

- Enzymol.— 1981.— Vol. 80.— P. 711—722.
10. *Crystal R. G., Bitterman P. B., Reunard S. T.* Interstitial lung diseases of unknown cause. Diseases characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract // *N. Engl. J. Med.*— 1984.— N 10.— P. 154—156.
  11. *Glavindi J.* Antioxidant in clinical tissue // *Acta Chem. Scand.*— 1963.— Vol. 17.— P. 1635—1640.
  12. *Hartung M.* Aetiologie, Pathogenese und Klinik der Hart metallfibrose der Lunge // *Pneumologie.*— 1990.— Bd 44.— S. 49—54.
  13. *Haskova V., Kaslik J., Matl J., Metejckowa M.* Novy způsob stanovleni circulycich imunokomplexu i lidskych serceh // *Cas. Lek. Ces.*— 1977.— Vol. 116.— P. 436—437.
  14. *Jondal M., Holm J., Wiszell K.* Surface markers of human T- and B-lymphocytes. I: A large population of lymphocytes forming non immune rosetts with sheer red blood cells // *J. Exp. Med.*— 1972.— Vol. 136.— P. 207—226.
  15. *Knape H.* Pulmonaleallergische Berufserkrankungen // *Atemwegs — Lungenk* — 1988.— Bd 14, N 9.— S. 427—437.
  16. *Mancini G., Carbonara A., Heremans J.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunidiffusion // *Immunochemistry.*— 1965 — Vol. 2.— P. 235—254.
  17. *Reinhers S. F.* Separation of functional subsets of human T-cells by a monoclonal antibodies // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol. 176, N 8.— P. 4061—4065.
  18. *Visser L., Blout E. K.* The Use of P—Nitrophenyl—Alanitat as a Substrate for Elastase.— New York: Acad. Press, 1972.— P. 919—923.

Поступила 09.04.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-031.14-057

*Г. П. Орлова, В. В. Поляков, Т. П. Сесь, А. В. Журавлев, Т. В. Котенко,  
А. А. Бажанов, Е. В. Цюра*

## РИСК РАЗВИТИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

### THE RISK OF THE DIFFUSE LUNG DISEASES DEVELOPMENT AMONG WORKERS OF INDUSTRIAL ENTERPRISES

*G. P. Orlova, V. V. Poljakov, T. P. Ses, A. V. Djuravlev, T. V. Cotenko, A. A. Bajanov, E. V. Tsura*

#### Summary

There were discovered 7 cases of diffuse lung diseases (DLD) (5 — pneumoconiosis, 2 — fibrosing alveolitis) among 60 workers (welding and metal-polishing workers) with chronic non-specific lung diseases (CNLD). Five cases of pneumoconiosis were also found among 16 welding workers who worked indoors. Other 11 welding workers and 9 of 15 patients with chronic bronchitis without roentgenographic signs of DLD had similar changes in bronchoalveolar lavage fluid in comparison with patients having DLD changes. It was recommended to consider the large number of lymphocytes in lavage fluid as an evidence of the risk of the DLD development. The large number of neutrophils, eosinophils, T-4<sup>+</sup> cells, the fagocytic activity of alveolar macrophages, and the activity of natural killers in lavage fluid could testify about the onset of DLD.

#### Резюме

Было обнаружено 7 случаев диффузных легочных заболеваний (ДЛЗ) (5 — пневмокониоз, 2 — фиброзирующий альвеолит) среди 60 рабочих (сварщики и шлифовщики металла) с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). Пять случаев пневмокониоза были также найдены среди 16 рабочих-сварщиков, работающих в помещении. Другие 11 рабочих-сварщиков и 9 из 15 пациентов с хроническим бронхитом без рентгенографических признаков ДЛЗ имели подобные изменения в бронхоальвеолярной лаважной жидкости по сравнению с пациентами, имеющими ДЛЗ изменения. Было рекомендовано к рассмотрению большое количество лимфоцитов в лаважной жидкости как доказательство риска развития ДЛЗ. Большое количество нейтрофилов, эозинофилов, Т-4 клеток, фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и активности естественных подавителей в лаважной жидкости могли свидетельствовать относительно начала ДЛЗ.

