шкале Борга) со спирографическими показателями: ОФВ1 ($r=-0,70$, $p<0,01$), индексом ОФВ1/ФЖЕЛ ($r=-0,68$, $p<0,01$).

Условия возникновения одышки (при привычной, незначительной физической нагрузке, в покое) у обследованных нами больных были связаны с выраженностью нарушений вентиляционной функции легких: ОФВ1 ($r=-0,63$, $p<0,01$), ОФВ1/ФЖЕЛ ($r=-0,60$, $p<0,05$). Это согласуется с литературными сведениями о том, что данный показатель в достаточной мере отражает выраженность дыхательных расстройств и должен использоваться в качестве

диагностического критерия степени легочной недостаточности [263].

Выявлены корреляционные связи между выраженностью, условиями возникновения одышки, и прогрессированием ПБ ($r=0,58$; $r=0,41$, $p<0,05$), наличием сопутствующей АГ ($r=0,46$; $r=0,47$ соответственно, $p<0,05$). Кроме того, выраженность одышки была связана с частотой обострения ПБ ($r=0,46$, $p<0,05$). Приведенные данные подтверждают нарастание выраженности клинической симптоматики хронического бронхита по мере прогрессирования заболевания, учащения обострений и при наличии сопутствующей АГ, что не противоречит мнению других авторов [7, 8].

Положительная корреляционная связь между выраженностью одышки и интенсивностью кашля ($r=0,41$, $p<0,05$), возможно, обусловлена наличием общих механизмов их развития. О патогенетическом единстве этих двух симптомов свидетельствовала также сходная закономерность корреляционной связи с показателями цитокиновой активации. Так, условия возникновения и выраженность одышки коррелировали с ФНО α ($r=0,41$; $r=0,53$ соответственно, $p<0,05$), ИЛ-4 ($r=0,48$; $r=0,47$, $p<0,05$). Кроме того, установлена корреляционная связь с IgE ($r=0,41$; $r=0,43$ соответственно, $p<0,05$), то есть реактивным типом гуморального ответа. Выявлена положительная корреляция с иммунорегуляторным индексом CD4/CD8 ($r=0,41$, $p<0,05$). Это, очевидно, связано с ролью реакций гиперчувствительности немедленного типа в формировании бронхиальной обструкции и возникновении симптома одышки.

Структура корреляционных связей и величины коэффициентов сопряженности в различных профессиональных группах показали наиболее тесную связь и кашля, и одышки с профессией сварщика ($p<0,05$), в меньшей мере – литейщика ($p<0,1$) и шлифовщика. При этом продолжительность пылевого стажа коррелировала с выраженностью одышки ($r=0,55$, $p<0,05$).

Следовательно, у обследованных больных ПБ характер и выраженность респираторных жалоб прямо связаны с частотой обострения заболевания и наличием сопутствующей АГ, прогрессированием патологического процесса и изменениями вентиляционной функции легких, продолжительностью контакта с

пылью и профессией. Симптомы кашля и одышки имеют патогенетическую связь с показателями иммунного воспаления.

Спирографическое исследование у больных ПБ позволило выявить изменения скоростных показателей выдоха. При этом установлена связь значений ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ с длительностью ПБ ($r=-0,59$ и $r=-0,53$ соответственно, $p<0,05$), количеством обострений ($r=-0,42$, $p<0,05$ и $r=-0,38$, $p<0,05$), наличием сопутствующей АГ ($r=-0,47$, $p<0,05$ и $r=-0,40$, $p<0,1$), выраженностью патологического процесса ($r=-0,79$ и $r=-0,75$, $p<0,01$).

О роли иммуновоспалительных сдвигов в развитии бронхиальной обструкции у обследованных больных ПБ свидетельствовали корреляционные связи между спирографическими показателями ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и индексом Th1/Th2 ($r=0,46$; $r=0,42$ соответственно, $p<0,05$), IgE ($r=-0,47$; $r=-0,42$, $p<0,05$), IgG ($r=-0,42$, $p<0,05$; $r=-0,37$, $p<0,1$), ФНО α ($r=-0,46$; $r=-0,43$, $p<0,05$), ИЛ-4 ($r=-0,51$; $r=-0,48$, $p<0,05$). Как видно из представленных данных, существенное значение в нарушении функции внешнего дыхания у больных ПБ имеют нарушения регуляции иммунного ответа с превалированием гуморального звена и цитокиновая активация.

Особенности вентиляционных нарушений у обследованных больных в зависимости от профессиональной принадлежности заключались в более сильной связи показателей бронхиальной обструкции с профессией сварщика ($p<0,05$) и в меньшей мере – литейщика и шлифовщика ($p<0,1$). Пылевой стаж отрицательно коррелировал с ОФВ1 ($r=-0,47$, $p<0,05$) и ОФВ1/ФЖЕЛ ($r=-0,41$, $p<0,05$).

Выраженность вентиляционных нарушений и, соответственно, одышки у обследованных больных ПБ диктовала необходимость применения бронходилататоров короткого действия (атровент, сальбутамол, комбивент). Потребность в бронхолитиках (количество ингаляций в сутки) находилась в прямой зависимости от количества обострений ПБ в течение года ($r=0,43$, $p<0,05$), наличия сопутствующей АГ ($r=0,47$, $p<0,05$), выраженности заболевания ($r=0,49$, $p<0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что потребность в бронхолитиках короткого действия более тесно коррелировала с выраженностью одышки ($r=0,73$,

$p < 0,01$), чем со скоростными показателями спирограммы, в том числе ОФВ1 ($r = -0,63$, $p < 0,05$). Данные особенности, возможно, обусловлены известной тенденцией среди больных ХОБЛ к ипохондрическим реакциям и неадекватно острому восприятию дыхательного дискомфорта (одышки) [261, 262].

Для дополнительной оценки функционального состояния кардиореспираторной системы определялась толерантность к физической нагрузке (ТФН) по результатам теста с 6-минутной ходьбой. О роли прогрессирования ПБ в снижении ТФН свидетельствует корреляция пройденного в тесте расстояния с выраженностью ПБ ($r = -0,72$, $p < 0,01$), длительностью заболевания ($r = -0,47$, $p < 0,05$), наличием сопутствующей АГ ($r = -0,60$, $p < 0,05$).

Корреляционная связь между результатами теста и условиями возникновения одышки ($r = -0,73$, $p < 0,01$) подтвердила определяющее значение ТФН в оценке степени легочной недостаточности. Механизм данной связи, вероятно, следующий. Известно, что одним из факторов, определяющих результаты выполнения пробы с физической нагрузкой, особенно у больных с обструктивными вентиляционными нарушениями, является дисфункция дыхательных мышц. Причиной этому могут быть перерастяжение их при эмфиземе легких и то, что гипоксемия, развивающаяся по время нагрузки, способствует развитию утомления мышц, участвующих в акте дыхания [264, 265].

Дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, коррелировала с концентрацией ФНО α ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Это согласуется с литературными сведениями о патогенетической связи активации провоспалительных цитокинов с нарушением метаболизма и атрофией скелетной мышечной ткани, в частности, дыхательной мускулатуры [68, 194, 195].

Результаты теста с 6-минутной ходьбой были наиболее тесно связаны с принадлежностью больных к профессиональной группе сварщиков ($p < 0,05$), в меньшей мере - литейщиков и шлифовщиков ($p < 0,1$). Выявленные взаимосвязи можно объяснить большей выраженностью клинических проявлений и показателей иммунного воспаления среди сварщиков, что отражалось на снижении физической работоспособности.

Известно, что уровень КЖ зависит как от физического, так и от психоэмоционального состояния человека, а также от степени его независимости, личностных особенностей и др. [70]. Нами были установлены связи показателей КЖ с различными проявлениями и факторами развития ПБ. Причем структура корреляционных связей различалась в отношении отдельных показателей. Так, с длительностью ПБ коррелировали параметры «симптомы» ($r=0,65$, $p<0,01$), общий балл ($r=0,60$, $p<0,05$), «активность» ($r=0,52$, $p<0,05$), «воздействия» ($r=0,45$, $p<0,05$). Еще более тесные корреляционные связи установлены между частотой обострений ПБ и критериями «симптомы» ($r=0,68$, $p<0,01$), общим баллом ($r=0,63$, $p<0,01$), «воздействия» ($r=0,61$, $p<0,01$), «активность» ($r=0,55$, $p<0,05$). Наличие сопутствующей АГ ассоциировалось с изменениями показателей «симптомы» ($r=0,72$, $p<0,01$), общего балла, ($r=0,67$, $p<0,01$), «активность» ($r=0,65$, $p<0,01$), «воздействия» ($r=0,56$, $p<0,05$). С выраженностью ПБ были связаны «воздействия» ($r=0,63$, $p<0,01$), общий балл ($r=0,55$, $p<0,05$), активность ($r=0,51$, $p<0,05$), «симптомы» ($r=0,43$, $p<0,05$). Приведенные сведения свидетельствуют о том, что нарастание тяжести течения ПБ сопровождалось достоверным снижением оценки больными своего состояния здоровья, преимущественно за счет параметра «симптомы». По мере прогрессирования заболевания, несмотря на снижение показателей легочной вентиляции по обструктивному типу, удельный вес критерия «симптомы» в изменении КЖ уменьшается. Очевидно, имеет место переоценка больными факторов, определяющих снижение их КЖ. Наблюдается своеобразная адаптация больных к своему физическому состоянию, клиническим проявлениям болезни – кашлю, одышке. При этом, повышается беспокойство больных в связи со снижением социальной активности. На фоне тенденции к астеноипохондрическим реакциям у этих больных в снижении КЖ нарастает роль психосоциального фактора (параметр «воздействия»).

Клиническая симптоматика негативно влияла на КЖ больных, при этом был существенным удельный вес компонента «симптомы» и как следствие – изменение общего балла. Структура корреляционных связей параметров кашля с показателями КЖ была следующей. Характер кашля наиболее статистически значимо влиял на

«симптомы» ($r=0,67$, $p<0,01$), менее значимо – на общий балл ($r=0,50$, $p<0,05$), «воздействия» ($r=0,46$, $p<0,05$), «активность» ($r=0,40$, $p<0,1$). Кашель на протяжении всего дня ассоциировался с повышением показателя «симптомы» ($r=0,48$, $p<0,05$) и тенденцией к повышению доли остальных компонентов КЖ. Интенсивность кашля статистически значимо влияла на все показатели КЖ больных: «симптомы» ($r=0,76$, $p<0,01$), общий балл ($r=0,63$, $p<0,01$), «активность» ($r=0,43$, $p<0,05$), «воздействия» ($r=0,41$, $p<0,05$).

Наличие одышки снижало КЖ, непосредственно влияя на величины отдельных показателей. Установлена сильная корреляционная связь условий возникновения одышки с критерием «активность» ($r=0,91$, $p<0,001$), менее тесная – с общим баллом ($r=0,60$, $p<0,05$), параметром «симптомы» ($r=0,48$, $p<0,05$), «воздействия» ($r=0,37$, $p<0,1$). Выраженность одышки коррелировала с показателями «симптомы» ($r=0,86$, $p<0,01$), «активность» ($r=0,84$, $p<0,01$), общий балл ($r=0,61$, $p<0,01$), «воздействия» ($r=0,49$, $p<0,05$). Значит, отдельные симптомы ПБ влияли на КЖ не одинаково: кашель обуславливал повышение роли преимущественно показателя «симптомы», а одышка – «симптомы» и «активность».

Изменения показателей КЖ имели разной силы значимые корреляционные связи с потребностью в бронхолитиках: «воздействия» ($r=0,76$, $p<0,01$), общий балл ($r=0,66$, $p<0,01$), «активность» ($r=0,63$, $p<0,01$), «симптомы» ($r=0,53$, $p<0,05$). Это свидетельствует о превалирующем влиянии неудобств, связанных с приемом бронхолитиков, на психосоциальный компонент КЖ.

