

## КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПЫЛИ

Любомир Иванович АФТАНАС<sup>1</sup>, Любовь Анатольевна ШПАГИНА<sup>2</sup>,  
Ольга Сергеевна КОТОВА<sup>2</sup>, Илья Семенович ШПАГИН<sup>2</sup>,  
Галина Владимировна КУЗНЕЦОВА<sup>2</sup>, Людмила Алексеевна ПАНАЧЕВА<sup>2</sup>,  
Наталья Вадимовна КАМНЕВА<sup>2</sup>, Светлана Михайловна ЕРИХОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *НИИ физиологии и фундаментальной медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

**Цель исследования** – определить особенности воспаления и прогноза при профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) в условиях воздействия неорганической пыли. **Материал и методы.** Дизайн – проспективное когортное наблюдательное исследование больных ПХОБЛ ( $n = 101$ ) и рабочих с нормальной функцией легких ( $n = 51$ ), экспонированных к неорганической пыли, группа сравнения – ХОБЛ табакокурения ( $n = 103$ ), контрольная – условно здоровые лица без профессиональных вредностей ( $n = 99$ ). Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям GOLD 2011–2018. Группы были сопоставимы по стажу, статусу курения, длительности ХОБЛ, демографическим данным. Методом твердофазного ИФА исследовано содержание цитокинов, маркеров окислительного стресса, металлопротеиназ сыворотки. Взаимосвязи определены ковариационным анализом и многофакторной линейной регрессией. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана – Майера, взаимосвязи установлены методом пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** Профессиональная ХОБЛ отличалась от ХОБЛ табакокурения высокой сывороточной концентрацией моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP1), экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (SOD3), фактора роста фибробластов 2 (FGF2) и 8-изопростагландина F2 $\alpha$  (8-изо-PGF2 $\alpha$ ). У экспонированных рабочих выявлено повышение в системной циркуляции содержания FGF2, MCP1 и SOD3. В регрессионном анализе определены взаимосвязи стажа, концентрации кремневой пыли в воздухе рабочей зоны с патогенетическими факторами. Молекулярный паттерн воспаления был связан с особенностями ремоделирования и функции легких при ПХОБЛ. С объемом форсированного выдоха за первую секунду был ассоциирован сывороточный уровень IL1 $\beta$  ( $B = -3,4$ ;  $p = 0,028$ ), с отношением остаточного объема к общей емкости легких – содержание MMP 9 ( $B = 1,3$ ;  $p = 0,01$ ), с диффузионной способностью легких к CO – концентрация FGF2 ( $B = -2,4$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлено увеличение кумулятивной доли летальных исходов по причине пневмонии в течение пяти лет у больных ПХОБЛ по сравнению с ХОБЛ табакокурения (соответственно 5 и 2 %;  $p = 0,048$ ) при одинаковой общей выживаемости. Факторы

*Афтанас Л.И. – д.м.н., проф., академик РАН, директор*

*Шпагина Л.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e.mail: lashpagina@gmail.com*

*Котова О.С. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e.mail: ok526@yandex.ru*

*Шпагин И.С. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e.mail: mkb-2@yandex.ru*

*Кузнецова Г.В. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e.mail: mkb-2@yandex.ru*

*Паначева Л.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e.mail: mkb-2@yandex.ru*

*Камнева Н.В. – ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e.mail: mkb-2@yandex.ru*

*Ерихова С.М. – аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,  
e.mail: mkb-2@yandex.ru*

риска неблагоприятного исхода ПХОБЛ – стаж работы, уровень воздействия пыли, сывороточная концентрация MCP1, MMP 9, FGF2 и 8-изо-PGF2 $\alpha$ . **Заключение.** В результате воздействия неорганической пыли формируется клинико-патогенетический вариант ХОБЛ, характеризующийся высоким риском смерти по причине пневмонии. Перспективный маркер риска развития ПХОБЛ у лиц, работающих в условиях воздействия пыли в концентрации 2ПДК и более в течение 10 лет и более, – FGF2.

**Ключевые слова:** профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, эндотип, выживаемость, неорганическая кремнийсодержащая пыль.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание, представляющее значительную проблему современной медицины. ХОБЛ уменьшает продолжительность и качество жизни больных, негативно влияет на общественное здоровье и трудовые ресурсы. Смертность от нее остается практически неизменной с 1996 г., а среди причин смертности от хронических неинфекционных заболеваний ХОБЛ занимает третье место [24]. Российское эпидемиологическое исследование показало значительную распространенность ХОБЛ (15,3 %) и факторов риска ее развития [10]. Таким образом, актуально изучение биомеханизмов заболевания для оптимизации диагностики и прогноза.