Интенсификация производства, увеличение числа вредных производственных факторов и ненадежность методов защиты на рабочих местах приводят к росту профессионально обусловленной легочной патологии [1, 9]. В настоящее время профпатологи начинают наблюдать больных лишь на поздних стадиях патологического процесса,

когда имеются выраженные изменения на рентгенограммах и необратимые — в легочной ткани, что ухудшает прогноз заболевания. В связи с этим в профессиональной пульмонологии приобретает особое значение своевременная диагностика и обнаружение риска развития неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) и, в частности,

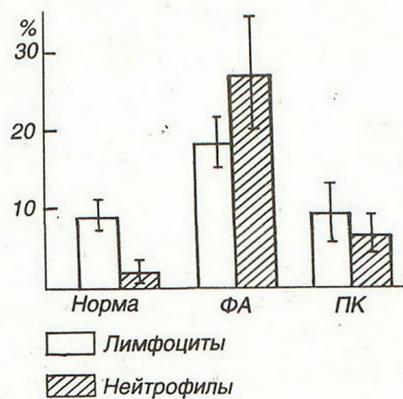


Рис. 1. Клеточный состав ЖБАЛ у больных ДПЛ.

диссеминированных процессов в легких (ДПЛ) у рабочих промышленных предприятий.

При скрининговом обследовании 1028 рабочих было выявлено 318 больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). 60 из них, контактирующих со сварочным аэрозолем и с пылью от мелкой обработки металлических изделий абразивными порошками и жидким стеклом, обследованы стационарно в отделении промышленной пульмонологии ГНЦП. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, определение функции внешнего дыхания на установке фирмы «Эрих Егер» с измерением легочных объемов, диффузионной способности легких, показателей бронхиальной проходимости и механики дыхания. Фибробронхоскопия с субсегментарным бронхоальвеолярным лаважом проводилась фибробронхоскопом В—3R фирмы «Олимпус». В субсегментарный бронх инстиллировалось 100 мл подогретого до 37 °С изотонического раствора хлорида натрия двумя порциями по 50 мл каждая. Исследовалась вторая порция жидкости бронхоальвеолярного лаваж (ЖБАЛ), которая более точно отражает клеточный состав альвеолярного смыва [10]. Проводился цитологический анализ ЖБАЛ. Для изучения иммунного статуса в крови и ЖБАЛ определялись хелперные (Т4<sup>+</sup>) и супрессорные (Т8<sup>+</sup>) субпопуляции Т-лимфоцитов [8], пролиферативная активность лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) [3], активность естественных киллеров (ЕК) [4]. В периферической крови исследовалась фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, а в ЖБАЛ — фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов [5, 6]. В крови и ЖБАЛ перекисное окисление липидов изучалось по уровню диеновых конъюгатов (ДК) [2], определялась антиоксидантная активность (АОА) [7].

Комплексное обследование выявило заболевания органов дыхания у 51 больного, из них у 15 больных — хронический необструктивный бронхит (ХНБ) и у 7 человек — диссеминированные процессы в легких: 1 случай пневмокониоза

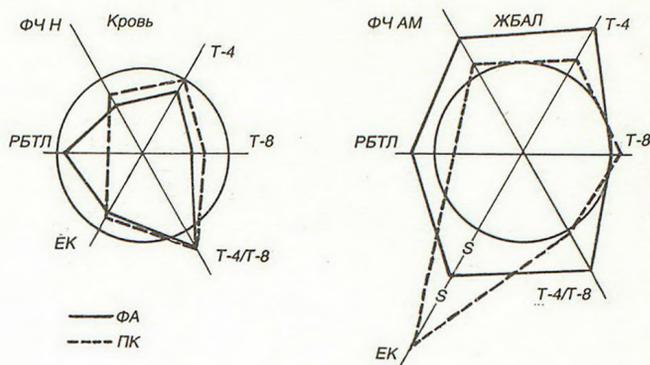


Рис. 2. Клеточный иммунитет у больных ДПЛ.

