

**ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЦИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Калмиков Олексій Олексійович**

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

**ІМУНОЗАПАЛЬНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ  
ПРОФЕСІЙНОГО БРОНХІТУ  
У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків - 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор,  
**КОСТЮК Інна Федорівна,**  
Харківський державний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх  
та професійних хвороб

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**ОПАРІН Анатолій Георгієвич,**  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
МОЗ України, завідувач кафедри терапії та клінічної  
фармакології;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,  
**МАЙКОВА Тетяна Володимирівна,**  
ДУ “Інститут гастроентерології АМН України”  
м. Дніпропетровськ,  
завідувач відділу діагностики.

Захист відбудеться «16» листопада 2007 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському державному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, проспект Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, проспект Леніна, 4.

Автореферат розісланий «28» вересня 2007 року.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,  
кандидат медичних наук, доцент

Т.В. Фролова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В структурі професійних хвороб провідне місце посідають професійні пилові захворювання бронхолегеневої системи, складаючи 58,1% щорічно реєстрованих випадків. Серед різних пилових професій машинобудування поширеність професійного бронхіту (ПБ) коливається від 10% до 33%. Розвиток ПБ приводить до інвалідизації висококваліфікованих робітників у працездатному віці, що становить значну соціальну проблему (Кундієв Ю.І., Чернюк В.І., 2005).

Розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) складає близько 24,3% дорослого населення. Частота виникнення АГ при ПБ, за даними різних авторів, коливається від 6,8% до 76,3%, що впливає на особливості перебігу захворювання, терапевтичної тактики, погіршує прогноз (Басанець А.В., 2005). Тому, вивчення механізму прогресування поєднаної патології є одним із першочергових завдань сучасної медицини (ВООЗ, 2006).

Не викликає сумніву роль імунного запалення у розвитку і прогресуванні хронічного бронхіту та хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ). В останні роки інтенсивно вивчаються імунозапальні аспекти патогенезу ХОЗЛ, в тому числі на фоні АГ (Перцева Т.А., Конопкіна Л.І., 2003; Феценко Ю.І., Яшина Л.А., 2004, Ільницький Р.І., 2007). Встановлено, що у патогенезі ПБ, як хронічного прогресуючого процесу, істотне місце займають імунні порушення. Проте дані про стан імунної системи при професійній патології вкрай нечисленні. Результати наявних досліджень свідчать, що при ПБ і АГ внаслідок тривалої дії промислового пилу формується патогенетичне «порочне коло», основними ланками якого є системна гіпоксія, хронічне запалення у бронхах, сенсibiliзація до компонентів пилу, активація симпатико-адреналової і ренін-ангіотензинової систем, дисфункція та пошкодження ендотелію судин, дисбаланс у системі перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту і специфічної імунореактивності. Спільність патогенетичних ланок ПБ і АГ визначає їх взаємне обтяження і більш високі темпи прогресування (Coronado M., Fitting J.W., 2005, Шмельов Є.І., 2007).

У складному і недостатньо вивченому механізмі розвитку і прогресування ПБ значна роль надається сенсibiliзації організму до компонентів промислового пилу та пригніченню факторів імунного захисту (Сіренко О.В., 2001, Родіонова В.В., 2004). В імунному запаленні істотна роль відводиться групі цитокінів – універсальним регуляторам міжклітинних взаємодій. Існують лише одиничні публікації щодо ролі цитокінових механізмів реалізації імунного запалення як патогенетичного фактора розвитку і прогресування ПБ на фоні АГ (Brij A.G., 2005, Augusti G.H., 2006).

Отже, поглиблене вивчення ролі цитокінів в імунозапальному процесі у хворих на ПБ з АГ являє не тільки теоретичний, але й практичний інтерес, має значення для удосконалення діагностики і лікування поєднаної патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи «Роль нейрогуморальних факторів у розвитку легеневої гіпертензії у хворих з пиловою патологією легенів» (№ держреєстрації 0104U002238) на кафедрі внутрішніх та професійних хвороб Харківського державного медичного університету МОЗ України.

Роль автора полягає у вивченні клітинного і гуморального імунітету, цитокінів (фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$ , інтерлейкіну-4), якості життя та толерантності до фізичного навантаження у обстежених хворих.

**Мета дослідження** – вдосконалення діагностики професійного бронхіту в поєднанні з артеріальною гіпертензією на підставі вивчення імунного статусу і цитокінової системи, а також визначення ролі імунного запалення у розвитку і прогресуванні поєднаної патології.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання**:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ПБ у робочих пилових професій машинобудування без поєднаної патології та при наявності супутньої АГ.

2. Оцінити якість життя у хворих на ПБ, в тому числі у поєднанні з АГ, та у робітників різних професійних груп.

3. Визначити стан клітинного, гуморального імунітету і цитокінового профілю у хворих на ПБ в залежності від тяжкості захворювання та супутньої АГ.

4. Встановити особливості імунозапального процесу у хворих на ПБ різних професійних груп.

5. Дослідити взаємозв'язки між показниками імунного статусу і цитокінового профілю у обстежених хворих.

6. Виявити особливості кореляційних зв'язків між клінічними показниками прогресування патологічного процесу і показниками імунного запалення у хворих на ПБ.

*Об'єкт дослідження:* професійний бронхіт у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

*Предмет дослідження:* показники клітинного і гуморального імунітету, концентрація фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$ , інтерлейкіну-4 у сироватці крові, параметри функції зовнішнього дихання, якості життя і толерантності до фізичного навантаження.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, імунологічні, імуноферментні, цитометричні та статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено особливості клінічного перебігу ПБ у поєднанні з АГ в різних професійних групах, що дозволило виділити найбільш інформативні показники прогресування професійного бронхіту в хронічне обструктивне захворювання легенів.

Виявлено зміни імунного статусу і цитокінового профілю, як імунозапальних маркерів патологічного процесу, у хворих на ПБ у поєднанні з АГ і їх роль в прогресуванні ПБ.

Доведено взаємозв'язок між клінічними показниками прогресування патологічного процесу і показниками імунного статусу, системою цитокінів у хворих на ПБ, в тому числі у поєднанні з АГ.

Обґрунтовано доцільність вивчення імунного статусу і цитокінового профілю у хворих на ПБ у поєднанні з АГ, як прогностичного маркера патологічного процесу, для оцінки ризику прогресування і попередження розвитку ускладнень.

**Практичне значення одержаних результатів.** Показано доцільність дослідження показників імунного профілю і цитокінів для оцінки тяжкості перебігу ПБ на фоні АГ.

Обґрунтована необхідність визначення у хворих на ПБ з АГ толерантності до фізичного навантаження як одного з факторів прогресування ПБ та для оцінки тяжкості захворювання. Доведено, що вивчення характеру змін якості життя пацієнтів з ПБ у поєднанні з АГ можна використовувати як додатковий маркер контролю над перебігом захворювання.

Встановлено найбільш інформативні критерії стану імунної системи і цитокінового профілю у хворих на ПБ з АГ, які відображають імунозапальні реакції в організмі і можуть служити прогностичними показниками перебігу захворювання. Дані, отримані при вивченні імунного статусу та цитокінової системи у хворих на ПБ з АГ, можуть бути основою для формування груп ризику розвитку і прогресування поєднаної патології.

Профілактичні заходи, спрямовані на боротьбу із встановленими факторами ризику, відкривають перспективи зниження захворюваності на професійний бронхіт.