ХОБЛ – полиэтиологичное и гетерогенное состояние. Значимость промышленных аэрозолей как этиологического фактора ХОБЛ доказана в эпидемиологических и экспериментальных исследованиях [1, 4, 6]. Доля профессиональной ХОБЛ (ПХОБЛ) составляет 10–15 % случаев [13]. Аномальное персистирующее воспаление дыхательных путей и легочной паренхимы в основе ХОБЛ – результат воздействия повреждающих частиц на предрасположенный организм [1, 4, 6], при этом к необратимому ремоделированию бронхолегочной системы с развитием ограничения воздушного потока приводят различные клеточно-молекулярные механизмы. В общей клинике известно несколько вариантов воспаления дыхательных путей при ХОБЛ, ассоциированных с особенностями клинического течения и ответа на терапию: эозинофильное, нейтрофильное, пауцигранулоцитарное [22, 23].

Ряд исследований показал отличия клинических проявлений и биомеханизмов профессиональной ХОБЛ от общей [1, 21]. Но особенности патогенеза ХОБЛ в условиях воздействия промышленной пыли, выживаемость больных ПХОБЛ, взаимосвязь выживаемости и биомеханизмов все еще недостаточно изучены. Так как ПХОБЛ – это результат взаимодействия легких как барьерного органа и повреждающих частиц или газов производственной среды [1], то вероятно влияние профессионального фактора на паттерн воспаления и фенотип.

Цель исследования – определить особенности воспаления и прогноза при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия неорганической пыли.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн – проспективное когортное наблюдательное исследование. Основные группы обследуемых: больные ПХОБЛ, сформировавшейся в условиях воздействия неорганической пыли ( $n = 101$ ), пациенты с нормальной функцией легких, работавшие в условиях контакта с неорганической пылью ( $n = 51$ ). Группа сравнения – ХОБЛ у курильщиков табака ( $n = 103$ ). Контрольная группа – условно здоровые лица без профессиональных вредностей ( $n = 99$ ). Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2018 [14]. Экспертиза связи ХОБЛ с профессией проведена на базе отделения профессиональной патологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска. Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно руководству Р.2.2.2006-05 по санитарно-гигиеническим характеристикам условий труда работника, составленным экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Роспотребнадзора по Новосибирской области, и материалам аттестации рабочих мест, предоставленным работодателями. В группы экспонированных к неорганической пыли включены шихтовщики ( $n = 23$ ), формовщики ручной формовки литейного цеха машиностроительного предприятия (28 человек с ХОБЛ, 51 – без ХОБЛ), составщики шихты ( $n = 21$ ), транспортировщики ( $n = 4$ ), стекловары ( $n = 25$ ) предприятия стекольного производства. Концентрация неорганической пыли в воздухе рабочей зоны составила 2–9,6 ПДК.

Клинические и демографические характеристики обследованных представлены в табл. 1. В исследование не включали больных с другими, кроме ХОБЛ, заболеваниями бронхолегочной системы (допускалось наличие хронического бронхита), воспалительными и онкологическими заболеваниями. Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

Таблица 1

Характеристика больных ХОБЛ, здоровых рабочих, групп сравнения и контроля

Параметр	Воздействие на рабочем месте неорганической пыли		ХОБЛ табакокурения, $n = 103$	Контрольная группа, $n = 99$	$p$
	ПХОБЛ, $n = 101$	Здоровые рабочие, $n = 51$			
Возраст, лет	63,3 ± 4,83	61,4 ± 5,17	62,3 ± 6,82	62,3 ± 4,84	0,14
Количество мужчин, $n$ (%)	87 (86)	45 (85)	82 (80)	78 (79)	0,10
Количество женщин, $n$ (%)	14 (14)	8 (15)	21 (20)	21 (21)	0,10
Раса	Европеоиды				
Стаж работы в условиях воздействия неорганической пыли, лет	26,1 ± 0,82	26,1 ± 1,15	Не применимо		0,61
Стаж работы в условиях воздействия неорганической пыли в дебюте ХОБЛ, лет	17 (10–20)	Не применимо			0,14
Стаж курения, лет	23,4 ± 1,33	25,3 ± 2,56	26,7 ± 0,81	25,5 ± 1,48	0,56
Доля курящих, $n$ (%)	31 (30,7)	17 (33,3)	103 (100,0)	31 (30,1)	0,34
Индекс «пачка/лет»	13,7 ± 1,15	13,1 ± 1,98	17,1 ± 0,63	13,9 ± 1,15	0,001 <sup>1</sup>
ОФВ1/ФЖЕЛ	63,2 ± 2,34	95,2 ± 0,17	59,0 ± 3,20	96,0 ± 1,15	<0,31 <sup>2</sup>
ОФВ1, %	58,0 ± 1,72	97,1 ± 2,18	51,1 ± 1,37	102,5 ± 6,18	<0,25 <sup>2</sup>
Длительность болезни, лет	11,3 ± 0,37	Не применимо	10,3 ± 0,36	Не применимо	0,64

Примечание. ФЖЕЛ – разница между объемами воздуха в легких в точках начала и конца маневра форсированного выдоха; 1 – достоверное отличие группы ХОБЛ табакокурения, 2 – оценивали достоверность различий между группами больных ХОБЛ.

