

Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких

С.А. Бабанов, Д.С. Будащ

Degree of professional risk and estimation of cytokine levels in early diagnosis and prognosis of professional lung diseases

S.A. Babanov, D.S. Budash

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

Ключевые слова. Профессиональные заболевания легких, профессиональный риск, цитокины, факторы роста

Резюме

Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких

С.А. Бабанов, Д.С. Будащ

Введение: Статья посвящена оценке уровня профессиональной пульмонологической заболеваемости, профессиональных рисков и наиболее значимых факторов иммунного профиля при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей.

Цель исследования: Определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, для дальнейшего прогнозирования развития профессиональной бронхолегочной патологии.

Материал и методы: Были проанализированы заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии с расчетом относительного риска и его этиологической доли. На клиническом этапе работы проведено обследование 161 человека. Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Гемолитическая активность комплемента и уровень миелопероксидазы определялись при помощи стандартных реакций. Определение уровня общего IgE, фибронектина, цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий определялась

Бабанов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главный внештатный специалист по профпатологии Министерства здравоохранения Самарской области. Контактная информация: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: s.a.babanov@mail.ru

Будащ Дарья Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская 89

при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Результаты: Разработана математическая модель определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, и позволяющая соотнести новый случай к группе контактных (или вариантам течения пылевых заболеваний легких или исключить диагноз пылевых заболеваний легких).

Ключевые слова. Профессиональные заболевания легких, профессиональный риск, цитокины, факторы роста

Abstract

Degree of professional risk and estimation of cytokine levels in early diagnosis and prognosis of professional lung diseases

S.A. Babanov, D.S. Budash

Introduction: the article is devoted to the assessment of the level of professional pulmonological morbidity, occupational risks and the most significant factors of the immune profile under the influence of industrial fibrogenic aerosols.

The purpose of the study: to determine the types of the disease in persons having contact with industrial fibrogenic aerosols, for future forecasting of development of occupational bronchopulmonary pathology.

Materials and methods: the incidence of occupational respiratory diseases was analyzed according to the Department of occupational pathology of the regional center of occupational pathology with the calculation of the relative risk and its etiological fraction. 161 patients were examined at the clinical stage of the work. Serum levels of immunoglobulins A, M, G were determined by radial immunodiffusion using Mancini. Hemolytic activity of complement and level of myeloperoxidase were determined by standard reactions. Determination of the levels of total IgE, fibronectin, cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , growth factors FGF2, VEGF in serum was carried out by solid-phase enzyme immunoassay. Numerical data processing was carried out by the methods of descriptive statistics, dispersion, correlation, cluster and discriminant analysis. The accuracy of the differences was determined using a nonparametric Mann-Whitney U-test. The correlation analysis was performed by Spearman method.

Results: a mathematical model has been developed to determine the types of the disease course in people who have contact with industrial fibrous aerosols, and to correlate the new case to the group of contact (or variants of the course of dust lung diseases or to exclude the diagnosis of dust lung diseases).

Keywords: professional lung diseases, occupational risk, cytokines, growth factors

Актуальность. В настоящее время, несмотря на развитие научно-технического прогресса и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыделением, проблема пылевых заболеваний лёгких, обусловленных воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей, остаётся актуальной не только для Российской Федерации, но и для большинства ведущих экономик мира, что связано со значительными финансовыми потерями, как со стороны пациента, так и работодателя и системы социального страхования [1, 2]. Повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности. При этом наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шихтовщика, земледеля, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газоэлектросварщика [3, 4].

Материал и методы исследования

Были проанализированы заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» за 2011-2015 годы, а также по заболеваемости профессиональной бронхиальной астмой также и за 2016, и 2017 годы. Риск развития заболевания оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio, OR) по формуле:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

где a и b – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди больных; c и d – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди здоровых.

В случае, когда один из параметров был равен 0, показатель OR вычислялся по формуле: $[(2a+1) \times (2d+1)] / [(2b+1) \times (2c+1)]$.

OR>1 рассматривали как положительную ассоциацию («фактор риска»), OR<1 – как отрицательную ассоциацию («протективный фактор»), OR=1 считали отсутствием ассоциации. Границы 95% доверительного интервала для отношения шансов определяли по формулам: верхняя граница: $\exp [\ln(OR) + 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]$; нижняя граница: $\exp [\ln(OR) - 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]$.