Изменение КЖ обследованных больных было связано с параметрами легочной вентиляции. Так, значение ОФВ1 статистически значимо влияло на показатели, «симптомы» ($r=-0,76$, $p<0,01$), «активность» ($r=-0,75$, $p<0,01$), общий балл ($r=-0,73$, $p<0,01$), «воздействия» ($r=-0,68$, $p<0,01$). Индекс ОФВ1/ФЖЕЛ следующим образом коррелировал с показателями КЖ: «симптомы» ($r=-0,73$, $p<0,01$), «активность» ($r=-0,71$, $p<0,01$), общий балл ($r=-0,70$, $p<0,01$), «воздействия» ($r=-0,65$, $p<0,01$). Можно заключить, что роль вентиляционных нарушений в снижении КЖ больных ПБ практически в равной мере реализуется посредством

ухудшения респираторных проявлений заболевания («симптомы») и снижения физической активности пациентов («активность»).

Действительно, снижение толерантности к физической нагрузке влияло на КЖ. Пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой расстояние было связано с показателями «активность» ($r=-0,82$, $p<0,01$), общий балл ($r=-0,75$, $p<0,01$), «симптомы» ($r=-0,71$, $p<0,01$), «воздействия» ($r=-0,62$, $p<0,01$). Следовательно, результаты проведенного теста позволяют заключить, что снижение ТФН является одним из механизмов ухудшения КЖ (за счет компонента «активность») у больных ПБ.

Роль цитокиновой активации в изменении КЖ больных ПБ было опосредовано влиянием на симптоматику заболевания и физическую активность пациентов. Об этом свидетельствовали корреляционные связи между ФНО α и показателями «симптомы» ($r=0,49$, $p<0,05$), общий балл ($r=0,46$, $p<0,05$), «активность» ($r=0,41$, $p<0,05$), а также между ИЛ-4 и параметром «симптомы» ($r=0,45$, $p<0,05$), общим баллом ($r=0,42$, $p<0,05$).

У обследованных больных различных профессий структура корреляционных связей отдельных показателей КЖ отличалась. Так, с профессией литейщика ассоциировались показатели «воздействия» ($r=0,62$, $p<0,01$), «симптомы» ($r=0,56$, $p<0,05$), общий балл ($r=0,53$, $p<0,05$), «активность» ($r=0,48$, $p<0,48$). То есть наблюдалась более тесная связь с влиянием на КЖ больных психосоциальных факторов и далее по нисходящей – симптомов заболевания и ограничения физической активности. Иная структура и меньшая теснота корреляционных связей выявлены между профессией шлифовщика и показателями КЖ: «симптомы» ($r=0,60$, $p<0,05$), «активность» ($r=0,53$, $p<0,05$), общего балла ($r=0,52$, $p<0,05$), «воздействия» ($r=0,48$, $p<0,05$). Преобладало влияние клинической симптоматики, снижения физических возможностей пациентов, а также социальной самореализации. Наиболее тесно показатели КЖ коррелировали с профессией сварщика: «воздействия» ($r=0,73$, $p<0,01$), «активность» ($r=0,68$, $p<0,01$), общий балл ($r=0,55$, $p<0,05$), «симптомы» ($r=0,54$, $p<0,05$). В профессиональной группе сварщиков превалировала роль влияния психосоциального компонента, в меньшей

мере – ограничения физической активности и респираторной симптоматики на КЖ пациентов. С повышением пылевого стажа прямо пропорционально изменялись показатели КЖ: «симптомы» ($r=0,46$, $p<0,05$), общий балл ($r=0,42$, $p<0,05$), «активность» ($r=0,44$, $p<0,05$), «воздействия» ($r=0,35$, $p<0,05$). Очевидно, указанный характер влияния профессиональной принадлежности на КЖ больных ПБ опосредовано особенностями клинических проявлений заболевания в различных профессиональных группах.

Проведенный анализ взаимосвязей между клиническими проявлениями заболевания, показателями иммунного статуса и цитокинового профиля позволяет сделать вывод о роли иммуновоспалительного процесса в патогенезе профессионального бронхита (рис. 3.10).

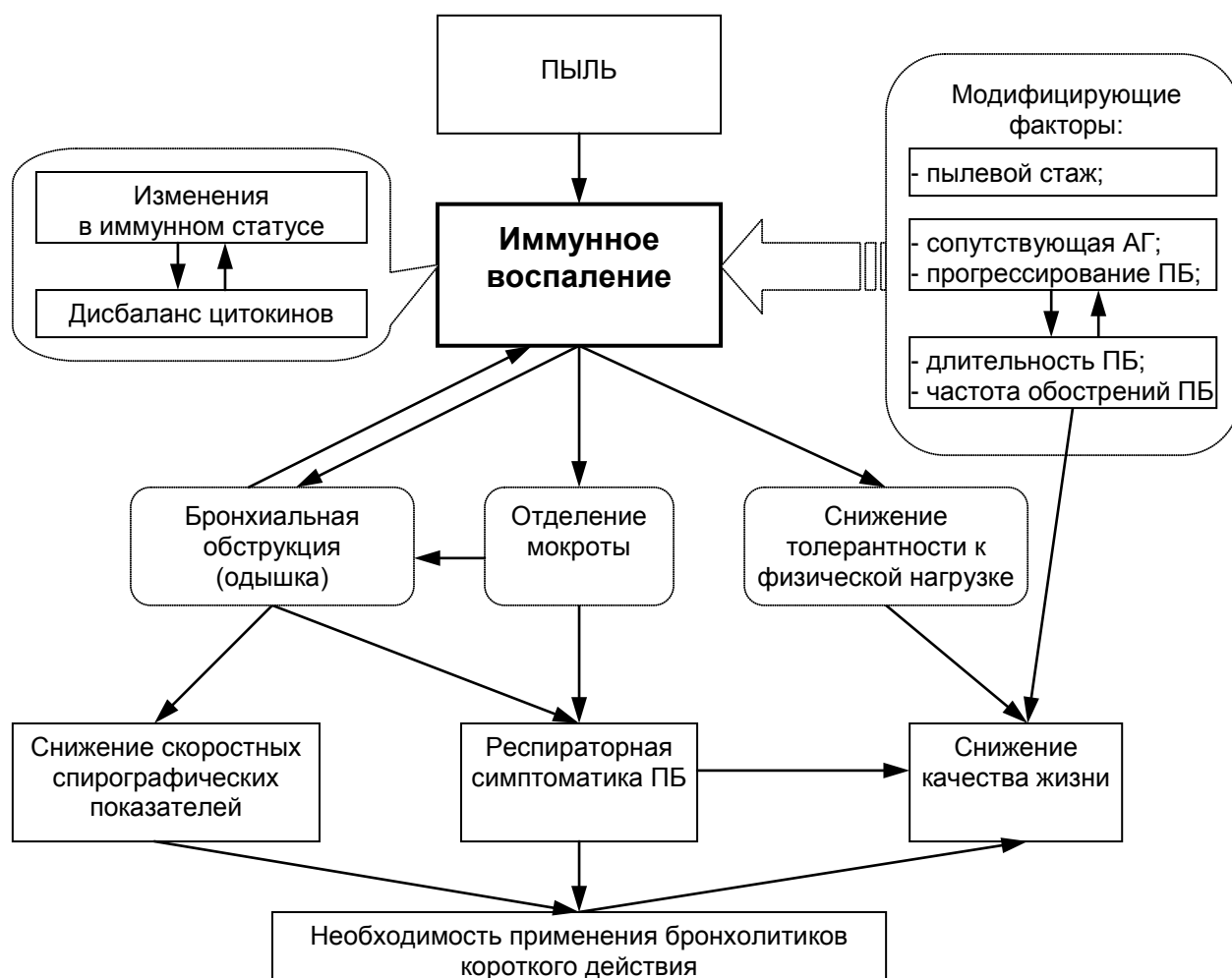


Рис. 3.10. Роль иммунного воспаления в патогенезе профессионального бронхита.

Действие пыли и других этиологических факторов профессионального бронхита обуславливает развитие ответной неспецифической воспалительной реакции в бронхолегочной системе. По мере хронизации процесса повышается роль специфического иммунного компонента патогенеза с изменениями в иммунном статусе и цитокиновом профиле. Модифицирующее влияние на характер иммунного воспаления оказывают пылевой стаж, сопутствующая артериальная гипертензия и взаимосвязанные с прогрессированием профессионального бронхита длительность и частота обострений заболевания.

Наиболее характерными проявлениями профессионального бронхита являются наличие респираторной симптоматики (кашля, одышки) как результат гиперпродукции мокроты и бронхиальной обструкции. Постоянным признаком обструктивных форм заболевания является снижение скоростных спирометрических показателей (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Длительность, частота обострений профессионального бронхита, выраженность респираторных симптомов, необходимость постоянного продолжительного лечения снижают качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профессиональный бронхит (ПБ) является одним из наиболее частых заболеваний в структуре профессиональной патологии, составляя в среднем в Украине 26,6 % от ежегодно регистрируемых профессиональных заболеваний и около 70,0 % профессиональных заболеваний органов дыхания. Распространенность ПБ у рабочих различных пылевых профессий машиностроительной промышленности колеблется от 10,0 до 33,0 % [1, 47].

В последние годы повышается удельный вес случаев с утратой трудоспособности, что обусловлено преобладанием трудно поддающихся лечению обструктивных форм ПБ, а также выявлением заболевания на поздних стадиях развития. Это приводит к значительным социально-экономическим потерям [27].

Хроническому бронхиту профессиональной этиологии нередко сопутствует артериальная гипертензия, определяя особенности клинических проявлений и медикаментозную тактику заболеваний [266, 267]. У пациентов с ПБ артериальная гипертензия выявляется, по данным различных авторов, от 6,8 % до 76,3 %, составляя в среднем 34,3 % [6, 7, 8, 206].

Более тяжелое течение сочетанной патологии с преобладанием обструктивных вентиляционных нарушений способствует прогрессированию заболеваний, инвалидизации и повышению смертности больных в молодом, трудоспособном возрасте [268, 269]. В связи с этим профилактика и ранняя диагностика сочетанной патологии является одной из первоочередных задач современной медицины [2, 9, 10].

В условиях сочетания профессиональной бронхолегочной патологии и АГ запускается патогенетический «порочный круг», основными звеньями которого являются системная гипоксия, хроническое воспаление в бронхах, сенсibilизация к компонентам пыли, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, дисфункция и/или повреждение эндотелия сосудов, дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ и специфической иммунореактивности

[270, 271]. Общность патогенетических звеньев ПБ и АГ определяет их взаимное отягощение и более высокие темпы прогрессирования [16, 18, 272].

В сложном и на данном этапе недостаточно изученном патогенезе ПБ, наряду с угнетением факторов иммунной защиты и сенсибилизацией организма к компонентам промышленной пыли, значительная роль придается воспалительным изменениям. В настоящее время установлено, что в патогенезе профессионального бронхита и АГ, как и любого хронического прогрессирующего процесса, существенное место занимают иммунные нарушения. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных иммуногенезу хронического бронхита на фоне АГ, цитокиновое звено иммунной регуляции при этих заболеваниях изучено недостаточно. Многие, в том числе профессиональные, аспекты развития сочетанной патологии до настоящего времени остаются не решенными. Дискутабельным является вопрос о конкретных механизмах реализации иммунного воспаления как патогенетического фактора в развитии и прогрессировании ПБ на фоне АГ. В литературе найдены лишь единичные сведения о состоянии иммунной системы и цитокинового профиля у больных с ПБ в сочетании с АГ [23, 24, 25].

Целесообразность проведения данного исследования обусловлена тем, что изучение иммунного воспаления при ПБ, в том числе в сочетании с АГ, представляет не только теоретический, но и практический интерес, позволяет разработать диагностические и прогностические критерии заболевания и повысить эффективность лечения.

Целью исследования явилось усовершенствование диагностики профессионального бронхита в сочетании с артериальной гипертензией на основании изучения иммунного статуса и цитокиновой системы, а также определения роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании сочетанной патологии.

В соответствии с поставленной целью было необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить особенности клинического течения ПБ у рабочих пылевых

профессий машиностроения без сочетанной патологии и при наличии сопутствующей АГ.

2. Оценить качество жизни у больных ПБ, в том числе в сочетании с АГ, и у рабочих различных профессиональных групп.

3. Определить состояние клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных ПБ в зависимости от тяжести заболевания и сопутствующей АГ.

4. Установить особенности иммуновоспалительного процесса у больных ПБ различных профессиональных групп.