Всем больным выполнены оценка жалоб, анамнеза, физикальное исследование, оценка статуса курения, частоты обострений ХОБЛ, тяжести одышки (mMRC), спирография с пробой с бронхолитиком (спирограф MicroLab CareFusion, США) [7], бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL<sub>CO</sub>) (бодиплетизмограф Power Cube Body, Schiller AG, Германия). В сыворотке или плазме крови исследованы концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкина 1 бета (IL1 $\beta$ ), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP1), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), компонентов системы репарации тканей: фактора роста фибробластов 2 (FGF2), трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А), матриксных металлопротеиназ 1 и 9 изоформ (MMP 1, MMP 9), фермента антиоксидантной защиты экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (SOD3), маркера окислительного стресса 8-изопростагландина F2 $\alpha$  (8-изо-PGF2 $\alpha$ ) методом твер-

дофазного ИФА «сэндвич»-типа (ELISA) (8-канальный планшетный фотометр «Expert Plus», «ASYS HITECH», Австрия) наборами фирм-производителей, стандартная длина волны измерения 450 нм.

Продолжительность наблюдения составила 4,9 ± 0,08 года.

Полученные результаты представлены для непрерывных переменных средним арифметическим и его стандартной ошибкой ( $M \pm m$ ) при нормальном распределении (метод Колмогорова – Смирнова) либо медианой, максимальным и минимальным значениями при распределении, отличном от нормального, для качественных переменных – долями. Эффекты экзогенного этиологического фактора ХОБЛ определяли методом ковариационного анализа (ANCOVA), межгрупповой план с последующим попарным сравнением групп критерием Данна. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана – Майера, сравнение групп – с помощью критерия Гехана. Взаимосвязи определяли методом линейной регрессии с поправкой на авторешаемость. Факторы, ассоциированные с выживаемостью, установ-

лены методом пропорциональных рисков Кокса. В качестве ковариант включали пол, возраст, длительность ХОБЛ и воздействия экзогенного этиологического фактора, индекс «пачка/лет», наличие сердечно-сосудистых заболеваний, число обострений ХОБЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Для оценки потенциальных биомаркеров проводили ROC-анализ. Различия по номинальным переменным определяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Профессиональная ХОБЛ отличалась от ХОБЛ табакокурения высокими сывороточными концентрациями MCP1, SOD3, FGF2 и 8-изо-PGF2 $\alpha$ , умеренным, но статистически достоверным увеличением содержания IL1  $\beta$ , MIF, TGF $\beta$ 1, MMP 1 и MMP 9, снижением уровня VEGF A (табл. 2). У рабочих с нормальной функцией легких концентрация MCP1 и FGF2 в сыворотке крови была достоверно больше, чем в группе контроля, но меньше, чем у больных ПХОБЛ, повышение уровня SOD3 было сопоставимо с результатами группы ПХОБЛ. Таким образом, у лиц, экспонированных к кремнийсодержащей пыли, в сравнении с группой контроля выявлено увеличение сывороточной концентрации: MCP1 (у больных ПХОБЛ – в 3 раза, у рабочих с нормальной функцией легких – в 1,5 раза), SOD3 (у больных ПХОБЛ – в 1,9 раза, у здоровых рабочих – в 1,6

раза), FGF2 (у больных ПХОБЛ – в 6,1 раза, у здоровых рабочих – в 3,9 раза), 8-изо-PGF2 $\alpha$  (у больных ПХОБЛ – в 3,6 раза). Концентрация TNF $\alpha$  в сыворотке крови у больных ХОБЛ независимо от экзогенного этиологического фактора и у рабочих с нормальной функцией легких была больше, чем у здоровых лиц.

В моделях многофакторной линейной регрессии стаж работы в условиях воздействия пыли был независимым предиктором для сывороточной концентрации MCP1 ( $R^2 = 0,9$ ), MIF ( $R^2 = 0,9$ ), FGF2 ( $R^2 = 0,7$ ), MMP9 ( $R^2 = 0,8$ ), SOD3 ( $R^2 = 0,7$ ) у больных ПХОБЛ, для концентрации MCP1 ( $R^2 = 0,7$ ) и FGF2 ( $R^2 = 0,8$ ) у рабочих с сохраненной функцией легких. С максимальной разовой концентрацией пыли был ассоциирован FGF2 ( $R^2 = 0,8$  у пациентов с ПХОБЛ и у здоровых рабочих).