Результати дослідження впроваджено в роботу клініки НДІ гігієни праці та профзахворювань Харківського державного медичного університету, терапевтичних відділень медико-санітарної частини Харківського турбінного заводу, Сумської міської клінічної лікарні №4, Дніпропетровської центральної районної лікарні, Дніпропетровської міської клінічної лікарні №6, використовуються у навчальному процесі і практичній роботі кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно провів клінічне та інструментальне обстеження тематичних хворих і осіб контрольної групи, розробив формалізовану карту обліку обстежених хворих і заповнював первинну медичну документацію. Автор приймав участь у проведенні імунологічних, імуноферментних методів дослідження, самостійно здійснював опитування хворих щодо якості їх життя, проводив тест з фізичним навантаженням, статистичну обробку й аналіз отриманих даних. Оформлював результати дослідження до публікацій, дисертаційної роботи і автореферату, виступав на конференціях. Здобувачем сформульовано основні положення дисертації, висновки і практичні рекомендації, апробовано і впроваджено отримані результати.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів «Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (Харків, 2005), науково-практичних конференціях «Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб», присвяченій пам'яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2005), «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» (Харків, 2005), «Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії» (Харків, 2006), «Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних і непрофесійних захворювань респіраторного тракту» (Донецьк, 2007), «Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб» (Харків, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт (з них 4 – статті у спеціалізованих журналах, рекомендованих ВАК України, 6 – у матеріалах з'їздів, симпозіумів і конференцій.).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках тексту і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису об'єкту та методів досліджень та п'яти підрозділів власних спостережень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 30 таблицями і 10 рисунками об'ємом 10 сторінок. Список використаної літератури містить 278 джерел, з яких 164 - кирилицею, 114 робіт – латиницею, що складає 27 сторінок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 102 чоловіків, хворих на професійний бронхіт – робочих пилових професій машинобудівних підприємств м. Харкова. Вік обстежених осіб коливався від 35 до 60 років (в середньому  $52,3 \pm 4,71$  років). У 58 чоловік (56,9%) поряд з професійним бронхітом встановлено артеріальну гіпертензію II ст. (основна група), у 44 хворих на ПБ (43,1%) визначено нормальні значення артеріального тиску (група порівняння). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

Діагноз ПБ ставився згідно критеріїв GOLD (2006 р.) і інструкції МОЗ України (наказ №499 від 28.10.2003) з урахуванням «Списку професійних захворювань» (постанова Кабінету Міністрів України № 1662 від 08.11.2000) і інструкції з його застосування (наказ МОЗ України № 374/68/338 від 29.12.2000); діагноз АГ - у відповідності до класифікації ВООЗ/МОГ (2003 р.) і рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004 р.). Хворі були обстежені в умовах клініки НДІ гігієни праці і професійних захворювань Харківського державного медичного університету.

Серед обстежених переважали особи зі стажем роботи більше 15 років (в середньому  $20,7 \pm 2,05$ ) за професією ливарники, шліфувальники, електрозварники. Тривалість професійного бронхіту складала в середньому  $9,3 \pm 1,18$  років, артеріальної гіпертензії –  $6,5 \pm 0,59$  років.

За даними санітарно-гігієнічної характеристики було встановлено, що в процесі трудової діяльності на робочих впливав промисловий пил, який перевищував гранично допустимі рівні. У ливарних цехах пил містив вільний двоокис кремнію. У шліфувальників пил був змішаного складу з домішкою металів, абразивних матеріалів. На електрозварників у процесі трудової діяльності впливав зварювальний аерозоль, що містив, окрім двоокису кремнію і залізного пилу, також оксиди марганцю, фтору, хрому, нікелю, азота та ін. В залежності від особливостей технологічного процесу пил містив ряд токсичних речовин (окис вуглецю, сернистий газ, окисли азоту та ін.).

Відомо, що на розповсюдженість і ступінь тяжкості ПБ чинить вплив тютюнопаління. Воно сприяє розвитку обструктивних порушень вентиляційної функції легенів і прогресуванню захворювання (Каролі Н.А., Ребров А.П., 2004; Gan W.Q. et al, 2005). Серед обстежених нами осіб 68 чоловік (66,7%) палили, 22 чоловіки (21,6%) палили в минулому і 12 чоловік (11,8%) – не палили. Інтенсивність паління більшості осіб (82,3%) становила більше 10 пачок/років («безумовні курці»), причому у 36,7% обстежених вона склала більше 25 пачок/років («злостні курці»). Встановлено, що основна група та група порівняння за інтенсивністю паління суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Найвищою інтенсивність паління була у хворих на ХОЗЛ, особливо ХОЗЛ II стадії.

Поряд із загальноприйнятими клініко-лабораторними методами дослідження вивчалися імунний статус, цитокіновий профіль, толерантність до фізичного навантаження, якість життя хворих. Кількісне визначення цитокінів проводилося твердофазним імуноферментним методом. Відносний вміст Т-, В-лімфоцитів і їх субпопуляцій визначали в реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл. Субпопуляції Т-хелперів ідентифікували за допомогою проточної лазерної цитфлюометрії. Про стан гуморального імунітету судили за результатами визначення вмісту IgA, IgG, IgM, IgE у сироватці крові імуноферментним методом. Толерантність до фізичного навантаження оцінювалась за допомогою тесту 6-хвилинної ходьби. При оцінці якості життя використовувалась офіційна версія респіраторного опитувальника госпіталю Св. Георгія. В комплекс обстеження також було включено спірографію, рентгенографічне дослідження органів грудної клітки, електрокардіографію та ехокардіографію. Статистична обробка результатів дослідження проводилася методами параметричної і непараметричної статистики з використанням програмного забезпечення Excel, Statistica 7.0 для Windows.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих на ПБ у поєднанні з АГ в порівнянні з хворими на ПБ без супутньої патології встановлено більш виражені клінічні прояви захворювання. Частота загострення ПБ в основній групі склала в середньому  $3,9 \pm 1,25$  проти  $2,8 \pm 0,91$  разів на рік у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Кашель, найбільш характерна і постійна скарга у обстежених хворих, був частіше в основній групі (у 93,6% проти 88,7%), виникав переважно вранці (у 73,0% проти 66,9%), був непродуктивним. Задишка при звичному навантаженні, як суб'єктивний прояв бронхіальної обструкції, виявлялася у хворих на ПБ з АГ вже при ХОЗЛ I стадії (у 28,7%), в той час як у хворих на ПБ без АГ цей симптом

мав місце тільки при ХОЗЛ II стадії. Вірогідно нижчі показники ОФВ1 при ХОБЛ II стадії на фоні АГ ( $57,8 \pm 2,34\%$  проти  $63,8 \pm 1,47\%$ ,  $p < 0,05$ ) свідчили про більшу вираженість бронхіальної обструкції у хворих з поєднаною патологією. Зниження толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ПБ на фоні АГ проявлялося у зменшенні дистанції 6-хвилинної ходьби до  $392 \pm 21,7$  м проти  $478 \pm 29,7$  м у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Ці дані пояснюються тим, що у хворих основної групи частіше, ніж у групі порівняння, визначалася ХОБЛ II стадії ( $51,7\%$  проти  $43,2\%$ ).

При наявності поєднаної патології були встановлені тісніші, ніж у хворих на ПБ без супутньої АГ, кореляційні зв'язки між тривалістю ПБ та частотою загострень захворювання ( $r = -0,50$ , проти  $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ); між інтенсивністю кашлю та вираженістю задишки ( $r = 0,46$  проти  $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ); між показником легеневої вентиляції ОФВ1 та толерантністю до фізичного навантаження ( $r = -0,60$  проти  $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Вищенаведені дані, а також позитивний кореляційний зв'язок між наявністю АГ та вираженістю ПБ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ) свідчать про вплив АГ на прогресування ПБ, що узгоджується з даними інших авторів про більш тяжкий перебіг поєднаної патології (Дворецький Л.І., 2003; Чазова І.Є., 2006).