5. Изучить взаимосвязи между показателями иммунного статуса и цитокинового профиля у обследованных больных.

6. Выявить особенности корреляционных связей между клиническими показателями прогрессирования патологического процесса и показателями иммунного воспаления у больных ПБ.

Для решения поставленных задач было обследовано 102 мужчин, больных профессиональным бронхитом – рабочих пылевых профессий машиностроительных предприятий г. Харькова. Возраст обследованных лиц колебался от 35 до 60 лет (в среднем $52,3 \pm 4,71$ лет).

У 58 человек (56,9 %) наряду с профессиональным бронхитом установлена артериальная гипертензия II ст. (основная группа), у 44 больных ПБ (43,1 %) определены нормальные значения артериального давления (группа сравнения). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Диагноз ПБ и АГ ставился на основании общепринятых критериев и стандартов [273, 274, 275, 276].

Больные были обследованы в условиях клиники НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний Харьковского государственного медицинского университета. Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными методами исследования изучались иммунный статус, цитокиновый профиль, качество жизни больных, толерантность к физической нагрузке. Количественное определение цитокинов проводилось твердофазным иммуноферментным

методом. Относительное содержание Т-, В-, лимфоцитов и их субпопуляций определяли в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Субпопуляции Т-хелперов идентифицировали с помощью проточной лазерной цитфлюориметрии. О состоянии гуморального иммунитета судили по результатам определения содержания IgA, IgG, IgM, IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом. В комплекс обследования также входила спирография, рентгенографическое обследование органов грудной клетки, электрокардиография и эхокардиография. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием программного обеспечения Excel 2003, Statistica 7.0 для Windows.

Среди обследованных преобладали лица старше 50 лет (средний возраст $52,3 \pm 4,71$ лет) со стажем работы в основном более 15 лет (в среднем $20,7 \pm 2,05$ лет) по профессии литейщиков, шлифовщиков, электросварщиков. Длительность профессионального бронхита составила в среднем $9,3 \pm 1,18$ лет, артериальной гипертензии – $6,5 \pm 0,59$ лет.

В процессе трудовой деятельности рабочие подвергались действию производственной пыли, превышающей предельно допустимые уровни. В литейных цехах (у формовщиков, стерженщиков, обрубщиков и др. литейщиков) пыль содержала свободную двуокись кремния. У шлифовщиков пыль была смешанного состава с примесью металлов, абразивных материалов. Сварщики в процессе трудовой деятельности подвергались воздействию сварочного аэрозоля, содержащего, помимо двуокиси кремния и железной пыли, также оксиды марганца, фтора, хрома, никеля, азота и др. В зависимости от особенностей технологического процесса пыль, содержала ряд токсических веществ (окись углерода, сернистый газ, окислы азота и др.).

Известно, что темпы прогрессирования ПБ зависят от частоты обострения заболевания [224]. У обследованных больных частота обострения ПБ колебалась от 1 до 5 раз в году. В основной группе обострения ПБ отмечались чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В основной группе большинство

пациентов отмечало обострения бронхита 2-3 раза в году, в то время как в группе сравнения – 1 и менее раз в году. Эти данные согласуются с литературными сведениями о более тяжелом течении ПБ при сочетанной патологии [8].

В зависимости от выраженности ПБ больные распределились следующим образом. В обеих группах преобладали больные ПБ с явлениями бронхиальной обструкции – 75,8 % и 75,0 %. Причем у больных основной группы чаще, чем в группе сравнения, определялась ХОБЛ II стадии (51,7 % против 43,2 %), что согласуется с данными о преобладании более тяжелых обструктивных форм ПБ на фоне АГ [7].

Особое место в развитии хронической бронхолегочной патологии занимает курение [2, 51, 158]. Среди обследованных нами лиц 68 человек (66,7 %) курили, 22 человека (21,6 %) курили в прошлом и 12 человек (11,8 %) – не курили. Интенсивность курения до 10 пачек/лет установлена у 17,8 % больных, от 10 до 25 – у 45,6 % пациентов и более 25 – в 36,7 % случаев. То есть большинство лиц были «безусловными курильщиками» и «злостными курильщиками». Наибольшим был индекс курящего при ХОБЛ, особенно ХОБЛ II стадии.

При оценке клинических особенностей ПБ было установлено, что клиническая картина определялась степенью выраженности патологического процесса. Прогрессирование заболевания сопровождалось более частыми его обострениями, появлялась и нарастала одышка, снижались показатели $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, понижалась толерантность к физической нагрузке.

Сопоставление групп больных (ПБ с АГ и без АГ) подтвердило мнение о том, что сочетанная патология сопровождается более выраженными клиническими проявлениями. Кашель в группе больных с АГ был постоянным, на протяжении суток, одышка возникала уже при привычной физической нагрузке, наряду с более выраженным снижением скоростных спирометрических показателей и толерантности к физической нагрузке. В этой группе определялось большее число обострений ПБ в течение года.

Выявленные особенности были более существенными у лиц с ХОБЛ I стадии и особенно – при ХОБЛ II стадии ($p < 0,05$). Выраженные клинические признаки сочетанной патологии можно объяснить наличием общих патогенетических звеньев обоих заболеваний, наличием ассоциированных факторов, играющих важную роль в течении и прогрессировании как ПБ, так и АГ. Так, согласно данным литературы, в условиях сочетания хронической бронхолегочной патологии и АГ запускается патогенетический «порочный круг», основными звеньями которого являются системная гипоксия, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, дисфункция и/или повреждение эндотелия сосудов, активация свободнорадикального окисления и специфической иммунореактивности [6, 16, 18, 206].

Для изучения характера течения ПБ в различных профессиональных группах проведено сопоставление изучаемых клинических показателей у литейщиков, шлифовщиков, электросварщиков. Частота обострения ПБ была выше у электросварщиков в сравнении с литейщиками и шлифовщиками ($p < 0,05$), интенсивность клинических признаков была выше в этой же профессиональной группе ($p < 0,05$). Определялось достоверное снижение среднего значения толерантности к физической нагрузке среди электросварщиков в сравнении с литейщиками и шлифовщиками ($p < 0,05$).

Особенности клинических проявлений ПБ в различных профессиональных группах, очевидно, были связаны со спецификой условий труда. Различная по составу и концентрации в воздухе рабочей зоны пыль вызывает характерные изменения слизистой оболочки бронхов [153]. Так, у литейщиков вследствие преимущественного воздействия кварцсодержащей пыли более характерна атрофия слизистой оболочки и желез бронхов со склерозом собственного слоя слизистой, стенок мелких кровеносных сосудов, гладкомышечного аппарата. При этом, как правило, у литейщиков на ранних этапах развития заболевания возникает бронхиальная обструкция при малой выраженности воспалительного процесса [56]. Смешанная пыль, выделяющаяся в процессе работы шлифовщика, обладает преимущественно механическим

раздражающим влиянием, а фиброгенное и сенсibiliзирующее действие менее выражено [243]. Возможно, поэтому у шлифовщиков определялись менее частый кашель, меньшая одышка, менее выраженные вентиляционные нарушения и снижение толерантности к физической нагрузке. У электросварщиков в процессе трудовой деятельности образуется высокодисперсный аэрозоль сложного состава, оказывающий и фиброгенное, и токсическое, и раздражающее, и сенсibiliзирующее действие. Клеточная реакция в стенке бронха преобладает над процессами фиброза. В результате развивается так называемый «плотный отек» слизистой оболочки, бронхиальный секрет более вязкий. При данном виде эндобронхита достоверно чаще в сравнении с эндобронхитом от воздействия кварцсодержащей или металлической пыли образуется деформация бронхиального дерева, трахеобронхиальная дискинезия, obturация бронхов слизистыми пробками [224]. Вследствие сенсibiliзации к аллергическим компонентам сварочного аэрозоля рано развивается бронхоспазм, определяется более тяжелое течение, чем у больных других профессиональных групп, высокая частота обострения ПБ, частый интенсивный кашель, более выраженная бронхиальная обструкция со снижением толерантности к физической нагрузке.

Следовательно, более высокие темпы прогрессирования, частота обострения профессионального бронхита, большая выраженность респираторной симптоматики, а также изменения показателей спирографии и толерантности к физической нагрузке отмечены у больных ПБ с сопутствующей АГ, а среди профессиональных групп – у электросварщиков.

На основании приведенных данных можно выделить факторы, способствующие прогрессированию профессионального бронхита: характер пылевой профессии, наличие сопутствующей АГ, частота обострения профессионального бронхита. При этом такие показатели, как выраженность одышки, величина $ОФВ_1$ и расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой могут быть использованы для оценки степени тяжести профессионального бронхита и прогрессирования заболевания.

Данные клинико-лабораторного обследования были дополнены результатами опроса больных об их оценке состояния здоровья. При этом использовался «респираторный опросник качества жизни госпиталя Св. Георгия». Полагают, что изменения качества жизни (КЖ), наряду с клинической симптоматикой, можно использовать как прогностический признак прогрессирования заболевания [245, 246, 244].

При оценке КЖ у всех обследованных больных установлено его снижение по всем изучаемым показателям – «симптомы», «воздействия», «активность» ($p < 0,001$). При увеличении продолжительности заболевания определялось более выраженное снижение КЖ. Особенно это относится к таким признакам, как «симптомы» и «активность». При нарастании частоты обострения КЖ снижалось не только за счет дыхательных расстройств («симптомы»), но и психосоциальных факторов («воздействия»).

При ПБ в сочетании с АГ качество жизни еще более снижалось. Наиболее существенную роль при этом играли признаки «симптомы» и «воздействия». У этих больных была более выражена респираторная симптоматика (кашель, одышка), снижены показатели ФВД, отсутствовала обратимость бронхиальной обструкции.

По мере прогрессирования заболевания определялось снижение КЖ и изменялась его структура. Если у больных ПБ без признаков бронхиальной обструкции на КЖ влияли респираторные проявления (критерий «симптомы»), то при ХОБЛ в снижении КЖ важное значение имело также влияние психосоциальных факторов (параметр «воздействия»).

Известно, что на КЖ оказывают влияние не только наличие и выраженность заболевания, но и характер выполняемой работы [244]. Анализ показателей КЖ в зависимости от профессии обследованных позволил установить особенности изменения КЖ у больных различных профессий. В группе литейщиков наибольшее значение имели психосоциальные аспекты и в меньшей мере – влияние респираторной симптоматики и ограничения физической активности. Среди шлифовщиков также преобладал показатель

влияния психосоциальных факторов, однако следующим по значимости было ограничение двигательных возможностей, и наименьший ранг имело влияние дыхательных нарушений. У электросварщиков в структуре изменения КЖ доминировали респираторные симптомы, затем – психосоциальный компонент, и, в меньшей степени, ограничение физической деятельности, которые были обусловлены выраженностью клинических проявлений.

Установленные изменения показателей качества жизни мы использовали как дополнительные критерии в оценке состояния здоровья пациентов с профессиональным бронхитом и АГ.

Изучение иммунного статуса у обследованных больных показало, что в ответ на продолжительное действие пыли в условиях производства происходило угнетение неспецифического звена иммунитета, проявляющееся снижением фагоцитарной функции (активности и завершенности фагоцитоза, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа) активности естественных киллеров (CD16), опсонизирующей функции (титра комплементарной активности). Так, в сравнении с контролем, активность фагоцитоза снижалась до $57,0 \pm 6,89$ % против $74,0 \pm 1,48$ %, завершенность фагоцитоза - до $53,0 \pm 5,92$ % против $68,3 \pm 7,15$ %, фагоцитарный индекс - до $3,7 \pm 0,47$ % против $4,8 \pm 0,53$ % и фагоцитарное число - до $3,0 \pm 0,37$ % против $4,2 \pm 0,51$ %, $p < 0,05$). Численность популяции CD16 составила $16,2 \pm 1,55$ % против $19,7 \pm 2,08$ %, титр комплементарной активности - $69,6 \pm 8,03$ против $83,9 \pm 10,25$ Ед/мл ($p < 0,05$). Об угнетении не только фагоцитоза, но и кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов свидетельствовало снижение показателя теста с НСТ у $85,3$ % больных ($7,4 \pm 0,81$ % против $8,8 \pm 0,85$ % в контроле, $p < 0,05$). Установленные нарушения отражали недостаточную функцию первой линии иммунологической защиты и способствовали включению в иммуновоспалительный процесс антигенспецифических клеточных и гуморальных иммунных механизмов [140].