При оценке исследуемых факторов в качестве биомаркеров риска ПХОБЛ лучшим предиктором нарушений вентиляционной функции легких был сывороточный уровень FGF2 ( $R^2 = 0,8$ ). У работающих в контакте с кремниевой пылью с максимальной разовой или среднесменной концентрацией в воздухе рабочей зоны от 2 ПДК, при стаже от 10 лет увеличение сывороточной концентрации FGF2 в 6 раз по сравнению с верхней границей значений контрольной группы прогнозировало ПХОБЛ с чувствительностью 82 % и специфичностью 88 %, площадь под ROC-кривой составила 0,87. Из 83 больных ПХОБЛ с повышением уровня FGF2 сыворотки при повторном

Таблица 2

Влияние производственного этиологического фактора на сывороточный уровень молекулярных патогенетических факторов ХОБЛ

Содержание фактора	Воздействие на рабочем месте неорганической пыли		ХОБЛ табакокурения, $n = 103$	Контрольная группа, $n = 99$	$F$	$p$
	ПХОБЛ, $n = 101$	Здоровые рабочие, $n = 51$				
TNF $\alpha$ , пг/мл	23,6 $\pm$ 0,54	23,6 $\pm$ 0,54	24,0 $\pm$ 0,50	14,6 $\pm$ 0,20	28,7	< 0,001 <sup>3,4,6</sup>
IL1 $\beta$ , пг/мл	4,7 $\pm$ 0,11	1,5 $\pm$ 0,12	2,7 $\pm$ 0,39	1,1 $\pm$ 0,18	28,9	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>
MCP1, пг/мл	554,8 $\pm$ 2,28	261 $\pm$ 5,29	210,7 $\pm$ 2,18	183,7 $\pm$ 0,72	66,8	< 0,001 <sup>1</sup>
MIF, нг/мл	45,5 $\pm$ 0,23	31,8 $\pm$ 1,47	40,3 $\pm$ 0,73	32,0 $\pm$ 0,26	65,5	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>
FGF2, пг/мл	19,6 $\pm$ 0,35	12,5 $\pm$ 1,13	9,5 $\pm$ 0,23	3,2 $\pm$ 0,01	79,2	< 0,001 <sup>1</sup>
TGF $\beta$ 1, пг/мл	935,4 $\pm$ 10,56	412,7 $\pm$ 8,05	728,7 $\pm$ 11,62	434,8 $\pm$ 5,29	57,0	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>
VEGF A пг/мл	507,3 $\pm$ 10,85	1115,3 $\pm$ 15,65	857,4 $\pm$ 16,63	1188,2 $\pm$ 19,3	63,7	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>
SOD3, нг/мл	10,8 $\pm$ 0,09	9,1 $\pm$ 0,76	1,6 $\pm$ 0,06	5,6 $\pm$ 0,03	35,0	< 0,001 <sup>2,3,4,6</sup>
8-изо-PGF2 $\alpha$ , пг/мл	32,5 $\pm$ 0,42	8,9 $\pm$ 1,09	15,4 $\pm$ 0,48	9,1 $\pm$ 0,47	78,6	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>
MMP 9, нг/мл	0,23 $\pm$ 0,001	0,14 $\pm$ 0,002	0,17 $\pm$ 0,001	0,15 $\pm$ 0,002	59,3	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>
MMP 1, пг/мл	289,4 $\pm$ 1,91	188,5 $\pm$ 2,61	265,1 $\pm$ 1,45	192,0 $\pm$ 1,69	47,1	< 0,001 <sup>2,3,4,5</sup>

Примечание. Обозначено отличие при проведении сравнения: 1 – между всеми группами; 2 – между больными ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения; 3 – между больными ПХОБЛ и группой контроля; 4 – между больными ХОБЛ табакокурения и группой контроля, 5 – между больными ПХОБЛ и здоровыми рабочими, 6 – между здоровыми рабочими и группой контроля.