Наростання респіраторної симптоматики та зниження показників функції зовнішнього дихання і толерантності до фізичного навантаження зумовили зниження якості життя (ЯЖ) хворих на ПБ у поєднанні з АГ. Найбільш суттєву роль при цьому відігравали ознаки «симптоми» і «наслідки», в той час як у групі порівняння превалювали «симптоми» і «активність». Причому, по мірі прогресування ПБ аналогічним чином змінювалася структура ЯЖ в обох групах. Якщо у хворих на ПБ без ознак бронхіальної обструкції на ЯЖ впливали респіраторні прояви (критерій «симптоми»), то при ХОБЛ у зниженні ЯЖ важливого значення набував вплив психосоціальних факторів (параметр «наслідки»).

Певно, така відмінність пояснюється тим, що, хоча найбільший вплив на ЯЖ у всіх обстежених хворих чинили дихальні розлади (показник «симптоми»), наявність супутньої АГ і пов'язаних з нею більш тяжких проявів захворювання та додаткових соціальних наслідків обумовила більшу значущість психологічних проблем (критерій «наслідки») порівняно із впливом обмежень фізичної активності (параметр «активність»). Це підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між наявністю АГ та показниками «симптоми» ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ), «наслідки» ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ), «активність» ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ).

З'ясовано наявність кореляційних зв'язків між параметрами ЯЖ і клінічними показниками ПБ. Так, з тривалістю ПБ корелювали параметри «симптоми» ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ), «активність» ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), «наслідки» ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Ще тісніші кореляційні зв'язки встановлені між частотою загострень ПБ і критеріями «симптоми» ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ), «наслідки» ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), «активність» ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Окремі симптоми впливали на ЯЖ не однаково. Інтенсивність кашлю суттєво впливала на показник «симптоми» ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,01$ ), в меншій мірі – на «активність» ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ) і «наслідки» ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ). Щодо задишки, то було встановлено сильний кореляційний зв'язок умов її

виникнення з критерієм «активність» ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ), менш тісний – з параметрами «симптоми» ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) і «наслідки» ( $r=0,37$ ,  $p<0,1$ ).

Зміни ЯЖ обстежених хворих були пов'язані с параметрами легеневої вентиляції. Так, значення ОФВ1 впливало на показники «симптоми» ( $r=-0,76$ ,  $p<0,01$ ), «активність» ( $r=-0,75$ ,  $p<0,01$ ), «наслідки» ( $r=-0,68$ ,  $p<0,01$ ). Індекс ОФВ1/ФЖСЛ наступним чином корелював з показниками ЯЖ: «симптоми» ( $r=-0,73$ ,  $p<0,01$ ), «активність» ( $r=-0,71$ ,  $p<0,01$ ), «наслідки» ( $r=-0,65$ ,  $p<0,01$ ). Можна дійти висновку, що роль вентиляційних порушень у зниженні ЯЖ хворих на ПБ практично в рівній мірі реалізується за посередництвом респіраторних проявів захворювання («симптоми») і зниження фізичної активності пацієнтів («активність»).

Відстань, пройдена в тесті з 6-хвилинною ходьбою, була пов'язана з показниками «активність» ( $r=-0,82$ ,  $p<0,01$ ), «симптоми» ( $r=-0,71$ ,  $p<0,01$ ), «наслідки» ( $r=-0,62$ ,  $p<0,01$ ). Отже, зниження толерантності до фізичного навантаження є одним із механізмів погіршення ЯЖ (за рахунок компоненту «активність») у хворих на ПБ.

Характер наведених кореляційних зв'язків дозволив нам використовувати встановлені зміни показників якості життя як додаткові критерії в оцінці стану здоров'я пацієнтів із ПБ на фоні АГ. Це узгоджується з положенням про те, що зміни якості життя, поряд з клінічною симптоматикою, можна використовувати як прогностичну ознаку прогресування захворювання і показник контролю над перебігом хвороби (Чучалін А.Г., 2006; Ушаков І.Б., 2002; Захарченко М.П., 2001).

При зіставленні клінічних проявів ПБ та АГ в різних професійних групах було встановлено, що частота загострення ПБ була вищою у електрозварників порівняно з ливарниками і шліфувальниками ( $3,7\pm 1,37$  проти  $2,8\pm 0,91$  та  $2,9\pm 0,98$  відповідно,  $p<0,05$ ). Інтенсивність кашлю була більшою також у електрозварників і ливарників порівняно зі шліфувальниками ( $1,68\pm 0,08$  та  $1,65\pm 0,05$  проти  $1,49\pm 0,03$ ,  $p<0,05$ ). Задишка навіть за незначного фізичного навантаження виникала у 43,3% електрозварників, тоді як серед ливарників – у 30% хворих і майже вдвічі менше (16,3%) – серед шліфувальників. Вираженість задишки, оцінювана в балах, складала у електрозварників в порівнянні з ливарниками і шліфувальниками  $3,62\pm 0,25$  проти  $2,89\pm 0,16$  і  $2,66\pm 0,35$  ( $p<0,05$ ). За даними спірографічного обстеження, вентиляційні порушення визначалися найбільш вираженими в групі електрозварників, менш істотними – у хворих інших професій. При проведенні тесту з 6-хвилинною ходьбою виявилось зниження показника у групі електрозварників відносно ливарників і шліфувальників ( $390\pm 20,70$  м проти  $465\pm 20,40$  м і  $487\pm 24,20$  м,  $p<0,05$ ).

Встановлені особливості клінічних проявів ПБ в окремих професійних групах можна пояснити характером умов праці. Різний за природою і властивостями пил викликає певні зміни слизової оболонки бронхів (Lester С., Temple М., 2006; Палєєв Н.Р., 2002; Краснюк, 2000). Так, у ливарників внаслідок переважної дії кварцевмісного пилу більш характерна атрофія залоз бронхів і слизової оболонки зі склерозом її власного шару, стінок дрібних кровоносних

судин, міоцитів. При цьому, як правило, у ливарників на ранніх етапах розвитку захворювання виникає бронхіальна обструкція за малої вираженості запального процесу (Велічковський Б.Т., 2001). Змішаний пил, що виділяється в процесі роботи шліфувальника, має переважно механічний подразнюючий вплив, а фіброгенна і сенсibiliзуюча дія менш виражені (Степаніщева Л.А., Ігнатова Г.Л., 2004). Можливо, тому у шліфувальників визначалася менша задишка, менш виражені вентиляційні порушення і зниження толерантності до фізичного навантаження. У електрозварників у процесі трудової діяльності утворюється електрозварювальний аерозоль комбінованого складу, що чинить токсичну, подразнюючу і сенсibiliзуючу дію. Превалює клітинна реакція в стінці бронхів (Палєєв Н.Р. та інші, 1998). В результаті розвивається так званий «щільний набряк» слизової оболонки, бронхіальний секрет більш в'язкий. При данному виді ендобронхіту вірогідно частіше у порівнянні з ендобронхітом від дії кварцевмісного чи металевого пилу виникає трахеобронхіальна дискінезія і обтурація бронхів слизистими пробками (Кругліков Г.Г. та інші, 2003). Внаслідок сенсibiliзації до алергенних компонентів зварювального аерозолу рано розвивається бронхоспазм, визначається більш тяжкий перебіг, ніж у хворих інших професійних груп, частий інтенсивний кашель, більш виражена бронхіальна обструкція зі зниженням толерантності до фізичного навантаження.