электросварщика, подтвержденный в НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний, 4 случая подозрения на пневмокониоз (ПК), так как у этих больных распространенность изменений на рентгенограммах была недостаточна для установления диагноза ПК. В дальнейшем эти больные были объединены в условную группу ПК. У 2 больных были выявлены начальные признаки фиброзирующего альвеолита (ФА).

Основными клиническими проявлениями ДПЛ были сухой кашель, наблюдаемый у всех больных, и одышка, которая отмечалась только у больных ФА. На рентгенограммах у всех больных выявилось усиление легочного рисунка, а в 5 случаях — с сетчатой деформацией его (4 больных ПК и 1 больной ФА). При ПК выявлялись мелкие очаговые тени различной степени распространенности, локализирующиеся в проекции средней и нижних долей или отдельных сегментов легких.

При ПК легочные объемы и показатели бронхиальной проходимости были неизменены. В 3 случаях отмечалось повышение растяжимости легких и тенденция к снижению индекса ретракции. У больных ФА наблюдалось снижение жизненной емкости легких ( $78,4 \pm 6,65\%$  от должн.), повышение индекса ретракции ( $0,59 \pm 0,22$ ), снижение диффузионной способности легких в устойчивом состоянии (67%) и при задержке дыхания (78%), умеренная гипоксемия в покое.

При фибробронхоскопии выявлялись катаральные или субатрофические изменения слизистой оболочки бронхов у больных ДПЛ (3 чел.).

В жидкости бронхоальвеолярного лаваж при ФА отмечался значительный лимфоцитоз ( $17,5 \pm 2,7\%$ ) и нейтрофилез более 10% ( $25,5 \pm 8,13$ ). Менее высокий нейтрофилез ( $5,4 \pm 2,2\%$ ) при нормальном числе лимфоцитов наблюдался у больных ПК (рис. 1). В альвеолярных макрофагах у больных ПК выявлялось множество включений черного и коричневого цвета, что свидетельствует о проникновении пылевых частиц в респираторные отделы легких.

Иммунный статус характеризовался ослаблением клеточного иммунитета в крови как при ФА, так и при ПК, проявляющимся в снижении числа Т8<sup>+</sup>-клеток и, соответственно, повышении со-

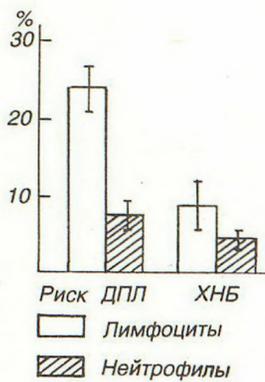


Рис. 3. Клеточный состав ЖБАЛ у больных ХНБ.

отношения  $T4^+/T8^+$ -клеток и снижении фагоцитарного числа нейтрофилов (ФЧН). Проллиферативная активность лимфоцитов при ФА оставалась в пределах нормы, а при ПК снижалась (рис. 2).

В ЖБАЛ наоборот иммунная активность была повышена. Так, у больных ФА, в отличие от больных ПК, соотношение  $T4^+/T8^+$ -клеток было повышено за счет увеличения числа Т-хелперов, повышалась пролиферативная активность лимфоцитов. При ПК субпопуляционный состав Т-лимфоцитов оставался в пределах нормы и снижался индекс пролиферативной активности лимфоцитов. Активность ЕК и фагоцитарное число альвеолярных макрофагов (ФЧАМ) были повышены у всех больных ДПЛ (см. рис. 2).

Интересно отметить, что комплексное обследование 15 больных ХНБ выявило у 9 из них изменения в ЖБАЛ, не характерные для ХНБ и аналогичные тем, что выявлялись у больных ДПЛ.

Нормальная рентгенологическая картина и функция внешнего дыхания при наличии только изменений цитологических и иммунологических показателей ЖБАЛ не позволяли поставить диагноз ПК или ФА, в связи с чем эти больные были отнесены в группу риска развития профессиональных заболеваний легких, в том числе и ДПЛ.

У всех больных группы риска отмечался лимфоцитоз ЖБАЛ ( $23,6 \pm 2,4$  %), в то время как у остальных больных ХНБ число лимфоцитов в ЖБАЛ было в пределах нормы ( $8,3 \pm 3,3$  %) (рис. 3). В ЖБАЛ в группе риска развития ДПЛ отмечалась повышенная активность иммунного ответа — более высокие число  $T4^+$ -клеток ( $33$  % ÷  $25,7$  %), активность ЕК ( $18,0 \pm 6$  %), фа-

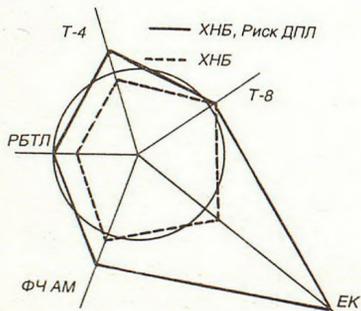


Рис. 4. Иммунологические показатели ЖБАЛ у больных ХНБ.



Рис. 5. Клеточный состав ЖБАЛ у электросварщиков.

гоцитарное число альвеолярных макрофагов ( $69,7 \div 54,5$ ), что характерно для фиброзирующих альвеолитов и для ПК (рис. 4).

Биохимическое исследование крови выявило повышенный уровень показателей перекисного окисления липидов (ДК) и нормальные показатели АОА у всех больных. В ЖБАЛ уровень ДК не повышался, а АОА имела тенденцию к повышению. В группе риска развития ДПЛ уровень ДК в ЖБАЛ был высоким ( $4,0 \pm 1,0$  мкм/л), в то время как у остальных больных ХНБ он не отличался от нормы ( $1,98 \pm 0,74$  мкм/л).

Повышение показателей ПОЛ в плазме крови является ответной реакцией организма на ингаляцию чужеродного агента. Учитывая, что у больных ДПЛ уровень ДК в ЖБАЛ остается в пределах нормы (а АОА достоверно не повышалась), в то время как в группе риска развития легочной патологии уровень ДК в ЖБАЛ повышен, можно предположить истощение местной системы оксидантной защиты от внешних агентов у больных ДПЛ.

Таким образом, среди лиц, работающих во вредных условиях, больных ХНБ, около половины имеют риск развития профпатологии, в том числе ДПЛ. Общепринятые при медицинских осмотрах методы обследования не могут выявить это состояние, что приводит к продолжению контакта с профвредностью. Иммунологическое и цитологическое исследования ЖБАЛ имеют преимущество перед другими методами исследования для выявления группы риска развития профессиональных заболеваний легких. Это подтверждается данными обследования бригады электросварщиков (16 чел.), работающих в замкнутых помещениях. У 5 были выявлены рентгенологические изменения, характерные для ПК (у 4 ПК подтвержден в НИИ гигиены труда и профзаболеваний, у 1 — выявлен впервые). У остальных больных в 8 случаях был диагностирован ХНБ, у 1 больного — хронический обструктивный бронхит и в 2 случаях — хроническая ЛОР-патология. Стаж работы во вредном производстве у больных ПК был в два раза больше, чем у остальных больных (15,2 года и 8,7 года соответственно). В ЖБАЛ

заполнение черными и коричневыми включениями АМ обнаруживалось у всех больных ПК и с частотой 0,7 у остальных больных. Повышение числа нейтрофилов ( $11,3 \pm 2,1\%$ ) и эозинофилов до 4—8% (частота 0,6—5 больных) у больных с нормальной рентгенологической картиной (рис. 5) свидетельствует о притоке иммунокомпетентных клеток в легкие и является прогностически неблагоприятным признаком в плане развития ПК (группа риска). Отсутствие существенного повышения числа нейтрофилов у больных ПК ( $3,3 \pm 0,9\%$ ), возможно, обусловлено стабилизацией фиброзирующего процесса при изменении условий работы, так как после установления диагноза пневмокониоза эти больные не допускались к сварке в замкнутых помещениях. Одним из предположений может быть наличие большей адгезии нейтрофилов к легочной ткани у больных ПК, чем у электросварщиков без рентгенологических признаков ПК.

Иммунный статус при ПК и у остальных больных достоверно не отличался. Стоит отметить, что у всех обследуемых число  $T4^+$ -клеток в ЖБАЛ имело тенденцию к повышению. Пролиферативная активность их была также значительно повышена. Отмечалась повышенная фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов. Аналогичные изменения выявлялись в предыдущем исследовании у больных ДПЛ и в группе риска развития ДПЛ.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что в ответ на контакт с вредными веществами в первую очередь реагируют клеточные механизмы защиты (активация альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, усиление процессов перекисного окисления липидов), которые при длительном экзогенном воздействии могут перейти в патологический процесс. В связи с этим рекомендуется выделить больных ХНЗЛ с лимфоцитозом ЖБАЛ в группу риска развития ДПЛ. Повышение числа нейтрофилов и эозинофилов в ЖБАЛ, повышенные фагоцитарная активность

альвеолярных макрофагов и активность ЕК в ЖБАЛ при повышении числа  $T4^+$ -клеток могут свидетельствовать о начале развития патологии легких — диссеминированных процессов в легких.

Следует отметить необходимость выделения группы риска развития ДПЛ среди работающих во вредных условиях и своевременного проведения профилактических мероприятий (устранение контакта с профвредностью, курс антиоксидантной терапии).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Г. Г. Распространенность профессиональных заболеваний легких среди взрослого населения Чувашской АССР // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 753.
2. Лапкин В. З., Поляков В. М., Архангельская А. В., Туревая С. М. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / Под ред. С. Е. Северина.— М.: Наука, 1981.— С. 75—95.
3. Киселева Е. П., Цветбах А. С., Гольдман И. В. и др. Модификация метода реакции бласттрансформации лимфоцитов с использованием микропанелей // Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 76—79.
4. Рыкова М. П., Стерадзе И. В., Вергилидзе М. С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Там же.— 1991.— № 3.— С. 88—90.
5. Суховская О. А., Телятникова Г. В., Маховенко Л. В. и др. Иммунореактивность при остром бронхите // Тер. арх.— 1988.— № 11.— С. 104—106.
6. Шмелев Е. И., Бумагина Т. К., Митеров Ю. Г. Феномен антигенно-специфической супрессии функциональной активности фагоцитов периферической крови больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 61—64.
7. Glavind J. Antioxidant in clinical tissue // Acta Chem. Scand.— 1963.— Vol. 17, N 13.— P. 1635—1640.
8. Ledbber G. A., Herzenberg L. A. Xenogeneic monoclonal antibodies to mouse lymphoid differentiation antigens // Immunol. Rev.— 1981.— Vol. 47.— P. 63—67.
9. Rebohle E. et al. Vývoji a posuzování profesionálních onemocnění dýchacího ústředí v Německé demokratické republice // Stud. Pneumol. Phtiseol. Cech.— 1990.— Vol. 50, N 1—2.— P. 98—104.
10. Reynolds H. Y. Bronchoalveolar Lavage // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135, N 1.— P. 250—263.

Поступила 13.02.93

© Г. Б. Федосеев, 1993

УДК 616.248-085

Г. Б. Федосеев

## ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Санкт-Петербургский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербургский НИИ пульмонологии

### BRONCHIAL ASTHMA ETHYOLOGY AND PATHOGENESIS PROBLEMS AND NONDRUG THERAPY ABILITIES

G. B. Fedoseev

#### Summary

General view points on bronchial asthma features are presented in the article, Genetic and occupational factors of ethyology and various mechanisms of bronchial asthma pathogenesis in