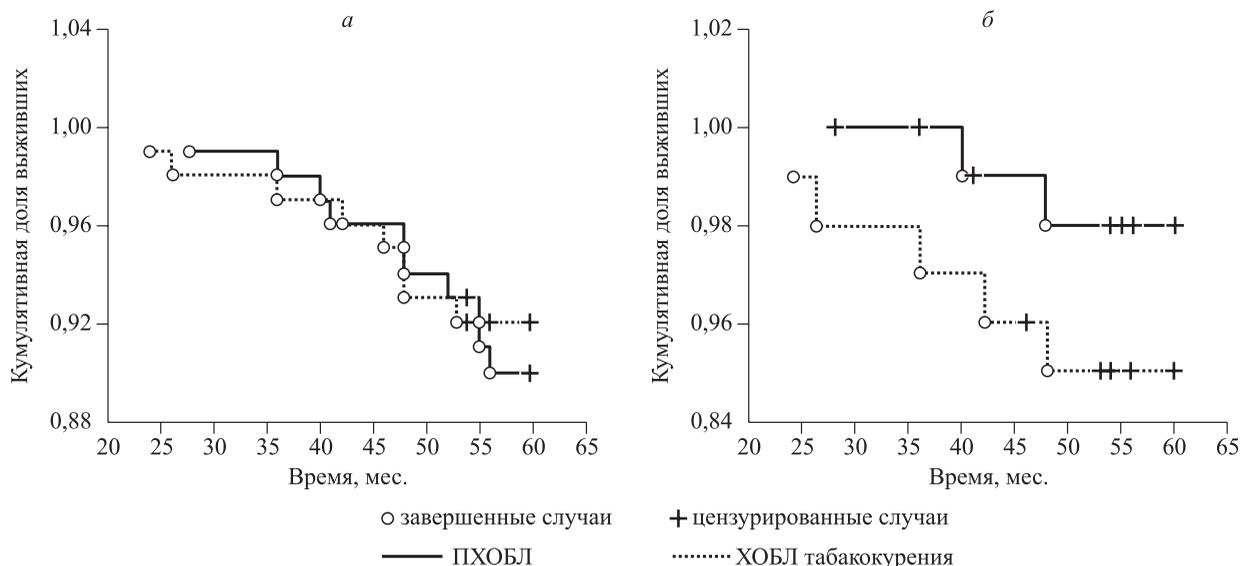


Рис. Анализ выживаемости больных ХОБЛ

обследовании через год у 73 (91,2 %) содержания FGF2 сохранялось в пределах 6-кратного повышения.

Клинико-функциональные отличия ХОБЛ, вызванной воздействием пыли, от ХОБЛ табакокурения включали: низкие значения mMRC ( $1,58 \pm 0,101$  и  $1,92 \pm 0,087$  балла соответственно,  $p < 0,01$ ), меньшее увеличение легочных объемов (отношение остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ)  $54,8 \pm 4,27$  и  $58,6 \pm 5,22$  % соответственно;  $p < 0,01$ ), меньшую тяжесть бронхообструкции (ОФВ1  $58,0 \pm 1,72$  и  $51,1 \pm 1,37$  % соответственно;  $p < 0,01$ ), снижение диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$   $58,8 \pm 5,34$  и  $77,9 \pm 5,39$  % соответственно;  $p < 0,01$ ). При рентгенологическом исследовании у больных ПХОБЛ выявляли сочетание эмфиземы и легочного фиброза. Частота обострений при ПХОБЛ была меньше, чем при ХОБЛ табакокурения, – 1,54 и 1,74 на больного в год соответственно, в то время как легочных обострений было больше – 26,7 и 18,4 % соответственно;  $p < 0,05$ .

Выявлены взаимосвязи молекулярного паттерна воспаления с ремоделированием и функцией бронхолегочной системы больных ПХОБЛ. С ОФВ1 был ассоциирован сывороточный уровень IL1  $\beta$  ( $B = -3,4$ ;  $p = 0,028$ ). Легочная гиперинфляция, оцененная по отношению ООЛ/ОЕЛ, ожидаемо зависела от содержания MMP 9 ( $B = 1,3$ ;  $p = 0,01$ ). Диффузионная способность легких в наибольшей степени была взаимосвязана с концентрацией FGF2 ( $B = -2,4$ ;  $p = 0,001$ ).

Общая пятилетняя выживаемость не различалась между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ табакокурения – 92,0 и 90,0 % соответственно,  $p = 0,102$ , но при дифференцированной

оценке выживаемости по основным причинам смерти кумулятивная доля случаев неблагоприятного исхода от пневмонии в группе с профессиональной ХОБЛ была достоверно выше (5 %), чем при ХОБЛ табакокурения (2 %) (рисунок).

По результатам регрессионного анализа риск смерти от внебольничной пневмонии в течение пяти лет у больных профессиональной ХОБЛ повышен в 2,6 раза (отношение рисков 2,6, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,24–8,28;  $p = 0,038$ ). С вероятностью неблагоприятного исхода больных профессиональной ХОБЛ ассоциированы стаж работы, максимальная разовая и среднесменная концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, сывороточные концентрации MCP1, MMP 9, FGF2 и 8-изо-PGF2 $\alpha$  (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известна роль воспаления, окислительного стресса, дисбаланса системы «протеиназы – антипротеиназы» в развитии профессиональной бронхолегочной патологии [1]. На моделях пневмокониоза показано, что воздействие неорганической пыли приводит к гиперактивации макрофагов, секретирующих провоспалительные цитокины и металлопротеиназы. Особенности взаимодействия частиц пыли и мембран фагоцитов определяют выработку большого количества активных форм кислорода [2]. Проведенное исследование подтвердило ведущую роль макрофагов и окислительного стресса и в патогенезе ПХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли.