Аналіз показників ЯЖ в залежності від професії обстежених дозволив встановити особливості змін ЯЖ у хворих різних професій. У електрозварників в структурі зниження ЯЖ домінували респіраторні симптоми (показник «симптоми»), потім – психосоціальний компонент (критерій «наслідки») і, в меншій мірі, обмеження фізичної діяльності, що були обумовлені вираженістю клінічних проявів (параметр «активність»). В групі ливарників найбільше значення мали психосоціальні аспекти («наслідки»), в меншій мірі – вплив респіраторної симптоматики («симптоми») і обмеження фізичної активності («активність»). Серед шліфувальників також переважав показник впливу психосоціальних факторів («наслідки»), однак наступним за значущістю було обмеження рухових можливостей («активність») і найменший вплив мали дихальні порушення («симптоми»).

Наведені особливості структури зниження ЯЖ у осіб різних професій пов'язані з характером їх захворювання. Наприклад, домінуючий вплив респіраторних порушень і обмеження фізичної активності у групі електрозварників можуть бути обумовлені тим, що саме в цій професійній групі встановлена більш виражена клінічна симптоматика, часті загострення ПБ, зниження толерантності до фізичного навантаження. В той же час у ливарників менш виражені клінічні прояви відобразилися на змінах ЯЖ з превалюванням психосоціальних факторів. В групі шліфувальників найменш виражений перебіг захворювання супроводжувався меншим впливом респіраторної симптоматики на ЯЖ.

На підставі вивчення клінічних проявів захворювання було виділено фактори, що сприяють прогресуванню професійного бронхіту: характер пилової професії, наявність супутньої АГ, частота загострення професійного бронхіту.

При цьому, такі показники, як вираженість задишки, величина  $ОФВ_1$  і відстань, пройдена у тесті з 6-хвилинною ходьбою, можуть бути використані для оцінки ступеню тяжкості професійного бронхіту та прогресування захворювання.

Дослідження імунного статусу у обстежених хворих показало, що у відповідь на тривалий вплив пилу в умовах виробництва відбувалося пригнічення неспецифічної ланки імунітету. Це проявлялося зниженням фагоцитарної функції (активності і завершеності фагоцитозу, фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа), активності натуральних кілерів (CD16), опсонізуючої функції (титру комплементарної активності). Так, у порівнянні з контролем, активність фагоцитозу знизилася до  $57,0 \pm 6,89\%$  проти  $74,0 \pm 1,48\%$ , завершеність фагоцитозу - до  $53,0 \pm 4,92\%$  проти  $68,3 \pm 5,15\%$ , фагоцитарний індекс - до  $3,7 \pm 0,27\%$  проти  $4,8 \pm 0,33\%$ , фагоцитарне число - до  $3,0 \pm 0,37\%$  проти  $4,2 \pm 0,41\%$ ,  $p < 0,05$ ). Вміст популяції CD16 склав  $16,2 \pm 1,35\%$  проти  $19,7 \pm 1,08\%$ , титр комплементарної активності -  $69,6 \pm 4,03$  проти  $83,9 \pm 5,25$  Од/мл ( $p < 0,05$ ). Про пригнічення не тільки фагоцитозу, але й киснезалежної цитотоксичності нейтрофілів свідчило зниження показника тесту з НСТ у  $85,3\%$  хворих ( $7,4 \pm 0,18\%$  проти  $8,8 \pm 0,58\%$  в контролі,  $p < 0,05$ ). Встановлені порушення відображали недостатню функцію першої лінії імунологічного захисту і сприяли включенню до імунозапального процесу антигенспецифічних клітинних і гуморальних імунних механізмів.

В клітинній ланці імунітету в обстежених осіб у  $84,3\%$  випадків виявлено ознаки імунної депресії: спостерігалось зменшення чисельності Т-лімфоцитів (до  $48,6 \pm 1,03\%$  проти  $78,3 \pm 7,54\%$ ) та пригнічення їх міграційної здатності за даними РГМЛ (до  $47,8 \pm 4,83\%$  проти  $32,3 \pm 3,35\%$ ). У відповідь на зниження вказаних компонентів клітинного імунітету в  $71,6\%$  випадків відбувалася активація регуляторної фракції Т-лімфоцитів у вигляді підвищення Т-хелперів CD4 (до  $48,9 \pm 0,83$  проти  $35,7 \pm 4,93$ ) переважно за рахунок Т-хелперів 2 типу. Виявлені порушення ми розцінювали як результат сенсibiliзації до компонентів пилу, що відповідає літературним даним (Ізмеров М.Ф., Дуєва Л.А, Мілішнікова В.В., 2000).

Зміни в гуморальній ланці імунітету у хворих на ПБ були встановлені у  $81,4\%$  обстежених осіб. Вони характеризувалися тенденцією до підвищення В-лімфоцитів CD22 ( $32,7 \pm 1,47\%$  проти  $27,9 \pm 1,18\%$ ,  $p < 0,1$ ), вірогідним збільшенням вмісту IgM ( $2,1 \pm 0,15$  проти  $1,1 \pm 0,35$  г/л), IgG ( $19,1 \pm 0,20$  проти  $10,7 \pm 1,15$  г/л) і ЦІК ( $54,3 \pm 4,14$  проти  $43,7 \pm 3,91$  МЕ/мл). В той же час концентрація IgA знижувалася ( $1,2 \pm 0,12$  проти  $1,7 \pm 0,17$  г/л).

Являло інтерес проаналізувати характер взаємозв'язків між виявленими зрушеннями в імунному статусі. Про стимулюючий вплив Т-хелперів CD4 на гуморальний імунітет у обстежених хворих свідчили виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між імунорегуляторним індексом CD4/CD8 та зміною рівнів IgM ( $r=0,46$ ), IgG ( $r=0,47$ ) і ЦІК ( $r=0,43$ ),  $p < 0,05$ . Між активністю фагоцитозу і рівнем Т-супресорів CD8 встановлено негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,41$ ,  $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з пригнічуючим впливом Т-супресорів. Тест НСТ позитивно корелював з показником РГМЛ ( $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ). Можливо, однією из причин порушення метаболізму фагоцитів і

міграційної здатності Т-лімфоцитів є встановлений нами (за даними тесту НСТ) їх енергодефіцитний стан, пов'язаний з гіпоксією на фоні підвищеної функціональної активності імуніцитів в умовах пилового навантаження (Величковський Б.Т., 2001).

Було встановлено, що імуніологічні порушення пов'язані з клінічними особливостями захворювання. Наприклад, пригнічення неспецифічного і клітинного імунітету було пов'язано з частотою загострення (з рівнями CD 16  $r=-0,42$ , і CD3  $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ), тривалістю захворювання (з активністю фагоцитозу  $r=-0,47$ , з показником РТМЛ  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), виділенням харкотиння (з активністю фагоцитозу  $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ). Зміни в гуморальній ланці імунного захисту визначали вираженість бронхіальної обструкції. Про це свідчив негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнями імуноглобулінів G і E в сироватці крові та швидкісними спірографічними показниками: ОФВ<sub>1</sub> та IgG ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> та IgE ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ) та позитивна кореляція між вираженістю задишки та IgE ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ).

Характер змін неспецифічної та клітинної ланок імунітету у хворих на ПБ свідчив про депресорні зміни і визначав хронічний персистуючий перебіг запального процесу в бронхолегеневій системі та частоту рецидивів захворювання. В свою чергу, встановлена активація гуморальної ланки імунітету впливала на вираженість клінічних проявів захворювання і його прогресування.

Про роль пилового фактору у розвитку імунопатологічного процесу свідчила наявність негативного кореляційного зв'язку між «пиловим» стажем та рівнем натуральних кілерів CD16 ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ), «пиловим» стажем та активністю фагоцитозу ( $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ). Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IgE та імунорегуляторним індексом CD4/CD8 в групі електрозварників ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ) підтверджує роль сенсibiliзації до компонентів електрозварювального аерозолю, що лежить в основі механізму розвитку гіперчутливості негайного типу в цих хворих (Дуєва Л.А., 2006).