Степень профессионального риска оценивалась посредством расчета относительного риска – RR (relative risk), его этиологической доли (EF). Величина RR показывает, во сколько раз больше имеется риск развития заболевания в случае наличия у человека данного профессионального фактора риска, чем при его отсутствии. $RR = I_e/I_i$, где I_e – заболеваемость среди лиц, подвергавшихся воздействию профессиональных факторов риска, I_i – заболеваемость среди лиц, не подвергавшихся воздействию факторов риска [5, 6]. Этиологическая доля относительного риска в развитии заболевания определялась по формуле $EF = (RR-1)/RR \times 100$, где EF – этиологическая доля (фракция), RR – относительный риск. Этот показатель определяет долю заболеваемости в популяции, обусловленную воздействием фактора риска и позволяет оценить степень обусловленности заболевания данным фактором. Степень профессионального риска оценивали как: малую – при значении $1,0 < RR < 1,4$ и $EF < 33\%$; среднюю – при $1,5 < RR < 2,0$ и EF – от 33 до 50%; высокую – при $RR > 2,0$ и $EF > 50\%$ [7, 8]. Для расчета показателей использовались специализированные компьютерные программы.

На клиническом этапе работы проведено обследование 161 человека основных групп: 1-я группа – 35 человек, имевшие длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, у которых не было обнаружено клинических и рентгенологических признаков поражения легких (контактные), 2-я группа – 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3-я группа – 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 4-я группа – 31 больной с пневмококоном от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5-ю группу (контрольная группа) вошли 60 человек – доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», а также работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями (здоровые). Нозологическая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования и защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (64-ая

Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года). Всеми обследованными была подписана и датирована унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Все случаи профессиональных заболеваний обсуждались на врачебно-экспертной комиссии отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Диагноз заболевания (форма патологии, клинические особенности) ставился в соответствии с Перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным Приказом № 417н МЗ и СР РФ от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике пневмококономозов» [под редакцией Н.Ф. Измерова, А.Ю. Бушманова, И.В. Бухтиярова, 2014], критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» [под редакцией Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина, 2015], современной классификацией на основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, клинико-функционального, иммунологического и рентгенологического обследования. Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F., 1965]. Гемолитическая активность комплемента и уровень миелопероксидазы определялись при помощи стандартных реакций. Определение уровней общего IgE, фибронектина, цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий определялась при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Результаты и обсуждение

При проведении анализа заболеваемости профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» за 2011-2015 годы установлено, что профессиональные заболевания легких занимают одно из лидирующих мест в структуре профессиональной заболеваемости в Самарской области – 19,57% (74 случая из 378 установленных диагнозов) в 2011 году, 19,49% (69 случаев из 354 установленных диагнозов) в 2012 году, 16,80% (61 случай из 363 установленных диагнозов) в 2013 году, 19,46% (88 случаев из 452 уста-

Нозологическая характеристика обследованных

Группа	Диагноз	n	Возраст						
			X	-0,95	0,95	Min	Max	S	S
1 группа	Контактные	35	47,48	45,24	49,72	43	51	2,62	0,49
2 группа	Хронический пылевой бронхит	39	49,51	48,63	52,39	45	56	2,71	0,43
3 группа	Силикоз	56	52,43	50,54	54,32	47	60	3,33	0,45
4 группа	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	53,1	51,97	55,23	49	60	3,08	0,55
5 группа	Контрольная группа	60	49,62	48,82	51,41	44	55	3,08	0,4

Табл. 2

Выявляемость профессиональных заболеваний органов дыхания по данным отделения профпатологии

Год наблюдения	Количество первичных случаев (всего)	В том числе профессиональные заболевания органов дыхания
2011	378	74 (19,57%)
2012	354	69 (19,49%)
2013	363	61 (16,80%)
2014	452	88 (19,46%)
2015	364	53 (15,31%)

Табл. 3

Отношение шансов (OR) и относительный риск развития (RR) развития заболеваний органов дыхания при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей

Показатели	ПФА, высоко фиброгенные (n=130)	ПФА, умеренно фиброгенные (n=90)	Пфа, Высоко дисперсные сварочные аэрозоли (n=84)	Пфа, общая группа (n=304)
Отношение шансов (OR)	2,933	1,902	2,72	2,538
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,289	0,321	0,319	0,257
Нижняя граница 95% ДИ (CI) OR	1,664	1,014	1,457	1,534
Верхняя граница 95% ДИ (CI) OR	5,17	3,567	5,079	4,198
Относительный риск (RR)	2,115	1,611	2,024	1,941
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,209	0,238	0,225	0,196
Нижняя граница 95% ДИ (CI) RR	1,403	1,01	1,301	1,321
Верхняя граница 95% ДИ (CI) RR	3,188	2,569	3,148	2,851
Этиологическая фракция относительного риска (EF)	0,5272	0,3793	0,5059	0,4848

новленных диагнозов) в 2014 году, 15,31% (53 случая из 364 установленных диагнозов) в 2015 году.