Полученные данные выявили отличия биомеханизмов профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли от ХОБЛ таба-

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с пятилетней выживаемостью больных ПХОБЛ от действия неорганической пыли

Параметр	Статистика Вальда	Отношение рисков	95%-й ДИ	<i>p</i>
Стаж работы, лет	14,32	1,20	1,13–1,60	< 0,01
Максимальная разовая концентрация пыли в воздухе рабочей зоны, 1 мг/м <sup>3</sup>	11,58	1,15	1,04–1,25	< 0,01
Среднесменная концентрация пыли в воздухе рабочей зоны, 1 мг/м <sup>3</sup>	4,51	1,25	1,01–1,26	0,034
Сывороточное содержание MCP1, пг/мл	15,24	1,87	1,05–2,15	0,01
Сывороточное содержание MMP 9, нг/мл	12,9	3,32	2,38–14,65	< 0,01
Сывороточное содержание FGF2, пг/мл	11,60	2,60	1,59–5,70	< 0,01
Сывороточное содержание 8-изо-PGF2 $\alpha$ , пг/мл	6,90	1,54	1,11–8,72	< 0,01

кокурения. Для ПХОБЛ было характерно повышение уровня MCP1 – хемокина, секретируемого активированными макрофагами в ответ на неинфекционный агент [25], и других преимущественно макрофагальных цитокинов – IL1  $\beta$ , MIF [11, 16], SOD3 – фермента антиоксидантной защиты [20], 8-изо-PGF2 $\alpha$  – продукта перекисного окисления липидов мембран [17], FGF2 – профиброзного ростового фактора [9, 18]. Увеличение содержания MCP1 и FGF2 у здоровых рабочих, подвергавшихся воздействию пыли, и дальнейшее нарастание концентрации этих факторов у больных указывают на модифицирующее влияние экзогенных этиологических факторов на биомеханизм ПХОБЛ. Данное предположение подтверждают и выявленные ассоциации уровней молекулярных факторов с длительностью и интенсивностью воздействия пыли.

Молекулярный паттерн воспаления был взаимосвязан с фенотипом ПХОБЛ. Особую роль в условиях воспаления, вызванного воздействием кремневой пыли, по-видимому, играет одновременное повышение выработки металлопротеиназ и профиброзного фактора FGF2, что обуславливает формирование сочетания эмфиземы с выраженным легочным фиброзом и, как следствие, значительное снижение DL<sub>CO</sub>.

Согласно литературным данным, выживаемость при различных фенотипах ХОБЛ существенно различается – медиана составляет от 3,6 до 9 лет [15, 23]. Наиболее неблагоприятными клинико-патогенетическими вариантами ХОБЛ в общей клинике являются ХОБЛ с частыми обострениями [23] и ХОБЛ с легочной гипертензией [3]. Известные молекулярные предикторы риска смерти больных общей ХОБЛ – это фибриноген [19], С-реактивный белок [12], одновременное повышение содержания в крови нейтрофилов и фибриногена, хемокин-лиганда 18, сурфактант-

ного белка D, С-реактивного белка, белка клеток Клара, IL6, IL8, TNF $\alpha$  [8]. Исследуемая группа больных ПХОБЛ отличалась высокой кумулятивной частотой летальных исходов в связи с пневмонией. Риск смерти был ассоциирован с высокой концентрацией молекулярных факторов, являющихся отличительными особенностями ХОБЛ от действия пыли, – MCP1, MMP 9, FGF2, 8-изо-PGF2 $\alpha$ . Исходя из выявленных взаимосвязей, известных данных о функции цитокинов, риск может быть объяснен особенностями фенотипа. Пневмосклероз сопровождается снижением легочной вентиляции, что способствует уменьшению клиренса микробного аэрозоля и колонизации бактериями. Ухудшение диффузионной способности легких может обуславливать развитие тяжелой дыхательной недостаточности при относительно небольшом объеме инфильтрации. По данным ранее проведенных исследований при ХОБЛ от действия пыли формируется атрофический бронхит, что также снижает локальные защитные механизмы [5].

Таким образом, в исследовании удалось показать взаимосвязь: этиологический производственный фактор – эндотип – фенотип – прогноз.

Перспектива использования исследованных молекулярных факторов в качестве диагностических и прогностических маркеров ранее была установлена для ХОБЛ без учета фенотипа. Так, в мокроте больных ХОБЛ повышено содержание MCP1 и FGF2 [18, 25]. Проведенное исследование дополнительно показало значимость FGF2 у рабочих, экспонированных к кремнийсодержащей пыли в концентрации от 2 ПДК в течение 10 лет и более как маркера риска профессиональной ХОБЛ.