Зміни імунного статусу були пов'язані з характером виробничого пилу і, в свою чергу, визначали особливості клінічних проявів ПБ у різних професійних групах. Встановлені зміни лежать в основі розвитку бронхіальної обструкції, сприяють наростанню патологічного процесу, прогресуванню ПБ, що узгоджується з думкою інших авторів (Родіонова В.В., 2004).

При ПБ із супутньою АГ спостерігалось наростання явищ імунодепресії в клітинній ланці імунітету та ознак активації - в гуморальній (рис. 1). Ці зміни проявлялися оберненим кореляційним зв'язком між наявністю АГ та вмістом Т-лімфоцитів CD3 ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ), рівнями IgM ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) та IgG ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ). Якщо у хворих на ПБ з АГ вміст Т-лімфоцитів CD3 становив  $44,5\pm 0,86\%$ , то у пацієнтів з ПБ без супутньої АГ –  $52,7\pm 1,20\%$ , чисельність популяції Т-хелперів CD4 –  $44,7\pm 0,43\%$  проти  $53,8\pm 1,23\%$ , рівень IgM –  $2,3\pm 0,14$  проти  $1,8\pm 0,15$  г/л, концентрація IgG –  $19,9\pm 0,16$  проти  $18,3\pm 0,23$  г/л ( $p<0,05$ ). З виявленими імунними порушеннями можна пов'язати більшу вираженість клінічних проявів ПБ при наявності супутньої АГ.

Вивчення рівнів цитокінів, як медіаторів імунного запалення, в сироватці крові хворих на ПБ дозволило встановити активацію прозапального ФНПа, що проявлялося підвищенням його вмісту у 93,1% хворих. Так, у порівнянні з контролем, рівень ФНПа підвищився до  $64,1 \pm 6,67$  проти  $43,7 \pm 4,24$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни свідчили про наявність і активність імунного запалення у обстежених хворих на ПБ.

Концентрація ІЛ-4 в сироватці крові підвищувалася у 86,3% хворих на ПБ, складаючи в середньому  $43,2 \pm 3,91$  проти  $37,3 \pm 3,21$  пг/мл в контролі ( $p < 0,05$ ). Підвищення рівня ІЛ-4 ми пов'язували зі стимулюючим впливом на нього ФНПа, що підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між ІЛ-4 та ФНПа ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

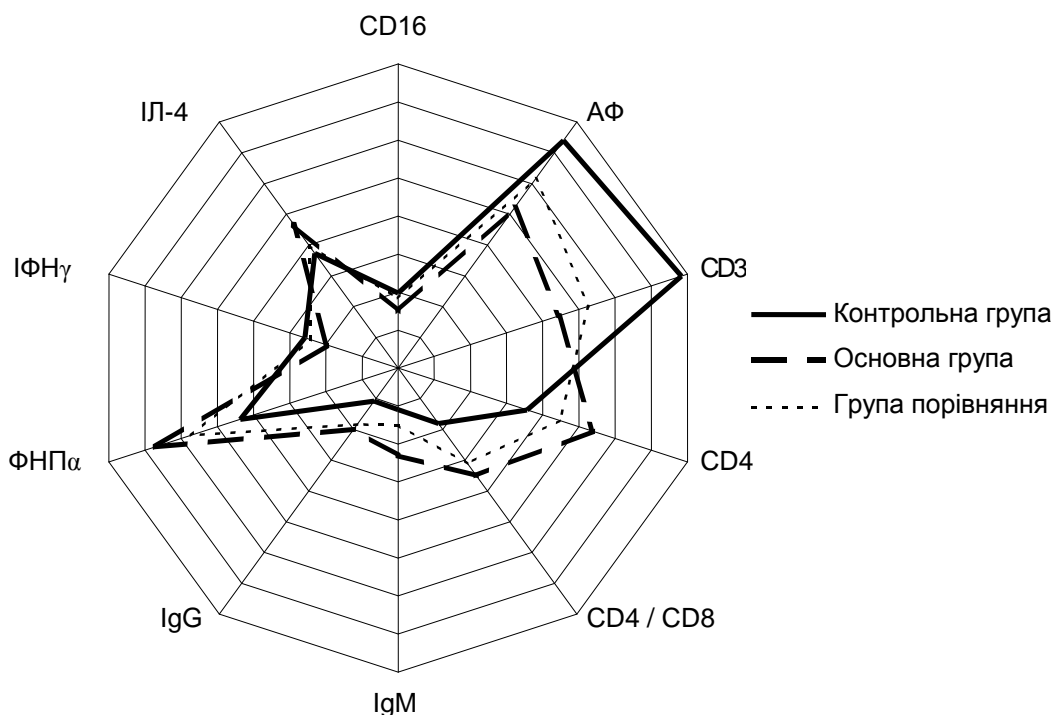


Рис. 1. Структура імунозапальних змін у обстежених хворих

Вміст ІФН $\gamma$  мав тенденцію до зниження ( $23,4 \pm 2,41$  проти  $25,8 \pm 2,34$  пг/мл,  $p < 0,1$ ), що є результатом антагоністичного впливу ІЛ-4. Про це свідчить наявність сильного негативного кореляційного зв'язку між ІЛ-4 та ІФН $\gamma$  ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ). Відома сполученість взаємодії цитокінів ФНПа та ІФН $\gamma$  (Драннік Г.М., 1999). Нами ж у хворих на ПБ встановлений негативний зв'язок між ФНПа та ІФН $\gamma$  ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ), що могло лежати в основі порушення стимулюючого впливу як ФНПа, так і ІФН $\gamma$  на неспецифічний та клітинний імунітет.

Оскільки цитокіни опосередковують більшість імунних взаємодій, являло інтерес проаналізувати характер взаємозв'язків між виявленими змінами в цитокіновому профілі та зрушеннями в імунному статусі (рис. 2). По всій групі обстежених хворих на ПБ встановлений різного характеру тісний кореляційний зв'язок між індексом Th1/Th2 та ІФН $\gamma$  ( $r = 0,85$ ), а також ІЛ-4 ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,01$ ). Це пов'язане, певно, із впливом цитокінів та субпопуляцій Т-хелперів на

імунозапальний процес і свідчить про напруженість регуляторного компоненту імунної системи у хворих на ПБ (Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д., 2000).

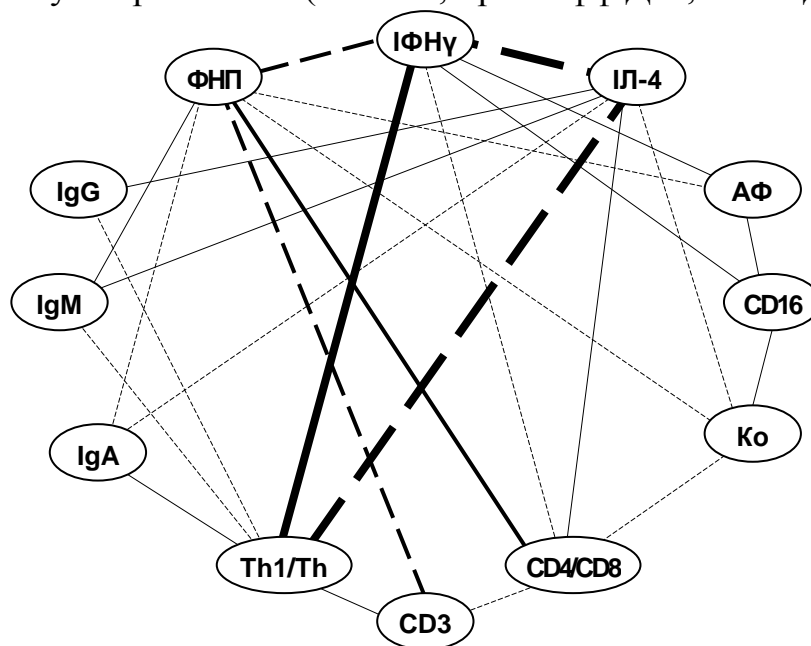


Рис. 2. Взаємозв'язки між рівнями цитокінів та показниками імунного статусу у обстежених хворих

Визначалося зниження інтенсивності зв'язку між ІФНγ та активністю фагоцитозу (до  $r=0,35$  проти  $r=0,51$  в контролі,  $p<0,05$ ), встановлено зміну характеру кореляції між ФНП $\alpha$  та популяцією CD3 (до  $r=-0,23$  проти  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ). Сила кореляційного зв'язку між ІЛ-4 та індексом CD4/CD8, навпаки, підвищилася ( $r=0,45$  проти  $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ), що відображає потенціовальну роль даного цитокіну в активації імунної відповіді у хворих на ПБ.