Диагноз профессиональных заболеваний легких в условиях отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» устанавливался на основании современных критериев диагностики данных заболеваний с учетом требований Приказа №417 н МЗ и СР РФ 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», данных комплексного клинического, функци-

онального, рентгенологического, фибробронхоскопического и лабораторного обследования.

При этом следует обратить внимание, что не всем работникам промышленных и сельско-хозяйственных предприятий, поступивших в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией был установлен профессиональный диагноз. Процент положительного решения экспертных во-

Средние значения иммунологических показателей при пылевых заболеваниях легких и в контрольной группе (дескриптивная статистика)

Показатели	Контактные (n=35)	Хронический пылевой бронхит (n=39)	Силикоз (n=56)	Пневмокоиоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (n=31)	Группа контроля (n=60)
	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S
IgA, г/л	2,19±0,14	2,54±0,21	1,72±0,19	1,58±0,34	1,83±0,12
IgM, г/л	1,49±0,11	1,58±0,09	1,22±0,27	1,16±0,18	1,32±0,15
IgG, г/л	15,17±1,16	16,56±1,78	18,08±1,28	20,74±1,98	14,78±1,17
IgE, МЕ/мл	108,98±13,99	182,82±21,41	154,22±12,45	258,16±11,62	71,11±15,72
Миелопероксидаза, %	54,09±2,17	67,23±2,56	68,36±3,76	58,69±2,15	47,81±2,96
Фибронектин, нг/мл	319,66±18,45	386,48±28,79	676,31±46,66	738,92±32,23	285,42±24,82
СН50 е.а.	48,86±1,29	46,82±2,87	35,24±1,98	32,11±2,35	50,08±2,11
IL-1α, пг/мл	7,45±1,42	11,14±2,33	14,46±1,56	18,62±1,88	000±000
IL-1β, пг/мл	35,44±1,27	12,27±1,72	9,72±1,42	6,29±1,06	28,98±1,96
IL-4, пг/мл	46,19±2,99	51,18±2,29	39,83±2,89	109,19±2,12	30,41±1,51
IL-8 пг/мл	21,66±1,18	61,68±4,21	62,84±3,84	82,26±6,44	15,62±1,12
IFNγ, пг/мл	272,14±12,86	180,02±5,67	147,22±6,89	427,78±16,42	192,75±11,09
TNFα, пг/мл	27,14±2,28	32,88±2,99	89,87±5,28	134,58±7,78	42,18±3,23
FGF2, пг/мл	2,18±0,14	12,48±1,24	18,14±2,17	3,98±0,36	1,42±0,14
VEGF, пг/мл	264,12±18,14	338,56±24,17	632,76±31,12	798,74±28,76	144,12±14,22

просов и установления профессионального бронхолегочного заболевания составил 51,39% в 2011 году, 54,33% в 2012 году, 49,69% в 2013 году, 52,38% в 2014 году и 38,69% в 2015 году.

Остальные случаи – диагноз заболевания бронхолегочной системы не подтвержден, или заболевание бронхолегочной системы после проведения обследования и врачебно-экспертной комиссии признано не связанным с профессией. Анализ медицинской документации и анкетный опрос лиц с первично установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких показал, что среди этих больных число лиц направленных в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией после проведения периодического медицинского осмотра (подозрение на профессиональное заболевание выявлено в ходе проведения периодического медицинского осмотра) недостаточно высок: 58,11% в 2011 году, 71,01% в 2012 году, 55,74% в 2013 году, 56,82% в 2014 году, 58,49% в 2015 году. Остальные случаи профессиональных заболеваний легких не были первично выявлены в ходе проведения периодических медицинских осмотров и были диагностированы при самостоятельном целенаправленном обращении пациентов в лечебные учреждения города Самары и Самарской области, что свидетельствует о недостаточно высоком качестве проводимых периодических медицинских осмотров работающих.

Проведено обследование 304 человека (мужчины) со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше предельно допу-

стимых концентраций (ПДК)), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр в областном центре профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Все обследованные имели условия труда класс 3 «вредный» – степень вредности с 1 по 3 (3.1-3.3) по пылевому фактору. Группу сравнения составили 120 человек, работники тех же предприятий, а также доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», не имевшие в процессе работы контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями.