В клеточном звене иммунитета у обследованных лиц в $84,3$ % случаев выявлены признаки иммунной депрессии: наблюдалось уменьшение

численности Т-лимфоцитов (до $48,6 \pm 1,03$ % против $78,3 \pm 7,54$ %) и угнетение их миграционной способности по данным РТМЛ (до $47,8 \pm 4,83$ % против $32,3 \pm 3,35$ %). В ответ на снижение указанных компонентов клеточного иммунитета в 71,6 % случаев происходила активация регуляторной фракции Т-лимфоцитов в виде повышения Т-хелперов CD4 (до $48,9 \pm 0,83$ против $35,7 \pm 4,93$) преимущественно за счет Т-хелперов 2 типа. Выявленные сдвиги мы расценивали как результат сенсibilизации к компонентам пыли, что соответствует литературным данным [156].

Изменения в гуморальном звене иммунитета у больных ПБ были установлены у 81,4 % обследованных лиц. Они характеризовались тенденцией к повышению В-лимфоцитов CD22 ($32,7 \pm 3,47$ % против $27,9 \pm 3,18$ %, $p < 0,1$), достоверным увеличением содержания IgM ($2,1 \pm 0,15$ против $1,1 \pm 0,35$ г/л), IgG ($19,1 \pm 0,20$ против $10,7 \pm 1,15$ г/л) и ЦИК ($54,3 \pm 6,14$ против $43,7 \pm 5,91$ МЕ/мл). В то же время концентрация IgA снижалась ($1,2 \pm 0,21$ против $1,7 \pm 0,57$ г/л).

Представляло интерес проанализировать характер взаимосвязей между выявленными сдвигами в иммунном статусе. О стимулирующем влиянии Т-хелперов CD4 на гуморальный иммунитет у обследованных больных свидетельствовали выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между иммунорегуляторным индексом CD4/CD8 и изменением уровней IgM ($r=0,46$), IgG ($r=0,47$) и ЦИК ($r=0,43$), $p < 0,05$. Между активностью фагоцитоза и уровнем Т-супрессоров CD8 установлена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,41$, $p < 0,05$), что может быть связано с угнетающим влиянием Т-супрессоров. Тест НСТ положительно коррелировал с показателем РТМЛ ($r=0,43$, $p < 0,05$). Возможно, одной из причин нарушения метаболизма фагоцитов и миграционной способности Т-лимфоцитов является установленное нами (по данным теста НСТ) их энергодефицитное состояние, связанное с гипоксией на фоне повышенной функциональной активности иммуноцитов в условиях пылевой нагрузки [56].

Было установлено, что иммунологические нарушения связаны с клиническими особенностями заболевания. Например, угнетение неспецифического и клеточного иммунитета было связано с частотой

обострения (с уровнями CD 16 $r=-0,42$, и CD3 $r=-0,46$, $p<0,05$), длительностью заболевания (с активностью фагоцитоза $r=-0,47$, с показателем РТМЛ $r=0,43$, $p<0,05$), выделением мокроты (с активностью фагоцитоза $r=-0,46$, $p<0,05$). Изменения в гуморальном звене иммунной защиты определяли выраженность бронхиальной обструкции. Об этом свидетельствовала обратная корреляционная взаимосвязь между уровнями иммуноглобулинов G и E в сыворотке крови и скоростными спирографическими показателями: ОФВ₁ и IgG ($r=-0,42$, $p<0,05$), ОФВ₁ и IgE ($r=-0,47$, $p<0,05$) и положительная корреляция между выраженностью одышки и IgE ($r=0,43$, $p<0,05$).

Характер изменения неспецифического и клеточного звеньев иммунитета у больных ПБ свидетельствовал о депрессорных изменениях и определял хроническое персистирующее течение воспалительного процесса в бронхолегочной системе и частоту рецидива заболевания. В свою очередь, установленная активация гуморального иммунитета оказывала влияние на выраженность клинических проявлений заболевания и его прогрессирование.

О роли пылевого фактора в развитии иммунопатологического процесса свидетельствовало наличие отрицательной корреляционной связи между «пылевым» стажем и уровнем естественных киллеров CD16 ($r=-0,48$, $p<0,05$), «пылевым» стажем и активностью фагоцитоза ($r=-0,46$, $p<0,05$). Установленная положительная корреляционная связь между уровнем IgE и иммунорегуляторным индексом CD4/CD8 в группе электросварщиков ($r=0,47$, $p<0,05$) подтверждает роль сенсibilизации к компонентам электросварочного аэрозоля, что лежит в основе механизма развития гиперчувствительности немедленного типа у этих больных [71].

Описанные особенности иммунного статуса объясняются характером действия производственной пыли и, в свою очередь, определяют клинические проявления ПБ в различных профессиональных группах. Установленные изменения лежат в основе развития бронхиальной обструкции, способствующей нарастанию патологического процесса, прогрессированию ПБ, что согласуется с мнением других авторов [277, 278].

При ПБ с сопутствующей АГ наблюдалось нарастание явлений иммунодепрессии в клеточном звене иммунитета и признаков активации - в гуморальном. Эти изменения проявлялись обратной корреляционной связью наличия АГ с Т-лимфоцитами CD3 ($r=-0,53$, $p<0,05$), уровнями IgM ($r=0,45$, $p<0,05$) и IgG ($r=0,43$, $p<0,05$). Если у больных ПБ на фоне АГ содержание Т-лимфоцитов CD3 составило $44,5\pm 0,86$ %, то у пациентов с ПБ без сопутствующей АГ – $52,7\pm 1,20$ %, численность популяции Т-хелперов CD4 – $44,7\pm 0,43$ % против $53,8\pm 1,23$ %, уровень IgM – $2,3\pm 0,14$ против $1,8\pm 0,15$ г/л, концентрация IgG – $19,9\pm 0,16$ против $18,3\pm 0,23$ г/л ($p<0,05$). С выявленными иммунными нарушениями можно связать большую выраженность клинических проявлений ПБ при наличии сопутствующей АГ.

Изучение уровней цитокинов, как медиаторов иммунного воспаления, в сыворотке крови больных ПБ, позволило установить активацию провоспалительного ФНО α , что проявлялось повышением его содержания у 93,1 % больных. Так, в сравнении с контролем, уровень ФНО α повысился до $64,1\pm 6,67$ против $43,7\pm 4,24$ пг/мл ($p<0,05$). Выявленные изменения свидетельствовали о наличии и активности иммунного воспаления у обследованных больных ПБ.

Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови повышалась у 86,3 % больных ПБ, составляя в среднем $43,2\pm 3,91$ против $37,3\pm 3,21$ пг/мл в контроле ($p<0,05$). Повышение уровня ИЛ-4 мы связывали со стимулирующим влиянием на него ФНО α , что подтверждается наличием положительной корреляционной связи между ИЛ-4 и ФНО α ($r=0,43$, $p<0,05$).

Содержание ИФН γ имело тенденцию к снижению ($23,4\pm 2,41$ против $25,8\pm 2,34$ пг/мл, $p<0,1$), что является результатом антагонистического влияния ИЛ-4. Об этом свидетельствует наличие сильной отрицательной корреляционной связи между ИЛ-4 и ИФН γ ($r=-0,87$, $p<0,01$). Известна сопряженность взаимодействия цитокинов ФНО α и ИФН γ [148]. Нами же установлена отрицательная взаимосвязь между ФНО α и ИФН γ ($r=-0,31$, $p<0,05$), что могло лежать в основе нарушения стимулирующего влияния как ФНО α , так

и ИФН γ на неспецифический и клеточный иммунитет.

Поскольку цитокины опосредуют большинство иммунных взаимодействий, представляло интерес проанализировать характер взаимосвязей между выявленными изменениями в цитокиновом профиле и сдвигами в иммунном статусе. По всей группе обследованных больных ПБ установлена различного характера тесная корреляционная связь между индексом Th1/Th2 и ИФН γ ($r=0,85$), а также ИЛ-4 ($r=-0,83$), $p<0,01$. Это связано, по-видимому, с влиянием цитокинов и субпопуляций Т-хелперов на иммуновоспалительный процесс и свидетельствует о напряженности регуляторного компонента иммунной системы у больных ПБ [148].

Определялось снижение интенсивности связи между ИФН γ и активностью фагоцитоза (до $r=0,35$ против $r=0,51$ в контроле, $p<0,05$), установлено изменение корреляции между ФНО α и популяцией CD3 (до $r=-0,23$ против $r=0,53$, $p<0,05$). Сила связи между ИЛ-4 и индексом CD4/CD8, наоборот, повысилась ($r=0,45$ против $r=0,28$, $p<0,05$), что отражает потенцирующую роль данного цитокина в активации иммунного ответа у больных ПБ.

Выявленные корреляционные взаимосвязи между цитокинами и показателями иммунного статуса свидетельствовали о разбалансировке неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета и подтвердили патогенетическую роль цитокинов а развитии ПБ.

Изучение взаимосвязи характера иммунного воспаления и клинических проявлений ПБ подтвердило роль иммунного воспаления в развитии и прогрессировании заболевания. Была установлена корреляционная связь между концентрацией цитокинов и длительностью ПБ, частотой обострения заболевания. По мере нарастания продолжительности заболевания и персистирования воспаления происходило повышение концентрации ФНО α ($r=0,56$, $p<0,05$). Частота обострений заболевания положительно коррелировала с концентрацией ИЛ-4 ($r=0,43$, $p<0,05$), величиной иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($r=0,51$, $p<0,05$) и отрицательно – с ИФН γ ($r=-0,53$, $p<0,05$), содержанием Т-лимфоцитов CD3 ($r=-0,41$, $p<0,05$), уровнем IgA ($r=-0,43$, $p<0,05$).

Характер взаимосвязи между показателями иммунного воспаления и клиническими проявлениями ПБ имел свои особенности у обследованных лиц различных профессий. В группе литейщиков установлено усиление положительной корреляции между ФНО α и IgM ($r=0,55$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgG ($r=0,51$, $p<0,05$), ИЛ-4 и Ig M ($r=0,52$, $p<0,05$), свидетельствующее о роли данных цитокинов в регуляции гуморального иммунного ответа при ПБ. Выявленные отрицательные взаимосвязи между ФНО α и ИФН γ ($r=-0,50$, $p<0,05$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,63$, $p<0,05$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,61$, $p<0,05$), ФНО α и активностью фагоцитоза ($r=-0,22$, $p<0,05$), ИФН γ и активностью фагоцитоза ($r=-0,25$, $p<0,05$) отражают роль дисбаланса цитокинов в нарушении регуляции неспецифического и клеточного звеньев иммунитета.

Среди шлифовщиков корреляционные взаимосвязи между показателями цитокиновой системы и иммунного статуса были менее выраженными. Установлено снижение корреляционной связи между ИЛ-4 и IgG ($r=0,47$, $p<0,05$), CD3 и CD4/CD8 ($r=-0,40$, $p<0,05$).

Наиболее выраженные изменения установлены были в группе электросварщиков. Определялась сильная корреляционная связь цитокинов между собой и с регуляторными показателями иммунного статуса: ФНО α и CD4/CD8 ($r=0,83$, $p<0,01$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,79$, $p<0,05$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,80$, $p<0,05$), ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,87$, $p<0,01$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,83$, $p<0,01$), что свидетельствует о выраженном напряжении иммунитета у больных ПБ электросварщиков. Структура корреляционных связей и величины коэффициентов сопряженности в различных профессиональных группах также показали наиболее тесную связь между респираторной симптоматикой (кашлем, одышкой) и профессией сварщика ($p<0,05$), в меньшей степени – литейщика и шлифовщика ($p<0,1$). Независимо от профессии определялось нарастание клинических проявлений ПБ по мере увеличения продолжительности контакта с пылью. При этом происходила активация ФНО α ($r=0,46$, $p<0,05$) и ИЛ-4 ($r=0,43$, $p<0,05$), что подтверждает роль этих цитокинов в развитии и прогрессировании ПБ.

Были установлены особенности корреляционных взаимосвязей между характером иммуновоспалительных реакций и клиническими проявлениями ПБ на фоне АГ. У больных ПБ с АГ, в сравнении с больными ПБ без сопутствующей АГ, установлены более тесные связи между ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,89$ против $r=0,59$, $p<0,01$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,87$ против $r=0,57$, $p<0,01$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,86$ против $r=-0,61$, $p<0,01$), а также между ФНО α и длительностью ПБ ($r=0,51$ против $r=0,42$, $p<0,05$), между ИФН γ и частотой обострений заболевания ($r=-0,54$ против $r=-0,45$, $p<0,05$). Установленные связи между показателями регуляторного компонента иммунной системы и клиническими проявлениями заболевания свидетельствуют о большей активности иммунного воспаления у больных с сочетанной патологией. Усиление корреляционных связей между ИЛ-4 и IgM ($r=0,47$ против $r=0,39$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgG ($r=0,49$ против $r=0,35$, $p<0,05$), ИЛ-4 и ОФВ1 ($r=-0,47$ против $r=-0,38$, $p<0,05$) отражает механизм регуляции гуморального иммунного ответа при АГ посредством ИЛ-4 и его роль в развитии бронхиальной обструкции [193]. Выявлена более тесная отрицательная корреляция между ФНО α и Т-лимфоцитами CD3 ($r=-0,51$ против $r=-0,29$, $p<0,05$), ФНО α и ИФН γ ($r=-0,46$ против $r=-0,21$, $p<0,05$), ИФН γ и CD4/CD8 ($r=-0,55$ против $r=-0,25$, $p<0,05$). Это доказывает роль цитокинов в более выраженной разбалансировке функциональных взаимосвязей отдельных звеньев иммунной защиты.

Таким образом, в результате изучения иммуновоспалительных аспектов патогенеза ПБ были установлены наиболее информативные признаки прогрессирования патологического процесса. Клиническими маркерами перехода необструктивной формы ПБ в обструктивные являются выраженность одышки, величина ОФВ1, расстояние, пройденное пациентом в тесте с 6-минутной ходьбой и показатели качества жизни – «симптомы» и «воздействия». Иммуновоспалительными факторами прогрессирования ПБ являются угнетение активности фагоцитоза, снижение содержания Т-лимфоцитов CD3, повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и снижение Th1/Th2, а также дисбаланс цитокинов ФНО α , ИФН γ , ИЛ-4.

ВЫВОДЫ

На основании изучения иммунного статуса, цитокинов ФНО α , ИФН γ , ИЛ-4 и прогностически значимых клинических факторов у больных ПБ с АГ проведено теоретическое обобщение и предложено новое научное обоснование роли иммуновоспалительных маркеров в патогенезе сочетанной патологии. Установлена взаимосвязь показателей иммунного ответа и воспалительного процесса как основного механизма развития заболевания.

1. Профессиональный бронхит установлен у рабочих пылевых профессий с производственным стажем более 10 лет, из них у 67,2 % - более 15 лет. Течение ПБ характеризовалось обострениями в среднем $3,4 \pm 1,08$ раз в году с прогрессированием и развитием обструктивных форм (у 75,5 %). У 56,9 % обследованных ПБ сочетался с АГ. Клинические проявления ПБ (частота обострения заболевания, респираторная симптоматика, показатели легочной вентиляции, толерантность к физической нагрузке) и их корреляционные взаимосвязи были более выраженными у больных ПБ на фоне АГ ($r > 0,45$, $p < 0,05$).

2. Изучение КЖ у обследованных больных является дополнительным критерием оценки состояния их здоровья и показателем для контроля над течением заболевания. Профессиональный бронхит негативно влиял на КЖ пациентов за счет таких показателей, как «симптомы», «активность», «воздействия». Выраженность негативного влияния ПБ на КЖ определялась тяжестью заболевания ($r = 0,55$, $p < 0,05$), его длительностью ($r = 0,60$, $r = 0,05$), частотой рецидивов ($r = 0,63$, $p < 0,01$) и наличием сопутствующей АГ ($r = 0,67$, $p < 0,01$). Более существенное снижение КЖ происходило у больных ПБ и АГ по критериям «симптомы» ($r = 0,72$, $p < 0,01$) и «воздействия» ($r = 0,65$, $p < 0,05$), в профессиональной группе электросварщиков по критериям «воздействия» ($r = 0,73$, $p < 0,01$) и «активность» ($r = 0,68$, $p < 0,05$).

3. Одним из механизмов развития и прогрессирования ПБ является дисбаланс в иммунной системе, который проявлялся умеренным угнетением неспецифического (активности фагоцитоза, НСТ, естественных киллеров CD16)

и клеточного (снижение Т-лимфоцитов CD3, повышение показателя РТМЛ) звеньев иммунитета на фоне активации гуморального (повышение уровней IgM, IgG), а в цитокиновом звене - повышением содержания ФНО α , ИЛ-4 и снижением ИФН γ .

4. Наличие сопутствующей АГ у больных ПБ сопровождается активацией иммуновоспалительного процесса с усилением гуморального ответа на фоне клеточной иммуносупрессии. Об этом свидетельствовали более тесные, в сравнении с больными ПБ без АГ, корреляционные связи между ИФН γ и ИЛ-4 ($r=-0,89$ против $r=0,59$, $p<0,01$), ИФН γ и Th1/Th2 ($r=0,87$ против $r=0,57$, $p<0,01$), ИЛ-4 и Th1/Th2 ($r=-0,86$ против $r=-0,61$, $p<0,01$), а также между ИЛ-4 и IgM ($r=0,47$ против $r=0,39$, $p<0,05$), ИЛ-4 и IgG ($r=0,49$ против $r=0,35$, $p<0,05$), ФНО α и Т-лимфоцитами CD3 ($r=-0,51$ против $r=-0,29$, $p<0,05$).

5. Характер изменений иммунного статуса и цитокинового профиля у больных ПБ различных профессиональных групп отличался. Наиболее выраженные иммуновоспалительные нарушения выявлены среди электросварщиков, менее существенные - в группах литейщиков и шлифовщиков. Независимо от профессии, по мере увеличения продолжительности контакта с пылью определялось угнетение неспецифического и клеточного звеньев иммунитета.

6. У больных ПБ установлены особенности взаимосвязей между показателями иммунного статуса и цитокинами. Цитокины ИФН γ и ИЛ-4 способствовали нарушению регуляторного влияния субпопуляций Т-хелперов (1 и 2 типов) на тип иммунного ответа с превалированием гуморального звена над клеточным. О роли цитокинов в прогрессировании ПБ свидетельствовали корреляционные взаимосвязи между провоспалительным ФНО α и интенсивностью кашля ($r=0,43$, $p<0,05$), между ФНО α и дистанцией 6-минутной ходьбы ($r=-0,53$, $p<0,05$); между содержанием ИЛ-4 и выраженностью одышки ($r=0,53$, $p<0,05$), между ИЛ-4 и скоростными спирографическими показателями ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ ($r=-0,51$, $r=-0,48$, $p<0,05$); между ИФН γ и частотой обострения ПБ ($r=-0,53$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с изучением наиболее информативных показателей прогрессирования ПБ (частоты обострения заболевания, наличия сопутствующей АГ, характера пылевой профессии, выраженности респираторной симптоматики, изменений спирографических показателей) для оценки тяжести заболевания рекомендуется проводить тест с 6-минутной ходьбой.

2. Изучение качества жизни с помощью респираторного опросника госпиталю Св. Георгия можно использовать как дополнительный критерий для оценки состояния здоровья пациентов с ПБ и АГ и степени выраженности патологического процесса.

3. Обоснована необходимость изучения активности фагоцитоза, концентрации естественных киллеров CD16, относительного содержания Т-лимфоцитов CD3, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и уровней IgM и IgG как наиболее информативных показателей прогрессирования ПБ на фоне АГ.

4. Доказана целесообразность изучения цитокинов ФНО α , ИЛ-4, ИФН γ как ранних маркеров иммуновоспалительного процесса у больных с сочетанной патологией, что будет способствовать дифференциальной диагностике различных клинических форм ПБ и позволит определить риск развития и прогрессирования заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кундієв Ю.І., Чернюк В.І. Сучасні проблеми медицини праці в Україні: наука і практика. Огляд літератури та власних досліджень // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т.11, №1. – С. 117-127.
2. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop. Updated 2006) [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
3. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М., 1999. – 40 с.
4. Кундієв Ю.І., Нагорна А.М. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження // Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – №1. – С. 3-11.
5. Rennard S.I. Clinical Approach to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease // Proc. Am. Thorac. Soc., 2005. – Vol. 2. – P. 94-100.
6. Coronado M., Fitting J.W. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease // Rev. Med. Suisse. – 2005. – Vol. 1, № 41. – P. 2680-2687.
7. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №28. – С. 21-28.
8. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, Е.В. Шилова и соавт. // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №9. – С. 535-538.
9. Проблема сердечно-сосудистой патологии в медицине труда / Н.Ф. Измеров, Л.А. Тарасова, Л.П. Кузьмина, и др. // Гигиена труда и медицинская экология. – 2004. – №4. – С. 77-85.
10. Математические методы оценки состояния кардиореспираторной системы у электросварщиков с пылевой патологией легких / И.Ф. Костюк, В.П. Брыкалин, Н.П. Стеблина и др. // Врачебная практика. – 2003. – - №1. – С.

50-52.

11. Перцева Т.О., Паніна С.С., Концур В.М. Медико-соціальні аспекти інвалідності при хронічному обструктивному бронхіті // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – №4. – С. 12-15.

12. Мельникова О.В. Клинико-биохимическая характеристика хронического воспаления при профессиональном бронхите // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №2. – С. 35-38.

13. Роль эндотелиальной дисфункции и коагулопатических нарушений в развитии легочного фиброза у больных интерстициальными болезнями легких / Е.Н. Попова, Д.В. Архипова, Л.В. Козловская и др. // Клиническая медицина. – 2004. – №6. – С. 38-42.

14. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects / S. Yende, G.W. Waterer, E.A. Tolley et al. // Thorax. – 2006. – № 61. – P. 10-16.

15. Brij S.O., Peacock A.J. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation // Thorax. – 1998. – Vol.53. – P. 1075-1079.

16. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – № 161. – P. 1179-1184.

17. Skeletal muscle dysfunction in chronic pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H. RGosker, E.F. MWouters, G.J. Vusse et al. // Am. J. of Clinical Nutrition. – 2000. – № 71. – P. 1033-1047.

18. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 5-9.

19. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, A. Senthilselvan, S.F.P. Man et al. // Thorax. – 2004. – №59. – P. 574-580.

20. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и

противоопухолевые свойства. К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.

21. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева, Е.В. Соколова. – М.: Изд-во Российского гос. мед. ун-та, 2001. – 81 с.

22. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-16.

23. Pauletto P., Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 850-853.

24. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension // Hypertension. – 2005. – №46. – P. 1118-1122.

25. Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л. Анализ причин, влияющих на возникновение и развитие хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия (предварительное сообщение) // Пульмонология. – 2004. – №5. – С. 32-35.

26. Соловьев К.И., Коровина О.В., Вебер В.Р. Факторы риска и их влияние на распространенность хронической бронхолегочной патологии среди населения Новгородской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №7. – С. 23-30.

27. Про стан професійної захворюваності в Україні в 2001-2005 роках (інформаційний лист) / МОЗ України.–17.07.2006. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/icsm/sesdocs>.

28. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 4-6.

29. Оганов Р.Г., Галкин В.А., Масленникова Г.Я.. Артериальная гипертония — проблема поликлиническая // Терапевтический архив. – 2006. - №1. – С. 6-10.

30. Воинов А.Ю., Лобанов А.А. Эпидемиология хронических обструктивных заболеваний легких // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №4. – С. 23-25.