Диагностическая значимость FGF2 может быть объяснена его участием в формировании основного фенотипического признака ПХОБЛ от

действия пыли – пневмофиброза, а также взаимосвязями с другими молекулами воспалительного паттерна. Ростовый фактор FGF2 в легких вырабатывается фибробластами эпителиальной базальной мембраны, эпителиальными, эндотелиальными, гладкомышечными клетками. FGF2 – одна из ключевых молекул системы репарации, его экспрессия усиливается в ответ на повреждение легочной ткани. Взаимодействие FGF2 с рецептором FGF2R на мембране фибробластов и миофибробластов приводит к их пролиферации, дифференцировке и избыточному синтезу коллагена. По данным ряда исследований FGF2 при взаимодействии с провоспалительными цитокинами стимулирует выработку металлопротеиназ, в легких это свойство фактора может способствовать ремоделированию по типу «эмфизема – легочный фиброз» [9]. Не исключено, что повышение уровня FGF2 у больных ПХОБЛ – одна из первых реакций ответа на повреждающее действие пыли. При физиологическом ответе происходит регенерация повреждения, при избыточной выработке FGF2 участвует в ремоделировании легких.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях воздействия неорганической пыли формируется отдельный клинико-патогенетический вариант ХОБЛ. Перспективным маркером высокого риска ПХОБЛ при концентрации пыли в воздухе рабочей зоны 2 ПДК и более и стаже работы 10 лет и более является сывороточная концентрация FGF2. Вероятность неблагоприятного исхода ПХОБЛ от воздействия неорганической пыли прогнозируют стаж работы, интенсивность воздействия промышленного аэрозоля, сывороточная концентрация MCP1, MMP 9, FGF2 и 8-изо-PGF2 $\alpha$ .

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № 77-44-540009 p<sub>a</sub>.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных // Рос. мед. журн. 2015. 21. (5). 22–26.
2. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург: ЕМНЦ, 2003. 141 с.

3. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности // Пульмонология. 2017. 27. (3). 357–365.
4. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шуган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации // Мед. труда и пром. экология. 2015. (9). 4–10.
5. Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Аверина О.М., Васюков П.А. Иммунопатогенетические особенности профессионального бронхита // Мед. труда и пром. экология. 2012. (9). 22–27.
6. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / ред. Н.Ф. Измеров, А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 792 с.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. 2014. (6). 11–24.
8. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P., Calverley P., Coxson H., Crim C., Edwards L.D., Lomas D.A., Duvoix A., MacNee W., Rennard S., Silverman E., Vestbo J., Wouters E., Agustí A. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. 185. (10). 1065–1072.
9. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckart T., de Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis // Mol. Aspects Med. 2018. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299718300712?via%3Dihub> (дата обращения: 28.08.2018).
10. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. 9. 963–974.
11. Churg A., Zhou S., Wang X., Wang R., Wright J.L. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2009. 40. (4). 482–490.
12. Duman D., Aksoy E., Agca M.C., Kocak N.D., Ozmen I., Akturk U.A., Gungor S., Tepetam F.M., Eroglu S.A., Oztas S., Karakurt Z. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. 10. 2469–2478.
13. Fishwick D., Sen D., Barber C., Bradshaw L., Robinson E., Sumner J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care // Occup. Med. (Lond.). 2015. 65. (4). 270–282.

14. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). [http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) (дата обращения: 27.07.2018).
15. Hjalmsen A., Brenn T., Jongasma Risberg M., Meisler Antonsen K., Kristiansen Benum E., Aaseboe U. Retrospective survival in elderly COPD patients receiving pulmonary rehabilitation; a study including maintenance rehabilitation // BMC Res. Notes. 2014. 7. 210.
16. Husebo G.R., Bakke P.S., Grønseth R., Hardie J.A., Ueland T., Aukrust P., Eagan T.M. Macrophage migration inhibitory factor, a role in COPD // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2016. 311. (1). L1–L7.
17. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pękala-Wojciechowska A., Pawłowski M., Nielepkowicz-Goździńska A., Antczak A. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities // Heart Lung Circ. 2015. 24. (8). 817–823.
18. Kranenburg A.R., Willems-Widyastuti A., Mooi W.J., Saxena P.R., Sterk P.J., de Boer W.I., Sharma H.S. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with enhanced bronchial expression of FGF-1, FGF-2, and FGFR-1 // J. Pathol. 2005. 206. 28–38.
19. Mannino D.M., Tal-Singer R., Lomas D.A., Vestbo J., Graham Barr R., Tetzlaff K., Lowings M., Rennard S.I., Snyder J., Goldman M., Martin U.J., Merrill D., Martin A.L., Simeone J.C., Fahrback K., Murphy B., Leidy N., Miller B. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD // Chronic Obstr. Pulm. Dis. (Miami). 2015. 2. (1). 23–34.
20. Montaña M., Cisneros J., Ramírez-Venegas A., Pedraza-Chaverri J., Mercado D., Ramos C., Sansores R.H. Malondialdehyde and superoxide dismutase correlate with FEV<sub>1</sub> in patients with COPD associated with wood smoke exposure and tobacco smoking // Inhal. Toxicol. 2010. 22. (10). 868–874.
21. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanner R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. 191. (5). 557–565.
22. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N., Pascoe S., Jones P.W., Wedzicha J.A., Barnes N.C. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD // Thorax. 2016. 71. (2). 118–125.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // Thorax. 2012. 67. (11). 957–963.
- The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare data viz. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (дата обращения: 27.07.2018).
- Victoni T., Gleonnec F., Lanzetti M., Tenor H., Valença S., Porto L.C., Lagente V., Boichot E. Roflumilast N-oxide prevents cytokine secretion induced by cigarette smoke combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2 inhibition in airway epithelial cells // PLoS One. 2014. 9. (1). e85243.