Согласно данным, полученным при проведении углубленных периодических медицинских осмотров, профессиональные заболевания органов дыхания выявлены среди 42,31% обследованных, работающих в контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что в 2,12 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,115, EF=52,72%, 95% CI=1,403-3,188; отношение шансов OR=2,933, 95% CI=1,664-5,170). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 32,22% обследованных, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями умеренно фиброгенного действия, что в 1,61 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=1,611, EF=37,93%, 95% CI=1,010-2,569; отношение шансов OR=1,902, 95% CI=1,014-3,567). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 40,47% обследованных, работающих в контакте с высокодисперсными сварочными промышленными аэрозолями, что в 2,02 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,024, EF=50,69%, 95% CI=1,301-3,148; отношение шансов OR=2,720, 95% CI=1,457-5,079). Оценка

профессиональных рисков развития играет важную роль в ранней диагностике, прогнозировании развития и выработке стратегий профилактики пылевых заболеваний легких, так как относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием, что определяет его как меру влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии заболевания.

На клиническом этапе работы установлено, что содержание IgA (г/л) в сыворотке крови увеличено в группе контактных и при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$). Снижение же уровня IgA в сыворотке крови при пневмокониозе от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,05$) может быть объяснено как угнетением системы фагоцитоза, так и увеличением при данной форме заболевания количества антигенов, с которыми IgA специфически связывается. Уровень IgM (г/л) увеличен в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно) и снижен при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,05$). Наблюдается увеличение уровня IgG (г/л) с различной достоверностью во основных группах обследуемых, кроме группы контактных.

Обращает на себя увеличение уровня Ig E (МЕ/мл) в основных группах обследуемых. Так, наиболее значимые изменения, до величин, характерных для аллергической сенсибилизации, выявлены при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных ($p < 0,001$), что, по нашему мнению, может быть обусловлено как воздействием аэрозолей металлов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей, так и большей распространенностью на производствах промышленных аэрозолей сложного состава, обладающих раздражающим и сенсибилизирующим действием. При формировании асептического гранулематозного типа воспаления при пылевых заболеваниях легких происходит перекрестное связывание поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоаффинных IgE-рецепторах 1-го типа, что вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в респираторном тракте с помощью IgE-зависимого механизма. Синтез IL-1 α (пг/мл) увеличен как в группе контактных больных хроническим пылевым бронхитом, так и при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы). Так как IL-1 α является внутрисекреторным, то его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови можно расценивать как маркер повреждения клеток (в первую очередь, эпителия слизистой бронхов). Также в нашем исследовании установлено достоверное увеличение концентрации IL-1 β в группе контактных ($p < 0,05$) и ее снижение при хроническом пылевом бронхите, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозо-

лей ($p < 0,001$), силикозе ($p < 0,01$). Снижение активности IL-1 β является критерием низкой активности (персистенции) воспалительного процесса в легких при данных заболеваниях. Наблюдается достоверное увеличение концентрации IL-8 (пг/мл), выполняющего роль индуктора острых воспалительных реакций и стимулирующего адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов в сыворотке крови при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$).

Увеличение сывороточной концентрации IFN γ в группе контактных и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) определяется, по нашему мнению, степенью полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также переходом от реакций врожденного иммунитета к реакциям адаптивного иммунного ответа и преобладанию клеточно-опосредованного ответа. Кроме того, обладая мощным противовоспалительным действием, IFN γ способствует выработке организмом эффективных средств обратной регуляции его активности (прежде всего, в виде образования противовоспалительных цитокинов, например IL-4), что также показано в нашем исследовании. В группах пациентов с хроническим пылевым бронхитом и силикозом уровень сывороточной концентрации IFN γ достоверно снижен ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, может говорить о низкой эффективности клеточных факторов иммунитета, способствующей хронизации воспалительного процесса в легочной паренхиме.

Снижение сывороточной концентрации TNF α (пг/мл), определяемое в группе контактных ($p < 0,01$) и при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$), учитывая тот факт, что TNF α продуцируется моноцитами, макрофагами, может быть объяснено недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма. Высокие же величины TNF α при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) свидетельствуют о высокой степени воспалительной реакции и позволяют с позиций цитотоксического эффекта TNF α рассматривать патологический процесс в данных группах как деструктивный.