31. Басанець А.В. Хронічні професійні захворювання бронхолегеневої системи // Журнал практичного лікаря. – 2002. – №3. – С. 11-18.
32. Girod C.E., King T.E.Jr. COPD: a dust-induced disease? // Chest. – 2005. – №128. – P.3055-3064.
33. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / Т.В. Адашева, В.С. Задионченко, Л.В. Заседателева и др // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №9. С. 23-27.
34. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures / P. Boschetto, S. Quintavalle, D. Miotto et al. // J. Occup. Med. Toxicol. – 2006. - №1. – P. 11-17.
35. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2000. – №2 – С. 20–25.
36. Vapor, dust, and smoke exposure in relation to adult-onset asthma and chronic respiratory symptoms: the Singapore Chinese Health Study / T.D. LeVan, W.P. Koh, H.P. Lee et al // Am J Epidemiol. – 2006 Jun 15;163(12):1118-1128
37. Мишишников В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – №1. – С. 16-21.
38. Чазова И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких // Consilium Medicum. – 2006. – Т.8, №5. – С. 34-38
39. Существует ли «пульмогенная гипертензия»? / Н.Р Палеев, Н.А. Распопина, С.И. Федорова и др. // Кардиология. – 2002. – №6. – С. 51–53.
40. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Кардиология. – 1974. – Т.34, №12. – С. 55–61.
41. Разумов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких // Медицина труда и промышленная экология. - 2007. - №4. – С. 31-35.

42. Системная и вторичная легочная артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.С. Задионченко, Н.В. Волкова, А.А. Свиридов и др // Человек и лекарство: IV Национальный конгресс. Москва, 1997. – С.47.

43. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких // Пульмонология. – 2001. - №2. – С.1-9.

44. Системная и вторичная легочная артериальная гипертензия / Задионченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А. и др // Российский кардиологический журнал. – 1997. – №6. – С. 28–37.

45. Карнаух Н.Г., Ковальчук Т.А. Актуальные вопросы профессиональной пылевой патологии легких. К.: Книга, 2004. – 104 с.

46. Chronic cough due to occupational factors / D.A. Groneberg, D. Nowak, A. Wussow et al // J. Occup. Med. Toxicol. – 2006. – №1. – P. 3-7.

47. Проблема пылевого бронхита у рабочих машиностроения / С.И. Ткач, С.Д. Чернова, В.С. Трух и др // Актуальные проблемы медицинской науки. Юбилейный научный сборник. – Харьков, "Око", 1998. – С.186-190.

48. Zakaria A., El-Maghrabi G. Assessment of occupational exposures in foundries. // J. Egypt Public Health Assoc. – 2003. – №78. – P.245-264.

49. Мишишников В.В., Кузьмина Л.П., Мельникова О.В. Проблема индивидуальной предрасположенности к профессиональному хроническому бронхиту // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – №1. – С.21-26.

50. Etiology, diagnosis and therapy of COPD / E. Ullmer, M. Solèr, A.P. Perruchoud et al. // Ther. Umsch. – 1999. - №56. – P.125-130.

51. Перцева Т.О., Павленко О.Б. Паління - чинник розвитку хронічних обструктивних захворювань легень // Український пульмонологічний журнал. – 2001. – №1 (31). – С. 68-70.

52. Effect of Interleukin 8 and ICAM-1 on Calcium-Dependent Outflow of K⁺ in Erythrocytes from Subjects With Essential Hypertension. M. Buemi, D. Marino, F. Floccari et al. // Current Medical Research and Opinion. – 2004. – №20. –

P. 19-24.

53. Шмелев Е.И., Кувшинчикова В.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. СПб., 1998. – 158 с.

54. Койгельдинова Ш.С. Функциональное состояние дыхательной системы у шахтеров-угольщиков // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – №11. – С. 20-23.

55. Гриппи М.А. Патопфизиология легких. – М.: Бином, 1997. – 315 с.

56. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий // Гигиена и санитария. - 2001. – №5. – С. 16-21.

57. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Chest Med. – 2007. – №28. – P.479-513.

58. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов // Иммунология. – 2004. – Т.25, №5. – С. 312-320.

59. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults / J. Sunyer, J.P. Zock, H. Kromhout et al // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – №172. – P.1139-1145.

60. Сейсембеков Т.З., Козлова И.Ю., Айнабекова Б.А. Особенности функции внешнего дыхания при артериальной гипертензии // Респираторная медицина. – 2007. – №1. – С. 101-104.

61. Сейсембеков Т.З., Козлова И.Ю., Смаилова Г.Т. Функция внешнего дыхания при артериальной гипертензии I и II степени // Терапевтический архив. – 2002. – №12. – С. 27-29.

62. Безрукова Г.А., Спирин В.Ф. Патопфизиологические аспекты развития профессиональных заболеваний и их лабораторная диагностика // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №11. – С. 7-13.

63. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии / Б.И. Гельцер, Л.Е. Кривенко, В.А. Невзорова и др // Терапевтический архив. – 2000. – №3. – 46-50

64. Alaghmand M, Blough NV. Source-dependent variation in hydroxyl radical production by airborne particulate matter // *Environ Sci Technol.* – 2007. – №41. – P.2364-2370.

65. Плюхин А.Е. Профессиональный бронхит от воздействия волокон аэрозоля хризотилового асбеста // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2005. – №6. – С. 16-22.

66. Величковский Б.Т. Патогенетическое значение пиковых подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест // *Гигиена и санитария.* – 2002. – №6. – С. 14-16.

67. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // *Вестник РАМН.* – 2001. – №6. – С. 45-52.

68. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients / R.A. Rabinovich, M. Figueras, E. Ardite et al // *Eur. Respir. J.* – 2003. – №21. – P. 789-794.

69. Consistent pulmonary and systemic responses from inhalation of fine concentrated ambient particles: roles of rat strains used and physicochemical properties / U.P. Kodavanti, M.C. Schladweiler, A.D. Ledbetter et al // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – №11. – P. 1561-1568.

70. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г. Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии // *Российские медицинские вести* – 2004. – №3. – С.13-19.

71. Макарова-Землянская Е.Н. Иммунный статус работающих в контакте с аэрозолями никеля в условиях гальванического производства // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2006. – №7. – С. 16-22.

72. Ambrosino N., Serradori M. Determining the cause of dyspnoea: linguistic and biological descriptors // *Chron. Respir. Dis.* – 2006. – №3. – P. 117-122.

73. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes

model / A. Canut, J.E. Martín-Herrero, A. Labora et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – №60. – P. 605-612.

74. Сиренко Е.В. Особенности иммунитета у больных пылевыми заболеваниями бронхов и легких рабочих литейных цехов машиностроения // *Гигиена труда: – Сб.науч.тр. – Киев,1999. – Вып.30.- С.144-149.*

75. Differences in local versus systemic TNF α production in COPD: inhibitory effect of hyaluronan on LPS induced blood cell TNF α release. M.A. Dentener, R. Louis, R.H.E Cloots et al. // *Thorax*, 2006. – Vol. 61. – P. 478-484.

76. Особенности суточного профиля артериального давления у больных мягкими и умеренной формами артериальной гипертензией с синдромом апноэ/гипопноэ во сне / П.А. Зелвеян, Е.В. Ощепкова, М.С. Буниатян и др. // *Терапевтический архив.* – 2001. – № 9 – С. 8–13.

77. Physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. / J.W. Weiss, M.D. Liu, J. Huang et al. // *Exp. Physiol.* – 2007. – №92. – P. 21-26.

78. Сиренко Е.В. Особенности условий труда электросварщиков машиностроительной промышленности (обзор литературы) // *Лекарства человеку: – Междунар.сб.науч.тр. – Минск, 1999. – Т.9. – С.27-29.*

79. Родіонова В.В. Клініка, діагностика і лікування хронічного обструктивного бронхіту у підземних гірників вугільних шахт. Автореф. ... д.мед.н. – К., 2003. – 36 с.

80. Production and characterization of guinea pig recombinant gamma interferon and its effect on macrophage / A. Jeevan, C.T. McFarland, T. Yoshimura et al. // *Activation Infect. Immun.* – 2006. – №74. – P. 213-224.

81. Серебрякова В.И., Литвинов А.С. Клинико–патогенетические аспекты нейроэндокринной регуляции при сочетании бронхогенной обструкции с артериальной гипертензией // *Актуальные вопросы профилактики и лечения наиболее распространенных заболеваний: Научная конференция СПбГМА им. И.И. Мечникова.* – СПб., 1997. – с. 165.

82. Mattison S., Christensen M. The pathophysiology of emphysema:

considerations for critical care nursing practice // *Intensive Crit. Care Nurs.* – 2006. – №22. – С.329-337.

83. Inflammatory cytokines stimulate adrenomedullin expression through nitric oxide-dependent and independent pathways / K.H. Hofbauer, E. Schoof, A. Kurtz et al. // *Hypertension.* – 2002. – №39. – P. 161-167.

84. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiol. Rev.* – 1999. – №79. – P.215-262.

85. Искакова Г.Ж., Ибраев С.А., Абзалиева Д.С. Структурно-функциональные изменения сердца у больных хроническим пылевым бронхитом в сочетании с артериальной гипертонией // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2006. – №4. – С. 31-35.

86. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis / D. MacKenna, S.R. Summerour, F.J. Villarreal et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – №46. – P. 257-263.

87. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // *Кардиология.* – 2005. – №12. – С. 62-72.

88. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // *Пульмонология.* – 2007. – №2. – С. 104-116.

89. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? / L. Mouthon, L. Guillevin, M. Humbert et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 986-988.

90. Concentration of CCL11, CXCL8 and TNF- α in sputum and plasma of patients undergoing asthma or chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. M.B. Daldegan, M.M. Teixeira, A. Talvani et al. // *СВrhaezmilioanki nJoeus rinna sl pouf tMumed fircoaml aansdth Bmioa loangidc aCl ORePsDea prcaht.* – 2005. – Vol. 38. – P. 1359-1365.

91. Бердникова Н.Г. Патогенетически обоснованные пути профилактической коррекции обострения хронической обструктивной болезни легких // *Русский медицинский журнал.* – 2006. – Т.14, №29. – С. 21-25.

92. Bench to bedside: Tumor necrosis factor- α : From inflammation to resuscitation / C.B. Cairns, E.A. Panacek, A.H. Harken et al. // *Acad. Emerg. Med.* –

2000. – Col. 7. – P. 930-941.

93. Role of T Lymphocytes in Hypertension-Induced Cardiac Extracellular Matrix Remodeling / Q. Yu, K. Horak, D.F. Larson et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 98-104.

94. Pressure-induced vascular activation of nuclear factor-kappaB: role in cell survival / C.A. Lemarie, B. Esposito, A. Tedgui et al. // *Circ. Res.* – 2003. – №93. – P. 207-212.

95. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis / G.K. Hansson, P. Libby, U. Schonbeck. et al. // *Circ Res.* – 2002. – №91. – P. 281–291.

96. Saunders G.J.G. *Respiratory Medicine*. London: Hartcourt, 2003. – P. 134-168.

97. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т.А. Бродская, В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер и др. // *Терапевтический архив*. – 2007. – №3. – С. 76-84.

98. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections / B. Müller, E. Süess, P. Schuetz. et al. // *J. Intern. Med.* – 2006. – №260. – P. 568-576.

99. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.V. Vlahakos, E.N. Kosmas, I. Dimopoulou et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – №134. – P. 426-427.

100. Evidence of impaired hypoxic vasodilation after intermediate-duration hypoxic exposure in humans / G. Gilmartin, R. Tamisier, A. Anand et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – №291. – P.2173-2180.

101. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? / L. Taraseviciene-Stewart, I.S. Douglas, P.S. Nana-Sinkam et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – №3. – P. 687-690.

102. Domenighetti G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension // *Swiss Med. Wkly.* – 2007. – №16. – P. 331-336.

103. Mechanisms of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure / F. Fontana, P. Bernardi, L. Tartuferi et al. // *Am. J. Med.* – 2000. – №109. – P. 621-627.

104. S. Andreas, S.D. Anker, P.D. Scanlon. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease // *Chest.* – 2005. – №128. – P. 3618-3624.

105. Preston I.R. Clinical perspective of hypoxia-mediated pulmonary hypertension // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2007. – №9. – P. 711-721.

106. New concepts in the pathogenesis and pathophysiology of COPD / O. Fira-Mladinescu, V. Tudorache, S. Mihăicută et al. // *Pneumologia.* – 2007. – №56. – P. 26-31.

107.. К вопросу о состоянии ренин–ангиотензин–альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем / Т.А. Федорова, Т.Г. Химочко, А.П. Ройтман и др // *Московский медицинский журнал.* – 2001. – №1 – С. 23–25.

108. Особенности легочной вентиляции, гемореологии и гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. / А.А. Свиридов, В.П. Гирихиди, В.С. Задонченко и др. // *Пульмонология.* – 1999. – №2. – С. 9-13.

109. Оганов Р.П. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // *Кардиология.* – 1999. – №2. – С. 4-9.

110. Is co-morbidity taken into account in the antibiotic management of elderly patients with acute bronchitis and COPD exacerbations? / J. Bont, E. Nak, S.E. Birkhoff et al. // *Fam. Pract.* – 2007. – №24. – С. 317-322.

111. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // *Терапевтический архив.* – 2005. – №3. – С.87-93.

112. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / M. McGoon, D. Gutterman, V. Steen et al. // *Chest.* – 2004. – №126. – P. 14-34.

113. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? / L. Mouthon, L. Guillevin, M. Humbert et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – №26. – P. 986-988.

114. Мухаметжанова С.Е. О состоянии вегетативной нервной системы у больных с пылевыми поражениями легких // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2005. – №4. – С. 31-35.

115. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В.И. Маколкин, В.В. Бранько, Э.А. Богданова и др. М. – 1999. – 48 с.

116. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей-альфа. Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии // *Имунологія та алергологія.* – 2002. – №4. – С. 64-66.

117. Кудаева О.Т., Ненашева Е.В., Козлов В.А. Определение содержания иммуноглобулинов в цельной крови // *Имунологія.* – 2005. – Т.26, №3. – С. 189-191.

118. Бурцев В.И. Актуальные вопросы артериальной гипертензии в клинической медицине // *Клиническая медицина.* – 2005. – №8. – С. 25-32.

119. Role of sympathetic nerve activity and arterial endothelial function in pathogenesis of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / J. Zhang, B.Y. Chen, J.Y. Han et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2007. – №30. – P. 437-441.

120. Arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity are increased after two hours of sustained but not cyclic hypoxia in healthy humans / R. Tamisier, A. Anand, L.M. Nieto et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – №98. – P. 343-349.

121. Role of the renin-angiotensin system in the systemic microvascular inflammation of alveolar hypoxia / N.C. Gonzalez, J. Allen, E.J. Schmidt et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – №292. – P.2285-2294.

122. Renal responses to acute reflex activation of renal sympathetic nerve activity and renal denervation in secondary hypertension / R.G. Evans, S.L. Burke, G.W. Lambert et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – №293. – P.1247-1256.

123. Peroxisome proliferator-activated receptor activator troglitazone inhibits

angiotensin II-stimulated secretion of vasoactive factors by endothelial cells / Y.Q. Li, X.L. Niu, C.X. Wang et al. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2007. – №27. – P. 1030-1033.

124. Morita I. Arachidonate metabolites // *Nippon Rinsho.* – 2006. – №64. – P. 127-132.

125. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness / O.Jr. Mayer, J. Filipovský, M. Pešta et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2007. – №7. – P. 27-31.

126. Assessment of the hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis in patients with chronic obstructive lung disease / R.T. Santen, R. Schlaghecke, A. Schwalen et al. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1997. – №122. – P. 497-503.

127. Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В. Проблема взаимосвязи синдрома апноэ во сне и артериальной гипертензии // *Практикующий врач.* – 2002. – №2. – С. 28–30.

128. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы – сердце как орган-мишень / А.В. Барсуков, В.А. Казанцев, М.С. Таланцева и др. // *Consilium Medicum*, 2005. – Т.11, №3. – С. 37-41.

129. Oppenheim J., Feldman M. Cytokine reference. – London: Academic Press, 2000. – P. 356-412.

130. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / А.Р. Антонов, Р.Р. Асадуллина, Н.Э. Блюм и др. // *Русский медицинский журнал.* – 2006. – Т.14, №22. – С. 1620-1621.

131. Effects of cyclo-oxygenase inhibition on exhaled eicosanoids in patients with COPD / P. Montuschi, F. Macagno, P. Parente et al. // *Thorax.* – 2005. – №60. – P. 796.

132. Burke M.A., Cotts W.G. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – №12. P. 23-36.

133. Does dipyrone have any effect on respiratory function in COPD patients? /

S.E. Gulmez, F.C. Tulunay, S. Beder et al. // *Respir. Med.* – 2006. – №100. – P. 828-834.

134. Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi / E. Naline, A. Trifilieff, R.A. Fairhurst et al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – №29. – P. 575-581.

135. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet.* – 2007. – №370. – P. 786-796.

136. Кузьмичева Н.В. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 22 с.

137. Singh A. Inhaled steroids in exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* - 2007 – №398. – P. 399-400.

138. Опыт применения сальтоса в лечении хронического обструктивного бронхита / А.В. Соколов, М.С. Якушина, С.С. Якушин и др. // *Пульмонология.* – 1998. – №1. – С. 18-21.

139. Ткач С.И., Сиренко Е.В., Чернышова О.Н. Оценка иммунного статуса у больных с пылевыми заболеваниями бронхов и легких // *Гігієна праці.* – Зб.наук.пр. – Київ, 2000. – Вип.31. – С.78-83.

140. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт, 1999. – 604 с.

141. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления // *Аллергология и иммунология.* – 2001. – №5. – С. 6-7.

142. Gwinn M.R., Vallyathan V. Nanoparticles: Health Effects - Pros and Cons // *Environ. Health Perspect.* – 2006. – №12. – P. 1818-1825.

143. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: «Издательство Бином», 2000. – 196 с.

144. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status / T. Oga, K. Nishimura, M. Tsukino et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – №167. – P. 544-549.

145. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в

клинической практике. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – 536 с.

146. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.*, 2003. – Vol.22. – P. 672–688.

147. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів // *Український пульмонологічний журнал*. – 2007. – №1. – С. 22-26.

148. Иммунология. А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

149. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // *Клиническая медицина*. – 2004. – №5. – С. 4-7.

150. Сиренко Е.В. Изменения иммунитета у электросварщиков, больных пылевыми заболеваниями бронхов и легких // *Гигиена населенных мест*: – Сб. науч. тр. – Киев, 1999. – Вып.35. – С.65-70.

151. Косарев В.В., Лотков В.С., Жестков А.В. Респираторные и иммунологические изменения при хроническом диоксиновом воздействии. // *Пульмонология*. – 2003. – №3. – С. 70-74.

152. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective / M.R. Nicolls, L. Taraseviciene-Stewart, P.R. Rai et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – №26. – P. 1110-1118.

153. Краснюк Е.П. Пылевые заболевания легких у рабочих промышленного производства Украины // *Український пульмонологічний журнал*. – 1998. – №4. – С. 13-16.

154. Ільницький Р.І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // *Український пульмонологічний журнал*. – 2007. – №2. – С. 21-25.

155. Критерии выявления ранних признаков воспалительных заболеваний бронхо-легочной системы / С.И. Ткач, И.А. Ефимова, Е.В. Сиренко и др. //

Науч.-практич.конф. с междунар. участием: – Сб.статей: Донецк,2000. – С.206.

156. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – №6. – С. 1-6.

157. Состояние биомеханики дыхания и газов крови у электросварщиков с различными профессиональными заболеваниями / П.Н. Любченко, В.В. Массарыгин, Т.Е. Виницкая и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – №4. – С. 31-34.

158. Gan W.Q, Man S.F.P., Sin D.D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation // Chest. – 2005. – № 127. – P. 558-564.

159. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

160. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study / P.C. Garrido J.M. Diez, J.R. Gutierrez et al. // Health and Quality of Life Outcomes. – 2006. – №. 4. P. 126-128.

161. Agusti A.G.N. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – №. 2. – P. 367-370.

162. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. – 2003. – №3. – С. 16-19.

163. Величковский Б.Т. Патогенетическое обоснование стратегии медицины и общества в охране здоровья населения // Вестник РАМН. - 2004. - №3. – С. 3-7.

164. Balkwill F. Cytokine Cell Biology. Oxford, England: Oxford University Press, 2001. – 272 p.

165. Nicolls M.R., Taraseviciene-Stewart L., Rai P.R. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective // Eur. Respir. J., 2005. - Vol. 26. – P. 1110-1118.

166. Freitas A.A., Rocha B. Population biology of lymphocytes: the flight for survival // *Ann. Rev. Immunol.* – 2000. – №18. – P. 83-111.

167. Schmid-Schonbein G.W., Seiffge D., DeLano F.A. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats // *Hypertension.* – 1991. – №17. – P. 323-330.

168. Circulating leucocyte counts, activation, and degranulation in Dahl hypertensive rats / K Shen, F.A. De Lano, B.W. Zweifach et al. // *Circ. Res.* – 1995. – №76. – P. 276-283.

169. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001. – 223 с.

170. Муляр Л.А. Особливості імунного статусу хворих на різні форми хронічного обструктивного бронхіту // *Медицина сьогодні и завтра.* – 2005. – №1. – С. 93-95.

171. Родионова В.В. Роль генетических факторов в развитии хронического бронхита у шахтеров // *Український пульмонологічний журнал.* – 2001. – №3. – С. 26-29.

172. Respiratory symptoms and occupation: a cross-sectional study of the general population / R. Vermeulen, D. Heederik, H. Kromhout et al. // *Environ. Health.* – 2002. – №1. – P. 5-8.

173. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ.; Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 768 с.

174. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей- α , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков, 2001. – 172 с.

175. Бачинская Е.Н., Ноников В.Е. Современные представления о диагностике и лечении легочной гипертензии // *Кардиология.* – 2005. et al. №6. – С. 81-86.

176. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Эндотелийзависимая вазодилатация: молекулярные основы, физиологические эффекты, участие в патогенезе артериальной гипертензии // *Український кардіологічний журнал.* – 2001. – №6. – С. 100-106.

177. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А. и др. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2004. – №4. – С. 20-23.

178. Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // Архив патологии. – 2005. – Т.67, №5. – С. 6-15.

179. Vizza C.D., Letizia C., Badagliacca R. Plasma adrenomedullin and endothelin-1 concentration during low-dose dobutamine infusion: Relationship between pulmonary uptake and pulmonary vascular pressure/flow characteristics // Regul. Pept. – 2006. – №136. – P. 85-91.

180. Komatsu S., Panes J. Russell J.M. Effects of Chronic Arterial Hypertension on Constitutive and Induced Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression In Vivo // Hypertension. – 1997. – №29. – P. 683-689.

181. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. – М.: Мед. информ. агенство, 1998. – 752 с.

182. Dörffel Y., Lätsch C., Stuhlmüller B. Preactivated Peripheral Blood Monocytes in Patients With Essential Hypertension // Hypertension. – 1999. – №34. – P. 113-117.

183. Bataillard A., Renaudin C., Sassard J. Silica attenuates hypertension in Lyon hypertensive rats // J. Hypertens. – 1995. – №13. – P. 1581-1584.

184. Tedgui A., Mallat Z. Hypertension: A Novel Regulator of Adaptive Immunity in Atherosclerosis? // Hypertension. – 2004. – № 44. – P. 257-258.

185. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in apoE in mice / L. Mazzolai, M. Duchosal, M. Korber et al. // Hypertension. – 2004. – №44. – P. 277-282.

186. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury / J. Shao, M. Nangaku, T. Miyata et al. // Hypertension. – 2003. – №42. – P.31-38.

187. Захарьева С.В., Пасечная Н.А. Факторы риска развития артериальной гипертензии у работников машиностроения // Медицина труда и

промышленная экология. – 2006. – №1. – С. 15-20.

188. Nataraj C., Oliverio M.I., Mannon R.B. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway // *J. Clin. Invest.* – 1999. – №104. – P. 1693-1701.

189. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease // *Circ. Res.* – 2000. – №86. – P. 494-501.

190. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblast / T. Yokoyama, K. Sekiguchi, T. Tanaka et al. // *Am. J. Physiol.* – 1999. – №276. – P. 1968-1976.

191. Бойцов С.А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается // *Терапевтический архив.* – 2006. – №9. – С. 5-12.

192. Caimi G. Erythrocyte, platelet and polymorphonuclear leukocyte membrane dynamic properties in essential hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1997. – №17. – P. 199-208.

193. Essential hypertension: leukocyte rheology and polymorphonuclear cytosolic Ca²⁺ content at baseline and after activation / G. Caimi, R. Lo Presti, B. Canino et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1998. – №19. – P. 281-289.

194. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – №21. – P. 347-360.

195. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients / I. Godoy, A.O. Campana, R.R.C. Geraldo et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – №22. – P. 920-925.

196. Wouters E.F.M. Chronic obstructive pulmonary disease: Systemic effects of COPD // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 1067-1070.

197. Полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов как маркеры предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких / Д.Г. Янбаева, О.В. Байнак, Г.Ф. Корыткина и др. // *Пульмонология.* – 2004. – №5. – С. 17-20.

198. Куляс В.М. Биомаркеры риска развития хронического пылевого бронхита и дополнительные меры его профилактики // *Український журнал з*

проблем медицини праці. – 2005. – №1. – С. 16-21.

199. Ольбинская Л.И. ФНО в плазме крови и морфофункциональные изменения параметров сердца у больных ХОБЛ // Терапевтический архив. – 2003. – №2. – С. 54-58.

200. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 4-7.

201. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients / R.A. Rabinovich, M. Figueras, E. Ardite et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – №.21. – P. 789-794.

202. Швыдченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. – 2005. – Т.26, №1. – С. 31-34.

203. Агеев Ф.Т. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы // Русский медицинский журнал.. – 2001. – Т.9, №12. – С. 14-20.

204. Гельцер Б.И., Просекова Е.В., Кондрашова Н.М. Применение цитокинов в комплексном лечении болезней органов дыхания // Клиническая медицина. – 2004. – №9. – С. 13-19

205. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких. / А.Р. Антонов, Р.Р. Асадуллина, Н.Э. Блюм и др. // Русский медицинский журнал.. – 2006. – Т.14, №22. – С. 17-21.

206. Сагатова Г.А., Кулкыбаев Г.А., Абзалиева Д.С. Современные методы ранней диагностики бронхообструктивного синдрома при пылевой патологии легких // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №10. – С.45-47.

207. Gross N.J. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2001. – Vol. 7, №2. – P. 84-92.

208. Wouters E.F.M., Creutzberg E.C., Schols A.M.W.J. Systemic Effects in COPD // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 127-130.

209. Сіренко О.В. Умови праці та імунний гомеостаз у хворих на пилкові захворювання бронхів та легенів електрозварювальників машинобудівельного

виробництва: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук / Інститут медицини праці Академії медичних наук України. – К., 2001. – 20 с.

210. Механизмы нарушения цитокинопосредованной кооперации эозинофилов и иммунцитов при формировании феномена эозинофилии / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Л.С. Литвинова и др. // Иммунология. – 2007. – №2. – С. 123-127.

211. The role of occupation in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / M. Meldrum, R. Rawbone, A.D. Curran et al. // Occup. Environ. Med. – 2005. – №62. – P. 212-214.

212. Contribution of occupational risk factors to the global burden of disease - a summary of findings / M. Fingerhut, T. Driscoll, D. Nelson et al. // Scand. J. Work, Environ. and Health. – 2005. – Vol.31, №1. – P. 58-61.

213. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects / S Yende, G W Waterer, E A Tolley et al. // Thorax. – 2006. – №61. – P. 10-16.

214. Overexpression of tumor necrosis factor- α produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension / M. Fujita, J.M. Shannon, C.G. Irvin. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 39-49.

215. Нарушения метаболического статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.П. Калинина, Е.М. Иванов, В.И. Янькова и др. // Терапевтический архив. – 2007. – №3. – С. 15-17.

216. Молекулярные аспекты адаптации к физической нагрузке у больных с мягкой артериальной гипертензией / О.Н. Ковалева, Д.Ю. Сидоров, Т.Ю. Щеголева и др. // Український кардіологічний журнал. – 2001. – №1. – С. 62-64.

217. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетанной артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. – Спб, 1998. – 55 с.

218. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный выбор терапии /

Т.В. Адашева, В.С. Задионченко, В.В. Ли и др. // Русский медицинский журнал. – 2006. – №10. – С.23-26.

219. Иванова Н.В., Лазарева В.И., Кованько Г.Н. Влияние моэксирила на функцию внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – №5(1). – С. 34-37.

220. Mechanisms of action of inhaled fibers, particles and nanoparticles in lung and cardiovascular diseases / В.Т. Mossman, P.J. Borm, V. Castranova et al. // Part. Fibre Toxicol. – 2007. – № 4. – P. 4-19.

221. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №4. – С. 10-12.

222. Синяченко О.В., Гольденберг Ю.М., Костина В.Н. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №3. – С. 53-57.

223. Ткач С.И., Сиренко Е.В. Распространенность бронхо-легочных заболеваний у электросварщиков машиностроительной промышленности (обзор литературы) // Медицинская экология. Гигиена производственной и окружающей среды. – Сб. науч. тр. – Харьков, 2000. – С.37-40.

224. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, /С.И. Овчаренко и др. // Пульмонология. – 2006. – №5. – С. 19-27.

225. Morice A.H., Garvey L.Mc., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults (on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group) // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 1-24.

226. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sports Exerc. – 1982. – №14. – P. 377-381.

227. Mador M.J., Rodis A., Magalang U.J. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD // Chest. – 1995. –

№107. – P. 1590-1597

228. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – №166. – P. 111-117.

229. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohn P.A. Self-complete measure for health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – №145. – P. 1321-1327.

230. Ferrer M., Villasante C., Alonso J. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire // Eur. Respir. J. – 2002. – №19. – P. 405–413.

231. Методические указания по проведению непрямо́й иммунофлюоресценции. М., 1999. – 24 с.

232. Методические указания по проведению проточной лазерной цитфлюометрии. Мн., 2005. – 56 с

233. Методические указания по определению фагоцитарной функции и реакции бласттрансформации лейкоцитов. СПб, 2001. – 26 с.

234. Олиферук Н.С., Ильинская А.Н., Пинегин Б.В. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток // Иммунология. – 2005. – Т.26, №1. – С. 10-12.

235. Методические указания по определению циркулирующих иммунных комплексов спектрофотометрическим методом. М., 2002. – 42 с.

236. Методические указания по проведению иммуноферментных методов исследования. СПб, 2001. – 84 с.

237. Шойхет Я.Н., Высоцкий Ю.А., Елисеев В.А. Биомеханика дыхательных мышц // Респираторная медицина. – 2007. – №1. – С. 96-100.

238. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. – 459 с.

239. Журавская Н.С. Информационная модель на примере хронического бронхита как способ математической обработки клинического материала // Терапевтический архив. – 2005. – Т.77, №3. – С. 23-28.

240. Ячник А.И. Функциональные тесты с ходьбой в оценке физической

активности больных с заболеваниями сердца и легких // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – №1. – С. 10-17.

241. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. Дифференциальная диагностика обструкции внелегочных воздухоносных путей // Российский медицинский журнал. – 1999. - № 5. - С. 13-17.

242. Влияние промышленных поллютантов на бронхиальную проходимость / Е.А. Вострикова, О.В. Кузнецова, И.Т. Ветлугаева и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – №8. – С. 12-17.

243. Морфогенез экспериментального пылевого бронхита / И.В. Двораковская, Л.Н. Данилов, Б.Г. Лисочкин и др. // Пульмонология. – 2001. – №2. – С. 45-50.

244. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский дом "Нева", М.: "ОЛМА–ПРЕСС Звездный мир", 2002. – 320 с.

245. Ушаков И.Б., Давыдов Б.И., Турзин П.С. Рискметрия в медико-биологических исследованиях // Гигиена и санитария. – 2002. – №6. – С. 16-18.

246. Проблема диагностики и коррекции донозологического статуса человека / М.П. Захарченко, В.Х. Хавинсон, О.А. Нагибович и др. // Гигиена и санитария. – 2001. – №5. – С. 27-31.

247. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР-ХОБЛ" / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Б.А. Черняк и др. // Пульмонология. – 2005. – №1. – С. 93-102.

248. Гельцер Б.И., Фрисман М.В. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных // Кардиология. – 2002. – №9. – С.4-9.

249. Качество жизни больных с начальной стадией гипертонической болезни / А.В. Бурсиков, С.Е. Ушакова, И.Е. Мишина и др. // Клиническая медицина. – 2004. – №7. – С. 20-22.

250. Яновский Г.В. Качество жизни у больных с заболеваниями системы

кровообращения // Український кардіологічний журнал. – 2005. - № 1. – С. 16-20.

251. Новик А.А. Оценка качества жизни больного в медицине // Клиническая медицина. – 2000. - № 2. – С. 10-13.

252. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation / K.R. Stenmark, N.J. Davie, J.T. Reeves et al. // J. Appl. Physiol. – 2005. – №98. – P. 715-721.

253. Inflammatory Response and Body Composition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A.A. Eid, A.A. Ionescu, L.S. Nixon et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – №164. – P. 1414-1418.

254. De La Fuente M., Hernanz A., Vallejo M.C. The Immune System in the Oxidative Stress Conditions of Aging and Hypertension: Favorable Effects of Antioxidants and Physical Exercise // Antioxidants & Redox Signaling. – 2005. – №7. – P. 1356-1366.

255. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания / О.П. Макарова, Л.Н. Шишкина, А.П. Огиренко и др. // Пульмонология. – 2001. – №2. – С. 63-68.

256. Кашуба Н.А. Особенности влияния возраста и стажа на формирование заболеваемости среди рабочих электросварочного производства // Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – №2. – С. 12-19.

257. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and ERHX1 / J. Broger, V.M. Steen, H.G. Eiken et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 682-688.

258. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD / T. Similowski, A. Agusti, W. MacNee et al // Eur. Respir. J. – 2006. – №27. – P. 390-396.

259. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение // Пульмонология. – 2001. – Т.11, №3. – С. 33-37

260. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. ACCP Consensus Statement // Chest. – 1998. – №114, suppl. 2. – 26 p.

261. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты

// Пульмонология. – 2004. - №5. – С. 6-16.

262. Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус // Пульмонология. – 2005. – №2. – С. 9-36.

263. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів: Наказ №499 від 28.10.2003 /К.: Міністерств охорони здоров'я України, 2003. – 100 с.

264. Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Беренда Е.А. Анализ перспектив применения функциональных тестов с ходьбой у больных хроническими заболеваниями легких // Украинский пульмонологический журнал. – 2004. – №3. – С. 46-50.

265. Гаврисюк В.К. Роль функциональных тестов с ходьбой в оценке физической активности при заболеваниях сердца и легких // Серце і судини. – 2006. – №3. – С. 92-98.

266. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №6. – С. 149-158.

267. Рекомендації Європейського товариства з гіпертензії // Український кардіологічний журнал, 2003. – №1 (дод. вип.). – С. 5-41

268. Чернюк В.І., Вітте П.М. Оцінка ризиків здоров'ю та управління ними як проблема медицини праці // Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – №1. – С. 47-53.

269. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ с супутньою патологією серцево-судинної системи // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – №1. – С. 6-9.

270. Wouters E.F.M. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD // Thorax.. – 2002. – №57. – P. 1067-1070.

271. Бабанов С.А. Функциональные особенности внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы при воздействии фиброгенных аэрозолей // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №7. – С. 6-14.

272. Фещенко Ю.І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на

Україні. Київ, 2000. – 35 с.

273. Список профессиональных заболеваний. Постановление Кабинета Министров Украины № 1662 от 08.11.2000. К., 2000. – 34 с.

274. Инструкция по применению Списка профессиональных заболеваний. Приказ МЗ Украины № 374/68/338 от 29.12.2000. К., 2000. – 6 с.

275. Guidelines for the management of arterial hypertension ECH-ESC guidelines committee. – 2003. – 43 p.

276. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – ЗАТ «ВІПОЛ». – 2004. – 83 с.

277. Хронические обструктивные заболевания легких (современные подходы к диагностике и лечению). Сб. матер. – К.: Книга, 2002. – 65 с.

278. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких. / Т.В. Ивчик, А.Н. Кокосов, Е.Д. Янчина и др. // Пульмонология. – 2003. – №3. – С. 6-15.