Виявлені кореляційні взаємозв'язки між цитокінами та показниками імунного статусу свідчили про розбалансування неспецифічної, клітинної та гуморальної ланок імунітету і підтвердили патогенетичну роль цитокінів у розвитку ПБ.

Вивчення взаємозв'язку характеру імунного запалення та клінічних проявів ПБ підтвердило роль імунного запалення у розвитку і прогресуванні захворювання. Був встановлений кореляційний зв'язок між концентрацією цитокінів та тривалістю ПБ, концентрацією цитокінів та частотою загострення захворювання. По мірі наростання тривалості захворювання і персистування запалення відбувалося підвищення концентрації ФНП $\alpha$  ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ). Частота загострень захворювання позитивно корелювала з концентрацією ІЛ-4 ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), величиною імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) і негативно – з ІФНγ ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ), вмістом Т-лімфоцитів CD3 ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ), рівнем ІгA ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ).

Характер взаємозв'язку показників імунного запалення та клінічних проявів захворювання змінювався в різних професійних групах обстежених. В групі ливарників встановлено тіснішу, порівняно з обстеженими хворими інших

професій, позитивну кореляцію між ФНПа та IgM ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-4 та IgG ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-4 та Ig M ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Це свідчило про посилення ролі даних цитокінів у регуляції гуморальної імунної відповіді при ПБ у ливарників. Виявлені негативні взаємозв'язки між ФНПа та ІФНγ ( $r=-0,50$ ,  $p<0,05$ ), ІФНγ та CD4/CD8 ( $r=-0,63$ ,  $p<0,05$ ), CD3 та CD4/CD8 ( $r=-0,61$ ,  $p<0,05$ ), ФНПа та активністю фагоцитозу ( $r=-0,22$ ,  $p<0,05$ ), ІФНγ та активністю фагоцитозу ( $r=-0,25$ ,  $p<0,05$ ) відображають місце дисбалансу цитокінів у порушенні регуляції неспецифічної та клітинної ланок імунітету в цій професійній групі. Серед шліфувальників кореляційні взаємозв'язки між показниками цитокінової системи та імунного статусу були слабкішими, що відображало меншу вираженість імунозапальних зрушень у них. Встановлено зниження, порівняно з іншими професійними групами, сили кореляційного зв'язку між ІЛ-4 та IgG ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), CD3 та CD4/CD8 ( $r=-0,40$ ,  $p<0,05$ ). Найбільш виражені зміни взаємозв'язків встановлені були в групі електрозварників. Визначався сильний кореляційний зв'язок цитокінів між собою і з регуляторними показниками імунного статусу: ФНПа та CD4/CD8 ( $r=0,83$ ,  $p<0,01$ ), ФНПа та ІФНγ ( $r=-0,79$ ,  $p<0,05$ ), ІФНγ та Th1/Th2 ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ), ІФНγ та ІЛ-4 ( $r=-0,87$ ,  $p<0,01$ ), ІЛ-4 та Th1/Th2 ( $r=-0,83$ ,  $p<0,01$ ), що свідчить про виражене напруження імунітету у хворих на ПБ електрозварників. Структура кореляційних зв'язків та величини коефіцієнтів спряженості у різних професійних групах показали найбільш тісний зв'язок між респіраторною симптоматикою (кашлем, задишкою) та професією електрозварника ( $p<0,05$ ), в меншій мірі – ливарника та шліфувальника ( $p<0,1$ ). Незалежно від професії визначалося наростання клінічних проявів ПБ по мірі збільшення тривалості контакту з пилом. При цьому відбувалася активація ФНПа ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) та ІЛ-4 ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), що підтверджує роль цих цитокінів у розвитку і прогресуванні ПБ.

Були встановлені особливості кореляційних взаємозв'язків між характером імунозапальних реакцій та клінічними проявами ПБ на фоні АГ. У хворих на ПБ з АГ, в порівнянні з хворими на ПБ без супутньої АГ, встановлено більш тісні кореляційні зв'язки між ІФНγ та ІЛ-4 ( $r=-0,89$  проти  $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ), ІФНγ та Th1/Th2 ( $r=0,87$  проти  $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ), ІЛ-4 та Th1/Th2 ( $r=-0,86$  проти  $r=-0,61$ ,  $p<0,01$ ), а також між ФНПа та тривалістю ПБ ( $r=0,51$  проти  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), між ІФНγ та частотою загострень захворювання ( $r=-0,54$  проти  $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ). Встановлені зв'язки між показниками регуляторного компоненту імунної системи та клінічними проявами захворювання свідчать про більшу активність імунного запалення у хворих із поєднаною патологією. Підсилення кореляційних зв'язків між ІЛ-4 та IgM ( $r=0,47$  проти  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-4 та IgG ( $r=0,49$  проти  $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-4 та ОФВ1 ( $r=-0,47$  проти  $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ) відбиває механізм регуляції гуморальної імунної відповіді при АГ за посередництвом ІЛ-4 і його роль у розвитку бронхіальної обструкції (Кишкун О.О., 2006; Ярилін О.О., 1999). Виявлено більш тісна негативна кореляція між ФНПа та Т-лімфоцитами CD3 ( $r=-0,51$  проти  $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ), ФНПа та ІФНγ ( $r=-0,46$  проти  $r=-0,21$ ,  $p<0,05$ ), ІФНγ та CD4/CD8 ( $r=-0,55$  проти  $r=-0,25$ ,  $p<0,05$ ). Це доводить роль цитокінів у більш вираженому розбалансуванні функціональних взаємозв'язків окремих ланок імунного захисту у хворих на ПБ в поєднанні з АГ.

Таким чином, в результаті вивчення імунозапальних аспектів патогенезу ПБ були встановлені найбільш інформативні ознаки прогресування патологічного процесу. Клінічними маркерами переходу необструктивної форми ПБ у обструктивні є вираженість задишки, величина ОФВ1, відстань, пройдена пацієнтом в тесті з 6-хвилинною ходьбою і показники якості життя – «симптоми» та «наслідки». Імунозапальними факторами прогресування ПБ є пригнічення активності фагоцитозу, зниження вмісту Т-лімфоцитів CD3, підвищення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та зниження Th1/Th2, а також дисбаланс цитокінів ФНПа, ІФНγ, ІЛ-4.

## ВИСНОВКИ

На основі вивчення імунного статусу, цитокінів ФНПа, ІФНγ, ІЛ-4 та прогностично значимих клінічних факторів у хворих на ПБ з АГ проведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове наукове обґрунтування ролі імунозапальних маркерів у патогенезі поєднаної патології. Встановлено взаємозв'язок показників імунної відповіді і запального процесу як основного механізму розвитку захворювання.

1. Професійний бронхіт встановлено у робочих пилових професій з виробничим стажем більше 10 років, з них у 67,2% - більше 15 років. Перебіг ПБ характеризувався загостреннями в середньому  $3,4 \pm 1,08$  разів на рік, з прогресуванням і розвитком обструктивних форм (у 75,5%). У 56,9% обстежених ПБ поєднувався з АГ. Клінічні прояви ПБ (частота загострення захворювання, респіраторна симптоматика, показники легеневої вентиляції, толерантність до фізичного навантаження) і їх кореляційні взаємозв'язки були більш вираженими у хворих на ПБ з АГ ( $r > 0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

2. Вивчення ЯЖ у обстежених хворих є додатковим критерієм оцінки стану їх здоров'я і показником контролю над перебігом захворювання. Професійний бронхіт негативно впливав на ЯЖ пацієнтів за рахунок таких показників, як «симптоми», «активність», «наслідки». Вираженість негативного впливу ПБ на ЯЖ визначалася тяжкістю захворювання ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ), його тривалістю ( $r = 0,60$ ,  $r = 0,05$ ), частотою рецидивів ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,01$ ) та наявністю супутньої АГ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ). Більш істотне зниження ЯЖ відбувалося у пацієнтів з ПБ і АГ за критеріями «симптоми» ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ) і «наслідки» ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), в професійній групі електрозварників за критеріями «наслідки» ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,01$ ) і «активність» ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Одним з механізмів розвитку і прогресування ПБ є дисбаланс в імунній системі, який проявлявся помірним пригніченням неспецифічної (активності фагоцитозу, НСТ, натуральних кілерів CD16) і клітинної (зниження Т-лімфоцитів CD3, підвищення показника РГМЛ) ланок імунітету на фоні активації гуморальної (підвищення рівнів IgM, IgG), а в цитокіновій ланці - підвищенням вмісту ФНПа, ІЛ-4 і зниженням ІФНγ.

4. Наявність супутньої АГ у хворих на ПБ супроводжується активацією імунозапального процесу з посиленням гуморальної відповіді на фоні клітинної

імуносупресії. Про це свідчили більш тісні, у порівнянні з хворими на ПБ без АГ, кореляційні зв'язки між ІФН $\gamma$  та ІЛ-4 ( $r=-0,89$  проти  $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ), ІФН $\gamma$  та Th1/Th2 ( $r=0,87$  проти  $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ), ІЛ-4 та Th1/Th2 ( $r=-0,86$  проти  $r=-0,61$ ,  $p<0,01$ ), а також між ІЛ-4 та ІgM ( $r=0,47$  проти  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-4 та ІgG ( $r=0,49$  проти  $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), ФНПа та Т-лімфоцитами CD3 ( $r=-0,51$  проти  $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ).

5. Характер змін імунного статусу та цитокинового профілю у хворих на ПБ різних професійних груп відрізнявся. Найбільш виражені імунозапальні порушення виявлено серед електрозварників, менш істотні - у групах ливарників та шліфувальників. Незалежно від професії, у міру підвищення тривалості контакту з пилом визначалося пригнічення неспецифічної та клітинної ланок імунітету.

6. У хворих на ПБ встановлено особливості взаємозв'язків між показниками імунного статусу та цитокінами. Цитокіни ІФН $\gamma$  та ІЛ-4 сприяли порушенню регуляторного впливу субпопуляцій Т-хелперів (1 та 2 типів) на тип імунної відповіді з превалюванням гуморальної ланки над клітинною. Про роль цитокинів у прогресуванні ПБ свідчили кореляційні взаємозв'язки між прозапальним ФНПа та інтенсивністю кашлю ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), між ФНПа та дистанцією 6-хвилинної ходьби ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ); між вмістом ІЛ-4 та вираженістю задишки ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ), між ІЛ-4 та швидкісними спірографічними показниками ОФВ1 і ОФВ1/ФЖЕЛ ( $r=-0,51$ ,  $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ); між ІФН $\gamma$  та частотою загострення ПБ ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Поряд з вивченням найбільш інформативних показників прогресування ПБ (частоти загострення захворювання, наявності супутньої АГ, характеру пилової професії, вираженості респіраторної симптоматики, змін спірографічних показників) для оцінки тяжкості захворювання рекомендується проводити тест з 6-хвилинною ходьбою.

2. Вивчення якості життя за допомогою респіраторного опитувальника шпиталю Св. Георгія можна використовувати як додатковий критерій для оцінки стану здоров'я пацієнтів з ПБ і АГ та ступеню вираженості патологічного процесу.

3. Обґрунтована необхідність вивчення активності фагоцитозу, концентрації натуральних кілерів CD16, відносного вмісту Т-лімфоцитів CD3, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та рівнів ІgM і ІgG як найбільш інформативних показників прогресування ПБ на фоні АГ.

4. Доведено доцільність вивчення цитокинів ФНПа, ІЛ-4, ІФН $\gamma$  як ранніх маркерів імунозапального процесу у хворих з поєднаною патологією, що сприятиме диференціальній діагностиці різних клінічних форм ПБ і дозволить визначити ризик розвитку і прогресування захворювання.

**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ РОБІТ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Костюк И.Ф., Калмыков А.А. Особенности цитокинового профиля у больных профессиональным хроническим обструктивным заболеванием легких и артериальной гипертензией // Вісник Сумського державного університету. – 2006. - №8 (92). – С. 135-140. *Автор забезпечував підбір та обстеження хворих, аналіз літературних джерел щодо ролі цитокінів у розвитку та прогресуванні захворювань, брав участь у імуноферментному визначенні цитокінів, проводив статистичну обробку та аналіз результатів.*

2. Брыкалин В.П., Костюк И.Ф., Калмыков А.А., Бязрова В.В., Морозова Е.В. Клинико-иммунологические особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией // Вісник морської медицини. – 2007. - №1. – С. 65-70. *Автор приймав участь у клініко-лабораторному обстеженні хворих, аналізі результатів.*

3. Костюк И.Ф., Калмыков А.А. Оценка качества жизни при хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией // Медицина і... . – 2007. - №2. – С. 5-9. *Здобувач проводив відбір пацієнтів, виконував обстеження, статистичну обробку та приймав участь в узагальненні результатів.*

4. Калмыков А.А. Профессиональные аспекты иммуновоспалительных нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. - №2. - С. 89-93.

5. Костюк И.Ф., Калмыков А.А., Стеблина Н.П., Бязрова В.В. Роль цитокинов в развитии пылевого бронхита // Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої. - Харків, 2005. – С. 115. *Автор приймав участь у клінічному обстеженні хворих, аналізі і статистичній обробці даних.*

6. Костюк И.Ф., Калмыков А.А. Роль иммунного статуса в развитии пылевого бронхита // Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики: Матеріали науково-практичної конференції. - Харків, 2005. - С.78. *Автор приймав участь у клініко-лабораторному обстеженні хворих, аналізі результатів.*

7. Калмыков А.А. Состояние цитокинового профиля у больных профессиональным бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией // Від фундаментальних досліджень до медичної практики: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів. - Харків, 2005. – С.67.

8. Костюк И.Ф., Брыкалин В.П., Калмыков А.А., Патогенетическая роль цитокинов при хронической обструктивной болезни легких у больных с артериальной гипертензией // Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2006. – С.41. *Автор брав участь у клініко-лабораторному обстеженні хворих, аналізі результатів.*

9. Костюк И.Ф., Калмыков А.А. Функция внешнего дыхания и цитокиновый профиль у больных профессиональным хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с артериальной гипертензией // Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних і непрофесійних захворювань респіраторного тракту: Матеріали науково-практичної конференції. – Донецьк, 2007. – С. 25-26. *Автором виконано клініко-лабораторне обстеження хворих, статистична обробка результатів.*

10. Костюк И.Ф., Калмыков А.А., Бязрова В.В., Маслова Е.П. Клинико-функциональные аспекты вентиляционных нарушений при профессиональном бронхите в сочетании с артериальной гипертензией // Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2007. – С. 83. *Автор брав участь у обстеженні хворих і статистичній обробці даних.*

### АНОТАЦІЯ.

**Калмыков О.О. Імунозапальні аспекти патогенезу професійного бронхіту у поєднанні з артеріальною гіпертензією. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський державний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2007.

Дисертація присвячена вивченню імунного гомеостазу та цитокинової системи при професійному бронхіті (ПБ) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) і визначенню ролі імунного запалення у розвитку і прогресуванні поєднаної патології. З'ясовано особливості клінічного перебігу ПБ в залежності від наявності супутньої АГ та професії обстежених осіб. Встановлено вплив захворювання на якість життя робочих пилових професій машинобудування. Доведено, що одним із механізмів формування клінічних проявів ПБ є дисбаланс в імунній системі, який полягав у помірному пригніченні неспецифічної (активності фагоцитозу, НСТ, натуральних кілерів CD16) і клітинної (зниження Т-лімфоцитів CD3, підвищення показника РГМЛ) ланок імунітету на фоні активації гуморальної (підвищення рівнів IgM, IgG), а в цитокиновій ланці - підвищенням вмісту ФНПа, ІЛ-4 і зниженням ІФНγ. Наявність супутньої АГ у хворих на ПБ супроводжується активацією іммунозапального процесу з посиленням гуморальної відповіді на фоні клітинної імуносупресії та більш вираженим дисбалансом у системі цитокінів. Імунозапальні зміни також пов'язані з умовами праці і, в свою чергу, визначають особливості клінічних проявів ПБ у різних професійних групах.

**Ключові слова:** професійний бронхіт, артеріальна гіпертензія, імунний статус, цитокіни.

### АННОТАЦИЯ.

**Калмыков А.А. Иммуновоспалительные аспекты патогенеза профессионального бронхита в сочетании с артериальной гипертензией. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский государственный медицинский университет, МЗ Украины, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена изучению цитокинов и иммунного статуса при профессиональном бронхите (ПБ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

У 102 мужчин, больных ПБ, 58 из которых – с АГ, и 15 лиц контрольной группы изучены иммунный статус (неспецифическое, клеточное, гуморальное звенья иммунитета), цитокины (фактор некроза опухолей- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-4). Для оценки функционального состояния бронхолегочной системы проводился тест с 6-минутной ходьбой, для исследования качества жизни больных использован специализированный респираторный опросник качества жизни госпиталя св. Георгия.

Установлено, что у больных ПБ в сочетании с АГ определялась большая частота обострений, интенсивность респираторных симптомов со снижением спирографических скоростных показателей, толерантности к физической нагрузке и как следствие – качества жизни пациентов. При сопоставлении клинических проявлений ПБ в различных профессиональных группах наибольшая их выраженность была выявлена в группе электросварщиков, в меньшей мере – литейщиков и шлифовщиков. На основании изучения клинических проявлений ПБ были выделены факторы, способствующие прогрессированию профессионального бронхита: характер пылевой профессии, наличие сопутствующей АГ, частота обострения профессионального бронхита.

В ответ на продолжительное действие пыли в условиях производства происходило угнетение неспецифического звена иммунитета, что проявлялось снижением фагоцитарной функции (активности и завершенности фагоцитоза, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа), активности естественных киллеров (CD16), опсонизирующей функции (титра комплементарной активности). Об угнетении не только фагоцитоза, но и кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов свидетельствовало снижение показателя теста с НСТ. Установленные нарушения отражали недостаточную функцию первой линии иммунологической защиты и способствовали включению в иммуновоспалительный процесс антигенспецифических клеточных и гуморальных иммунных механизмов. В клеточном звене иммунитета выявлены признаки иммунной депрессии: уменьшение численности Т-лимфоцитов и угнетение их миграционной способности. В ответ на снижение указанных компонентов клеточного иммунитета происходила активация регуляторной фракции Т-лимфоцитов в виде повышения Т-хелперов CD4, преимущественно за счет Т-хелперов 2 типа. Изменения в гуморальном звене иммунитета характеризовались тенденцией к повышению В-лимфоцитов CD22, достоверным повышением содержания IgM, IgG и ЦИК. В то же время концентрация IgA снижалась.

Выявлено повышение содержания ФНО $\alpha$  и ИЛ-4 на фоне снижения уровня ИФН $\gamma$ , более выраженное в группе больных ПБ с АГ. Это свидетельствовало о большей активности иммунного воспаления у больных с сочетанной патологией.

Установленные особенности корреляционных взаимосвязей между характером иммуновоспалительных реакций и клиническими проявлениями ПБ у больных с АГ подтвердили роль цитокинов в разбалансировке отдельных звеньев иммунной защиты при сочетанной патологии.

В результате изучения иммуновоспалительных аспектов патогенеза ПБ были установлены наиболее информативные признаки прогрессирования патологического процесса. Клиническими маркерами перехода необструктивной формы ПБ в обструктивные является 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 $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4.

**Ключевые слова:** профессиональный бронхит, артериальная гипертензия, иммунный статус, цитокины.

#### SUMMARY.

**Kalmykov O.O. Immunoinflammatory aspects of pathogenesis of occupational bronchitis in combination with arterial hypertension. – The manuscript.**

Dissertation on competition of the scientific degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.02 – internal diseases. – Kharkiv State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2007.

The dissertation is dedicated to the investigation of immune homeostasis and cytokine system in occupational bronchitis (OB) in combination with arterial hypertension (AH) and assessment of immune inflammation role in the development and progression of associated pathology. Peculiarities of clinical course of OB in the relation to presence of combined AH and patients profession were revealed. The disease influence on life quality of dust professions workers from machine-building industry was established. It was proofed that one of mechanisms of OB clinical manifestation is the disbalance in immune system. It included the moderate depression of non-specific (phagocytosis activity, nitro blue tetrazolium test, natural killers CD16) and cellular (decrease of T-lymphocytes CD3, increase of lymphocyte migration inhibition reaction) components of immune system on the background of activation of humoral (increase of IgM, IgG), and in cytokine component – increase of TNF $\alpha$ , IL-4 with decrease of IFN $\gamma$  levels. The presence of associated AH in patients with OB is accompanied by the activation of immunoinflammatory process with boost of humoral answer at the background of cellular immunodepression and more expressed dysbalance in cytokine system. Immunoinflammatory changes are also connected with working conditions and define the peculiarities of clinical manifestation of OB in different professional groups.

**Key words:** occupational bronchitis, arterial hypertension, immune status, cytokines.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія  
АФ - активність фагоцитозу  
ІЛ-4 – інтерлейкін-4  
ІФН- $\gamma$  – інтерферон- $\gamma$   
Ко - титр комплементарної активності  
НСТ - нітросиній тетразолій  
ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за 1-у секунду  
ПБ – професійний бронхіт  
РГМЛ - реакція гальмування міграції лейкоцитів  
ТФН - толерантність до фізичного навантаження  
ФІ - фагоцитарний індекс  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$   
ФЧ - фагоцитарне число  
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легенів  
ЦК – циркулюючі імунні комплекси  
ЯЖ – якість життя  
CD3 - Т-лімфоцити загальні  
CD4 - Т-лімфоцити хелпери  
CD8 - Т-лімфоцити супресори  
CD16 – натуральні кілери  
CD22 - В-лімфоцити  
Th1 - Т-лімфоцити хелпери 1 типу  
Th2 - Т-лімфоцити хелпери 2 типу  
IgA - імуноглобулін А  
IgM - імуноглобулін М  
IgG - імуноглобулін G  
IgE - імуноглобулін Е