При анализе уровня FGF2 (фактора роста фибробластов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в группе контактных ($p < 0,05$), при хроническом пылевом бронхите, силикозе ($p < 0,001$) и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,01$). По нашему мнению, увеличение уровня FGF2 при пылевых заболеваниях легких связано с тем, что пылевая частица, поглощенная макрофагами, разрушает их лизосомы, высвобождается, а затем вновь поглощается другими макрофагами, которые продуцируют факторы, способствующие пролиферации фибробластов и формированию коллагена, являющегося морфологической основой пневмофиброза. При оценке уровня VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл)

установлено его достоверное повышение в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,01$) и силикозе ($p < 0,001$). В группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень VEGF увеличен наиболее значимо (до $798,74 \pm 28,7$ пг/мл) и имеет достоверные отличия как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и с группой больных силикозом ($p < 0,05$). По нашему мнению, повышение VEGF в основных группах обследуемых является проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии при пылевых заболеваниях легких. Кроме того, учитывая канцерогенные свойства ряда компонентов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей и способность VEGF стимулировать рост сосудов при развитии злокачественных новообразований, его увеличение при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, следует рассматривать как неблагоприятный факт, требующий дальнейшего наблюдения.

Нами было проведено математическое моделирование и разработана математическая модель определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, позволяющая соотнести новый случай к группе контактных (или вариантам течения пылевых заболеваний легких) или исключить диагноз пылевых заболеваний легких.

При разработке математической (прогностической) модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания, для отбора которых нами был использован дискриминантный анализ. Для каждого признака заболевания определялся критерий Фишера (F-критерий), и на основании полученного цифрового значения оценивался количественный вклад каждого признака заболевания. По критерию Фишера были включены 15 признаков. Самым весомым признаком стало значение показателя фактора некроза опухоли- α (критерий Фишера 78,776). Затем в порядке убывания роли влияния шли следующие информационные признаки: повышение FGF2, снижение интерферона- γ , повышение уровня интерлейкина-8, повышение уровня интерлейкина-4, повышение VEGF, повышение общего IgE, повышение уровня фибронектина, стаж работы во вредных условиях труда, снижение объема форсированного выдоха в течении первой секунды, снижение модифицированного индекса Тиффно, снижение скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких, повышение вязкостного дыхательного сопротивления, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии.

Данная математическая модель явилась основой для разработки «Программы ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких», позволяющей оптимизировать диагностический поиск и раннюю диагностику при пылевых заболева-

ниях легких, которые рекомендуется использовать в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений: в работе пульмонологов, терапевтов, профпатологов [9, 10].

Заключение

Таким образом, определение особенностей степени профессионального риска, показателей иммунного гомеостаза в группе контактных и при различных нозологических формах пылевых заболеваний легких (хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) позволяют нам установить особенности возникновения, течения и прогрессирования пылевых заболеваний легких, что позволит не только повысить качество ранней диагностики, но оптимизировать стратегии первичной и вторичной профилактики при данной патологии, прогнозировать течение заболевания, снизить число инвалидизирующих форм профессиональных заболеваний легких.

Литература

1. Профессиональные заболевания органов дыхания. Нац. рук. / под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. – М.: «Гэотар-медиа», 2015. – 792 с.
2. Мартинсоне Ж.С. Предварительное исследование наночастиц в различных процессах шлифовки в Латвии / Ж.С. Мартинсоне, Д.В. Калюжная, П.Ю. Мартиньоне, П.А. Ванадзиньш // *Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте»*. – Минск, республика Беларусь. – 2017. – С. 203-208.
3. Величковский Б.Т. Оценка цитотоксичности пыли при изготовлении высокоглиноземных муллитовых огнеупорных глин / Б.Т. Величковский, Б.Б. Фишман // *Гигиена и санитария*. – 1999. – № 5. – С.53-57.
4. Профессиональные болезни. Руководство для врачей. / Под редакцией академика РАН Н.А. Мухина, профессора С.А. Бабанова. – М. – «Гэотар-медиа». – 2018. – 576 с.
5. Власов В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М., 2001. – 392 с.
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998. – С. 211-267.
7. Методика расчета индивидуального профессионального риска в зависимости от условий труда и состояния здоровья работников / Н.Ф. Измеров, Л.В. Прокопенко, Н.П. Симонова [и др.] // *Актуальные проблемы медицины труда: сб. тр. / под ред. Н.Ф. Измерова*. – М.: Ресинфор, 2010. – С. 132-162.
8. Косарев В.В. Эпидемиологические исследования в медицине труда / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2006. – № 8. – С.1-4.
9. Бабанов С.А. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2016. – № 3. – С.23-34.
10. Бабанов С.А. Иммуный профиль и значение его оценки в прогнозировании течения пылевых заболеваний легких / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ // *Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте»*. – Минск, республика Беларусь. – 2017. – С.61-65.