## **INFLAMMATION CELL-MOLECULAR FEATURES AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE FROM SILICA DUST EXPOSURE**

**Lyubomir Ivanovich AFTANAS<sup>1</sup>, Lyubov Anatolievna SHPAGINA<sup>2</sup>,  
Olga Sergeevna KOTOVA<sup>2</sup>, Ilya Semenovich SHPAGIN<sup>2</sup>,  
Galina Vladimirovna KUZNETSOVA<sup>2</sup>, Lyudmila Alekseevna PANACHEVA<sup>2</sup>,  
Natal'ya Vadimovna KAMNEVA<sup>2</sup>, Svetlana Mikhaylovna ERIKHOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Research Institute of Physiology and Basic Medicine  
630017, Novosibirsk, Timakov str., 2*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Objective – to establish the inflammation features and 5-years survival in occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from silica dust exposure. **Material and methods.** It was an observational prospective cohort study. Occupational COPD patients ( $n = 101$ ) and healthy workers ( $n = 51$ ) exposed to silica dust enrolled. Comparison group – tobacco smokers with COPD ( $n = 103$ ). Control group – healthy people without occupational health risks ( $n = 99$ ). COPD was diagnosed according to GOLD 2011–2018 criteria. Groups were matched by length of service, smoking status, demographic characteristics. Levels of inflammatory cytokines, oxidative stress markers and metalloproteinases were measured in serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis - ANCOVA and multiple linear regression. Survival was analyzed using Kaplan – Meier method and Cox proportional hazard regression. **Results.** Occupational COPD was characterized by high serum levels of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), extracellular superoxide dismutase (SOD3), fibroblast growth factor 2 (FGF2) and 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>). In healthy workers exposed to silica dust an increase in FGF2, MCP1 and SOD3 was revealed. In multiple regression models length of service and dust concentrations in the workplace air were associated with molecular factors. Inflammation features were associated with lung remodeling and function. Serum level of IL1β was associated with forced expiratory volume in 1 second ( $B = -3.4$ ;  $p = 0.028$ ), MMP 9 content – with residual volume ratio to total lung capacity ( $B = 1.3$ ;  $p = 0.01$ ) and FGF2 content – with diffusing lung capacity to CO ( $B = -2.4$ ;  $p = 0.001$ ). The 5-year cumulative death rate from pneumonia was higher in COPD due to dust when compared with tobacco smokers COPD (5 and 2 % respectively), while there was not differences in all cause survival. Multivariate analysis revealed that length of service, dust concentrations in the workplace air, serum concentration of MCP1, MMP 9, FGF2 and 8-изо-PGF<sub>2α</sub> are significantly associated with mortality. **Conclusion.** Occupational COPD from silica dust exposure is a specific endotype characterized by high risk of mortality from pneumonia. In workers exposed to dust for more than 10 years FGF2 is a perspective biomarker of high occupational COPD risk.

**Key words:** occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, endotype, survival, inorganic silica dust.

*Aftanas L.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, director, e-mail: iph@physiol.ru*

*Shpagina L.A. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: lashpagina@gmail.com*

*Kotova O.S. – candidate of medical sciences, assistant professor of department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: ok526@yandex.ru*

*Shpagin I.S. – candidate of medical sciences, assistant of department of internal medicine and hematology, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

*Kuznetsova G.V. – candidate of medical sciences, assistant of department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

*Panacheva L.A. – doctor of medical sciences, professor of the department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

*Kamneva N.V. – assistant of department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

*Erikhova S.M. – postgraduate student of department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru*