КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОНИОЗОВ

Е.Л. СМИРНОВА, Е.Л. ПОТЕРЯЕВА

Г. НОВОСИБИРСК

Раннее выявление признаков воздействия на организм работающих неблагоприятных факторов рабочей среды и трудового процесса является **главной задачей** при изучении состояния здоровья работников.

Биомаркеры экспозиции, эффекта и восприимчивости (ВОЗ, 1993) к развитию профессиональной и общей патологии не используются в полном объеме при предварительных и периодических медицинских осмотрах из-за слабости доказательной базы их надежности и отсутствия этико-правовых норм, что требует дальнейшего изучения.

Индивидуальные риски развития профессиональных заболеваний при воздействии производственных факторов и их неблагоприятное течение в послеконтактном периоде – <u>новая технология профилактики в медицине труда</u>

Методическая основа – определение генов-маркеров (генов «предрасположенности»), ассоциированных с профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями

Персонифицированная медицина

Индивидуальный прогноз клинического течения заболевания

Определение индивидуального риска развития заболевания

Снижение заболеваемости
Увеличение трудового долголетия

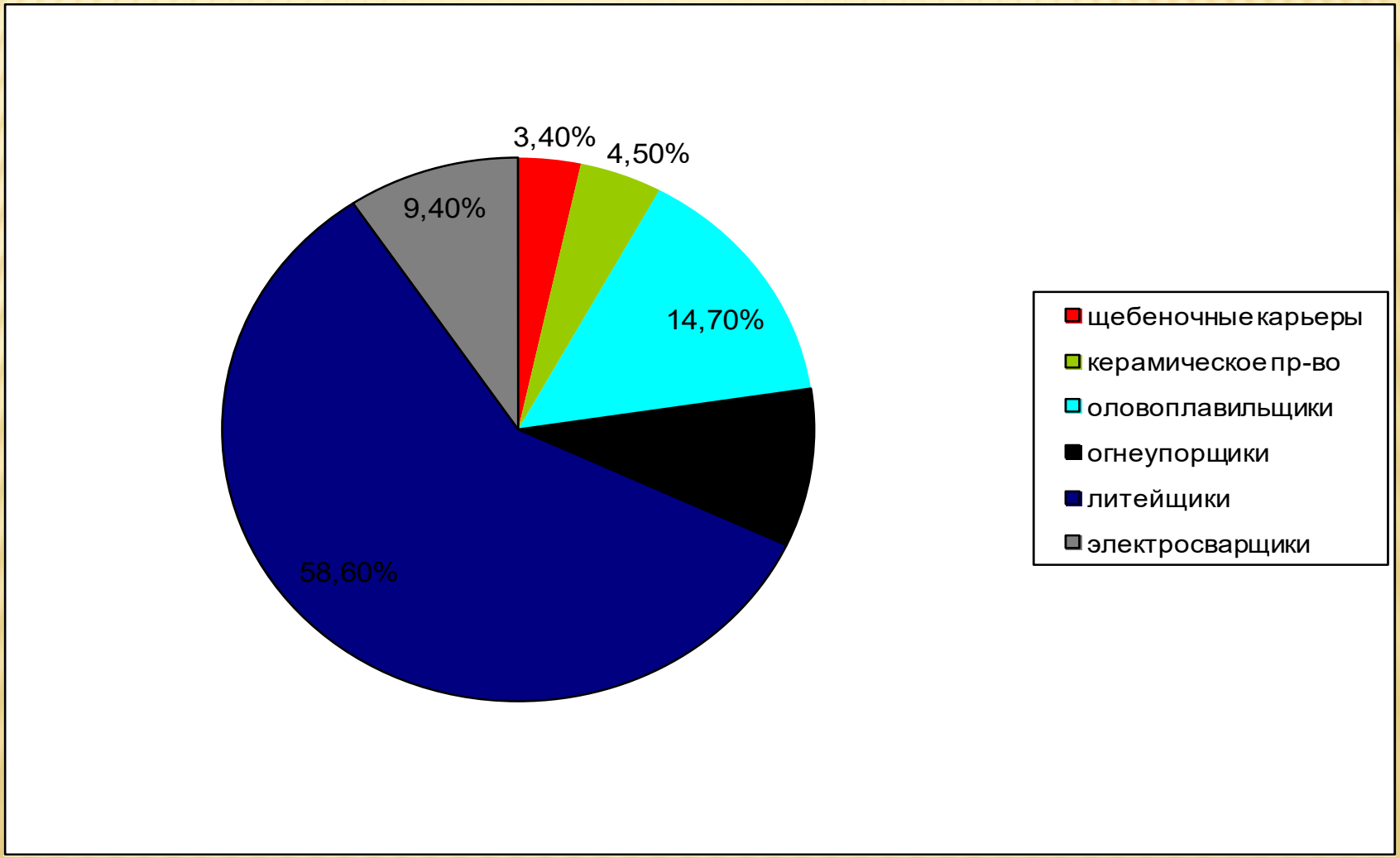
Персонифицированная профилактика

Отличительная особенность методологии определения индивидуальных рисков - профилактическая направленность - **досимптоматическое выявление лиц с высокой наследственной предрасположенностью** к профессиональным и производственно-обусловленным заболеваниям

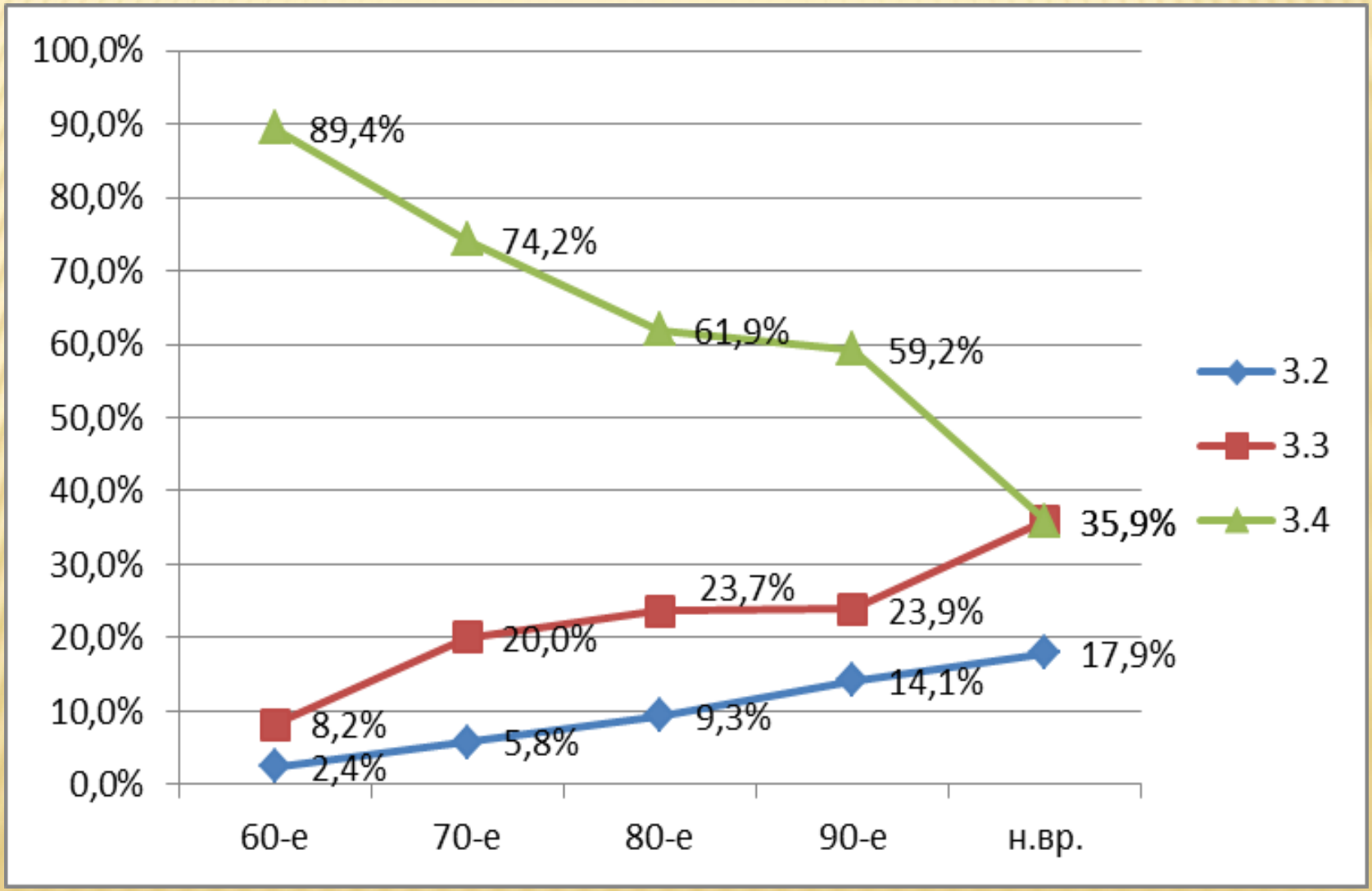
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В НСО:

- Всего в клинике профпатологии Новосибирского НИИ гигиены с 1959 года зарегистрировано 854 человека с профессиональными заболеваниями органов дыхания (из них – с пневмокониозами 496 чел);
- Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: санитарно-гигиенических характеристик условий труда, историй болезни, амбулаторных карт и архива рентгенограмм в динамике у 265 человек с пневмокониозами, установленными в период с 1960 г. , а также данных КТ у 52 человек.

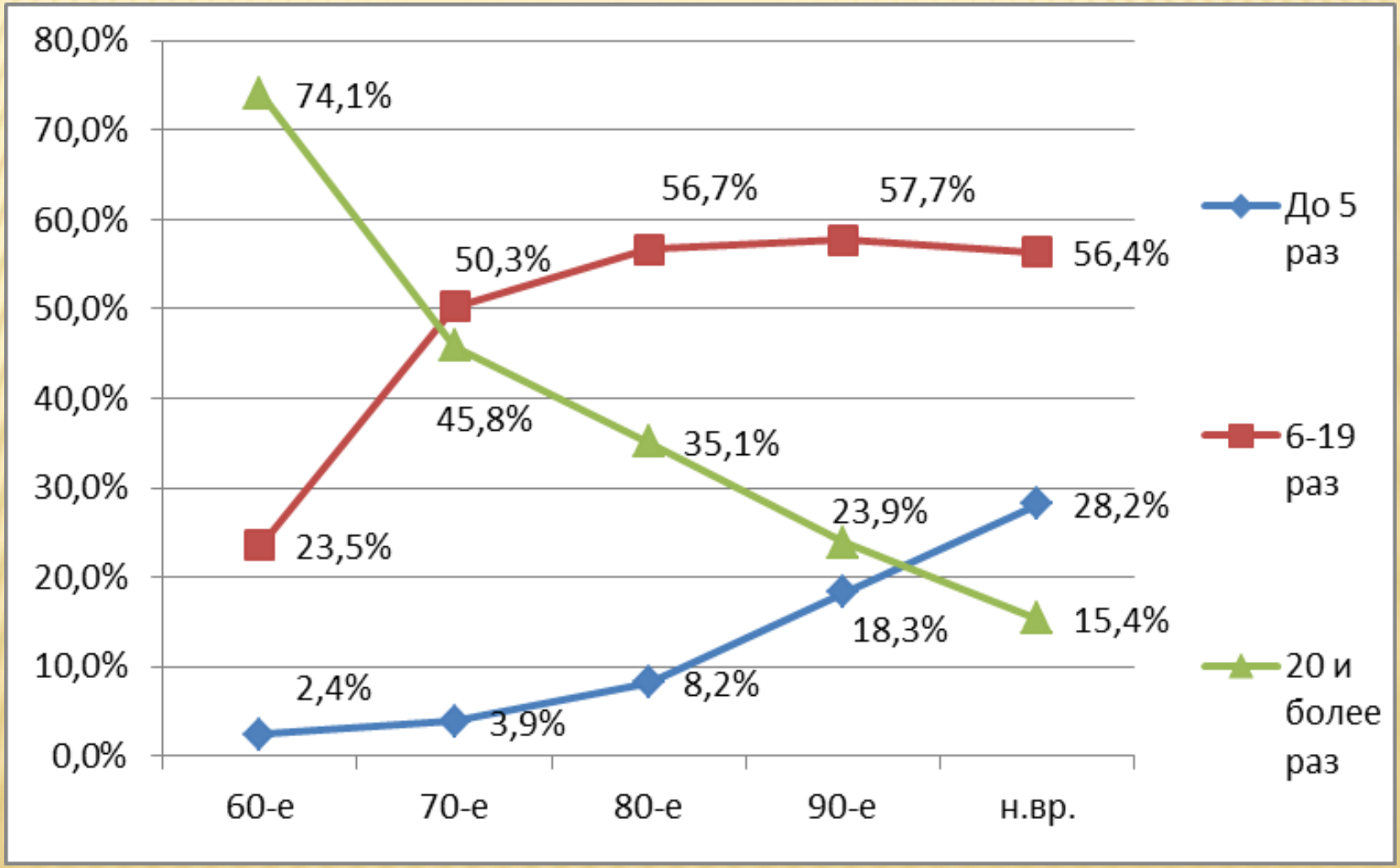
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПНЕВМОКОНИОЗОВ В ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУППАХ НСО:



ДИНАМИКА УСЛОВИЙ ТРУДА ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОКОНИОЗАМИ ЗА 50-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД



ДИНАМИКА УСЛОВИЙ ТРУДА ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОКОНИОЗАМИ ЗА 50-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД



ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ДЕСЯТИЛЕТИЯ

- Изменение пылевых нагрузок и условий труда, усложнение состава аэрозолей привело к видоизменению клинико-рентгенологической картины большинства форм пневмокониозов:
- Четко выявляемые узелковые изменения – у 21,4% пациентов;
- Отсутствие жалоб на одышку и кашель – у 6,3% пациентов;
- Формирование пневмониотических изменений на фоне обструктивных заболеваний органов дыхания.

ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ДЕСЯТИЛЕТИЯ

- Рентгенологическая картина пневмокониозов в современных условиях характеризуется синдромом легочной диссеминации, преимущественно в средних и верхних отделах легких.
- На традиционных рентгенограммах не видны немногочисленные узелковые тени (иногда и при диаметре 3-4 мм), а размер видимых узелковых теней и их распространенность (если нет их обызвествления) воспринимаются значительно меньшими.
- Узелки диаметром до 1,5 мм трудно отличить от теней кровеносных сосудов.
- Вместе с тем, использование современных методов лучевой диагностики (КТВР) позволяет уточнять локализацию узелковых образований по отношению к центру вторичной легочной дольки. Наличие мономорфных чётко очерченных узелков центрилобулярной локализации без сопутствующих патологических процессов в органах дыхания является критерием благоприятного течения пневмокониоза в постконтактном периоде. Факторами неблагоприятного течения пневмокониозов следует считать полиморфный узелковый фиброз, наличие симптома «матового стекла», асимметричный интерстициальный пневмофиброз.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные пневмокониозом I-II ст. – 217 чел., мужчины
Средний возраст – 57,3±2,18 года

(стаж до установления диагноза менее 15 лет)
64 чел.

(стаж до установления диагноза более 15 лет)
153 чел.

- **Ранний послеконтактный период (первичная диагностика заболевания)**
- **Послеконтактный период (1-5 лет)**
- **Послеконтактный период (6-10 лет)**

- Прогрессирование пневмокониоза в послеконтактном периоде – 39 чел.
- Стабильное течение пневмокониоза в послеконтактном периоде – 178 чел.

- Неосложненное течение пневмокониоза в послеконтактном периоде – 130 чел.
- Сочетание пневмокониоза с хроническим бронхитом в послеконтактном периоде– 87 чел.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗА В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ

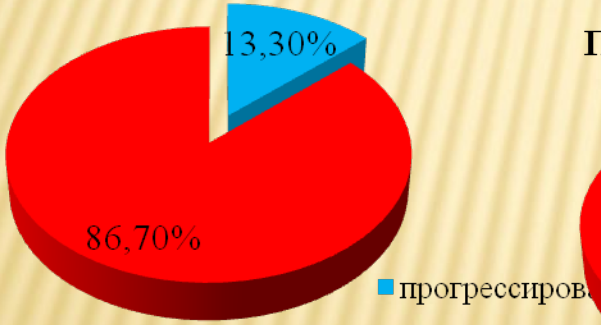
Рано заболевшие (стаж < 15 лет)

Сочетание пневмокониоза с хроническим бронхитом

Поздно заболевшие (стаж > 15 лет)

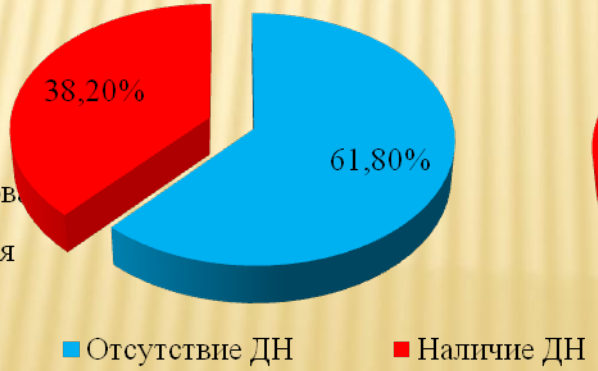
Рано заболевшие (стаж < 15 лет)

Поздно заболевшие (стаж> 15 лет)

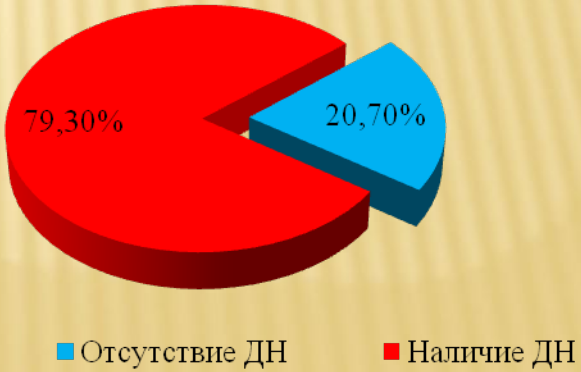


Признаки ДН

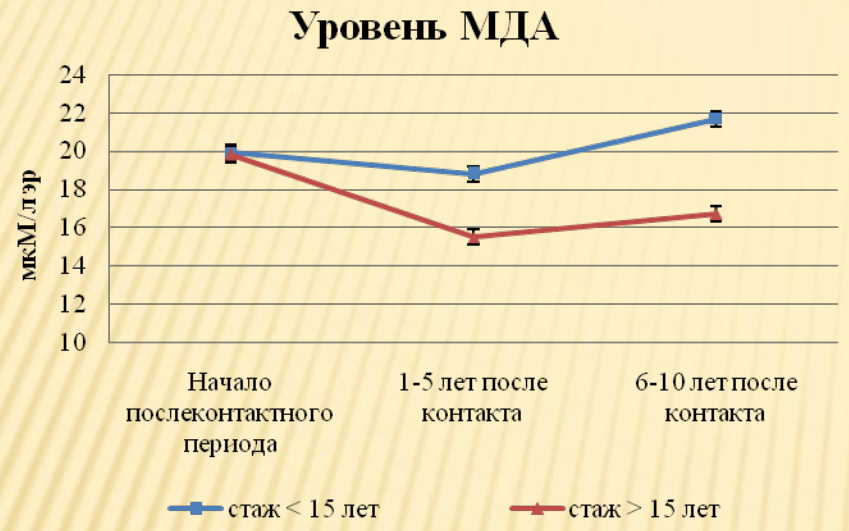
Поздно заболевшие (стаж > 15 лет)

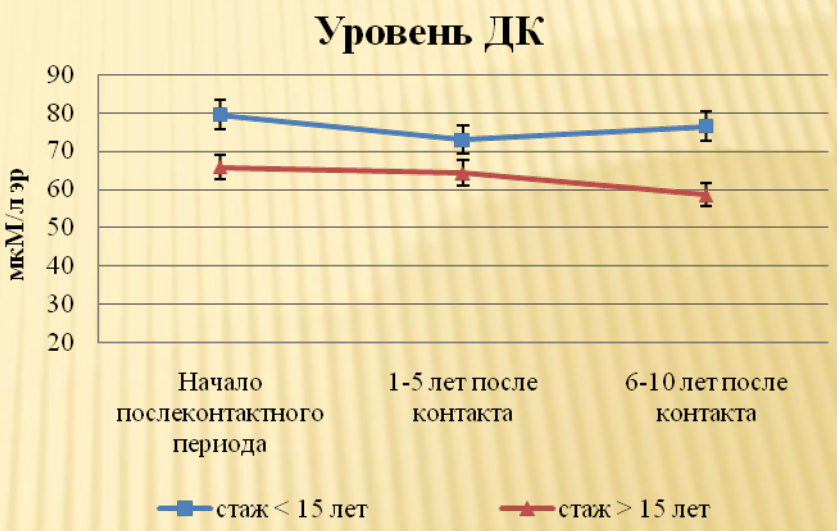


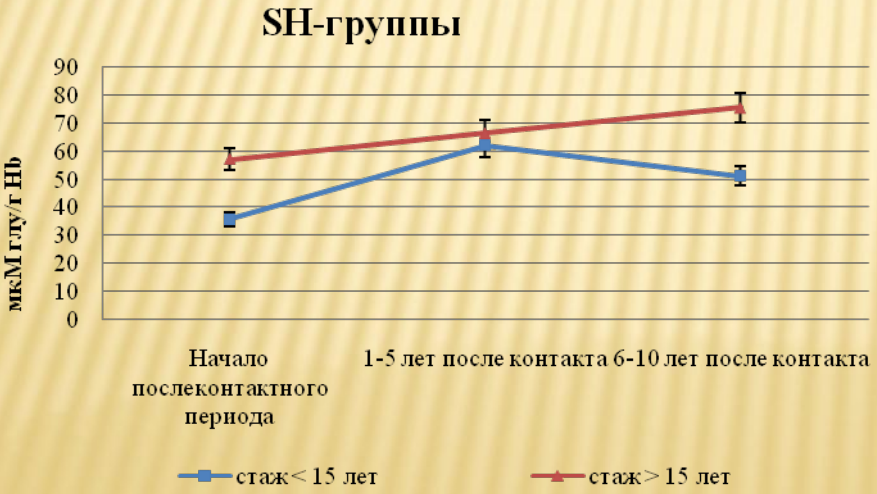
Рано заболевшие (стаж < 15 лет)



СОСТОЯНИЕ ПОЛ И АОС У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОМ В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ

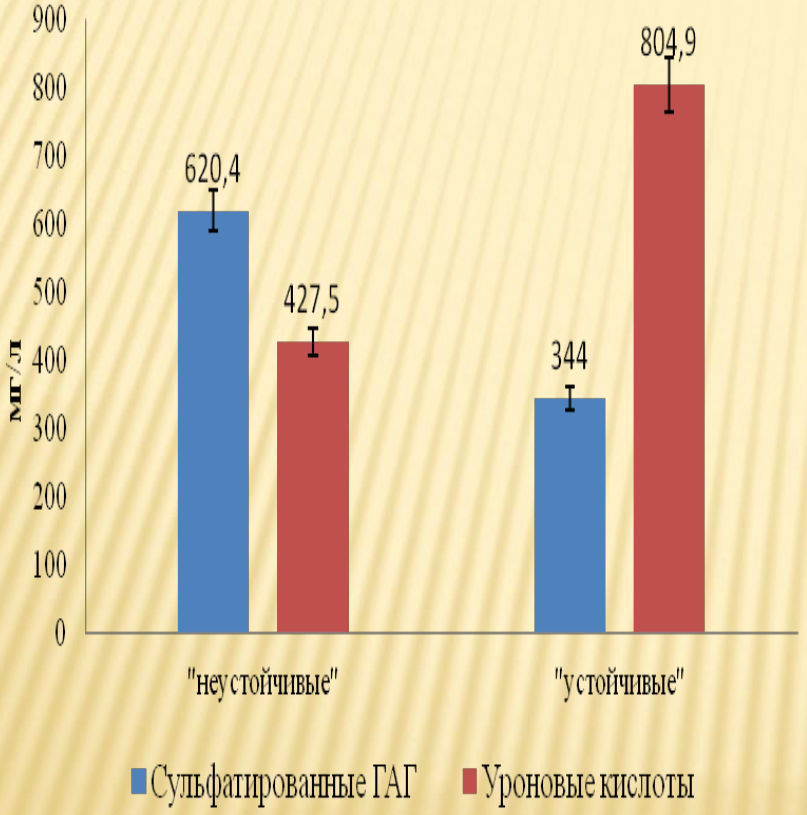




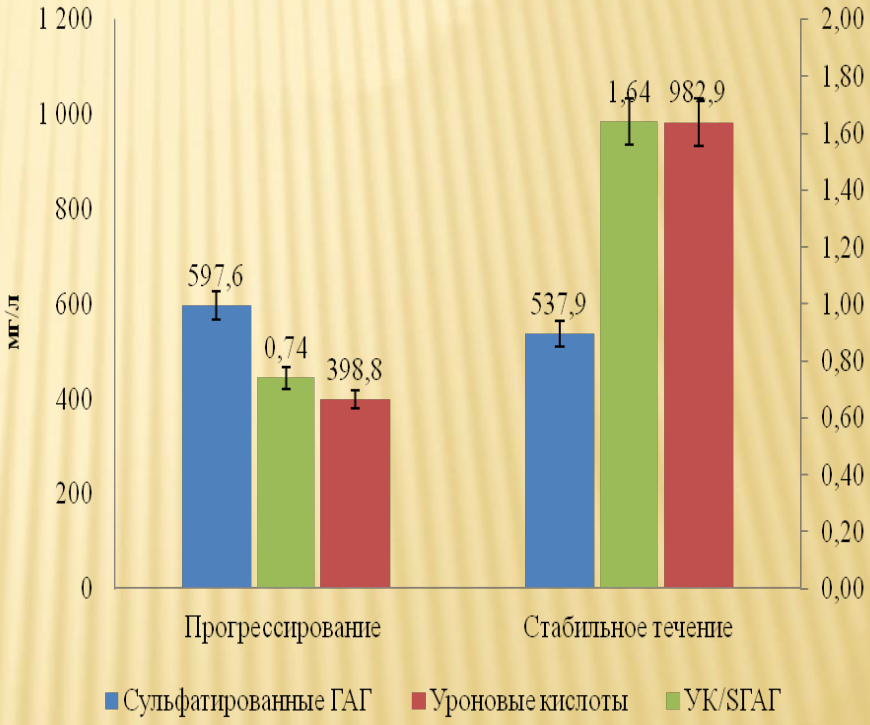


ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОМ В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ

Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных с ранними и поздними сроками развития пневмокониоза



Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных с прогрессированием и стабильным течением пневмокониоза



СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ С РАННИМИ И ПОЗДНИМИ СРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОКОНИОЗА

Показатель	Контроль n=50	Стаж до установления диагноза	
		Менее 15 лет n=39	Более 15 лет n=128
IgA, г/л	**3,47±0,38**	**2,14±0,28***	**2,80±0,27*#**
IgG, г/л	**13,07±0,8**	**11,4±0,78***	**11,71±0,17***
IgM, г/л	**1,59±0,8**	**1,34±0,18***	**1,41±0,15***
ЦИК, у.е.	**51,3±1,8**	**63,6±3,8***	**61,2±2,8*#**

* - различия достоверны в сравнении с контролем, $p<0,05$
# - величины, достоверно отличающиеся между группами, $p<0,05$

Содержание основных классов иммуноглобулинов в группах больных пневмокониозом и больных пневмокониозом в сочетании с хроническим бронхитом

Показатель	Контроль n=50	Больные пневмокониозом n=130	Больные пневмокониозом в сочетании с бронхитом n=87
IgA, г/л	**3,47±0,38**	**2,96±0,18***	**2,12±0,1*#**
IgG, г/л	**13,07±0,8**	**11,7±0,18***	**10,1±0,14*#**
IgM, г/л	**1,59±0,8**	**1,24±0,08***	**1,16±0,05***
ЦИК, у.е.	**51,3±1,8**	**64,06±3,1***	**65,2±2,6***

* - различия достоверны в сравнении с контролем, $p<0,05$
# - величины, достоверно отличающиеся между группами, $p<0,05$

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАННИМИ И ПОЗДНИМИ СРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОКОНИОЗА

Показатели	Группа контроля n=50	Стаж до установления диагноза менее 15 лет n=39	Стаж до установления диагноза более15 лет n=128
ИЛ-1ß	**20,55± 0,85**	**22,62± ,75***	**21,75± 0,81*#**
ИЛ-2	**5,8± 0,09**	**8,8 ± 1,49***	**7,8± 1,9*#**
ФНО-α	**0,52±0,03**	**4,13±1,03***	**2,11±0,69*#**
ИЛ-4	**32,4±2,8**	**90,4±12,2***	**60,0±9,8*#**
ИЛ-2/СД4+	**0,180±0,080**	**0,133±0,068***	**0,205±0,062*#**

* - различия достоверны в сравнении с контролем, p<0,05
# - величины, достоверно отличающиеся между группами, p<0,05

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных пневмокониозом в зависимости от прогрессирования заболевания в послеконтактном периоде

Показатели	Группа контроля n=50	Больные с прогрессированием пневмокониоза n=30	Больные со стабильным течением пневмокониоза n=137
ИЛ-1ß	**20,55± 0,85**	**24,6± 1,9***	**24,1± 0,9*#**
ИЛ-2	**5,8± 0,09**	**10,0 ± 2,32***	**9,8± 1,9*#**
ФНО-α	**0,52±0,03**	**8,5±0,16***	**8,2±1,01***
ИЛ-4	**32,4±2,8**	**155,8±10,9***	**150,2±17,1*#**
ИЛ-2/СД4+	**0,180±0,080**	**0,126±0,098***	**0,125±0,060***

* - различия достоверны в сравнении с контролем, p<0,05
# - величины, достоверно отличающиеся между группами, p<0,05

АБСОЛЮТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С РАННИМИ И ПОЗДНИМИ СРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОКОНИОЗА

Показатель в 1 мкл	Контроль n = 50	Стаж до установления диагноза менее 15 лет n = 39	Стаж до установления диагноза более 15 лет n = 128
CD3+	**1302,8 ± 120,8**	**1209,1 ± 98,4***	**1260,6 ± 110,4#**
CD4+	**864,6 ± 105,3**	**529,6 ± 118,1***	**727,3 ± 115,4*#**
CD8+	**632,6 ± 112,5**	**563,3 ± 99,4***	**580,6 ± 108,4*#**
CD20+	**289,5 ± 59,7**	**280,0 ± 1,5**	**287,7 ± 55,3**
CD16+	**272,5 ± 26,4**	**176,4 ± 24,2***	**234,5 ± 32,1#**
CD38+	**321,8 ± 30,4**	**226,4 ± 15,3**	**287,2 ± 28,5*#**
CD25+	**32,2 ± 6,5**	**66,0 ± 10,0***	**38,0 ± 9,6*#**
CD71+	**101,1 ± 6,2**	**141,4 ± 5,1***	**121,2 ± 5,5*#**
CD95+	**84,1 ± 11,5**	**110,3 ± 15,7**	**98,5 ±13,5#**

- - различия достоверны в сравнении с контролем, $P < 0,05$.
- # – величины, достоверно отличающиеся между группами, $P < 0,05$.

АБСОЛЮТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатель в 1 мкл	Контроль n = 50	Больные с прогрессированием пневмокониоза n = 30	Больные со стабильным течением пневмокониоза n = 137
CD3+	**1302,8 ± 120,8**	**1152,1 ± 99,4***	**1185,6 ± 94,5#**
CD4+	**864,6 ± 105,3**	**397,8 ± 89,4***	**427,1 ± 95,4*#**
CD8+	**632,6 ± 112,5**	**539,3 ± 97,2***	**543,1 ± 99,9*#**
CD20+	**289,5 ± 59,7**	**275,8 ± 50,9**	**270,4 ± 34,5**
CD16+	**272,5 ± 26,4**	**145,3 ± 25,2***	**161,8 ± 19,9#**
CD38+	**321,8 ± 30,4**	**235,2 ± 12,7**	**249,9 ± 26,5*#**
CD25+	**32,2 ± 6,5**	**79,4 ± 9,2***	**77,9 ± 8,3*#**
CD71+	**101,1 ± 6,2**	**158,2 ± 6,9***	**150,8 ± 10,4*#**
CD95+	**84,1 ± 11,5**	**124,2 ± 13,4**	**115,8 ± 14,3#**

* – различия достоверны в сравнении с контролем, $P < 0,05$.
# – величины, достоверно отличающиеся между группами, $P < 0,05$.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОМ

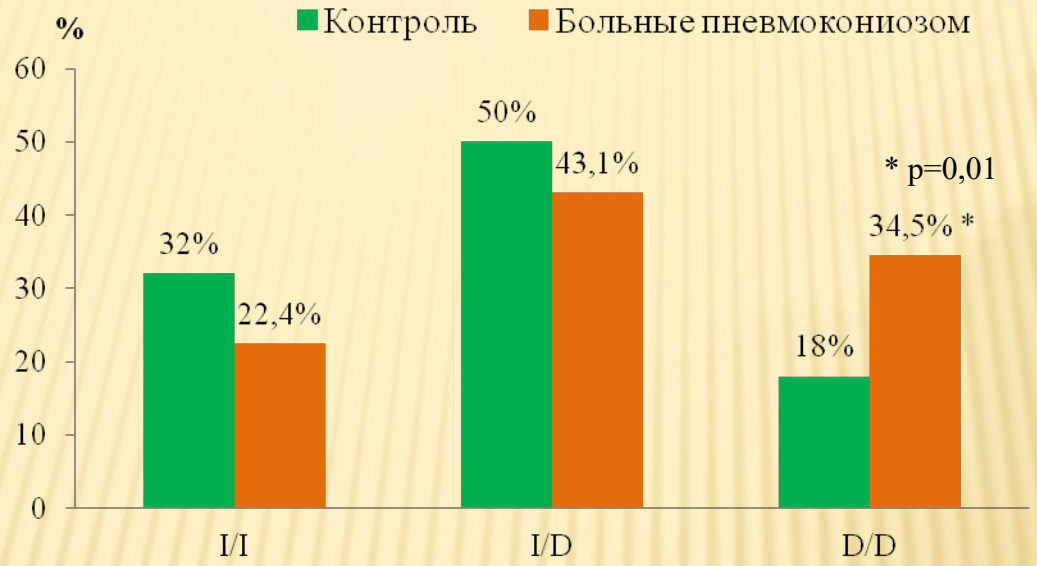
Частоты генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена IL1RN

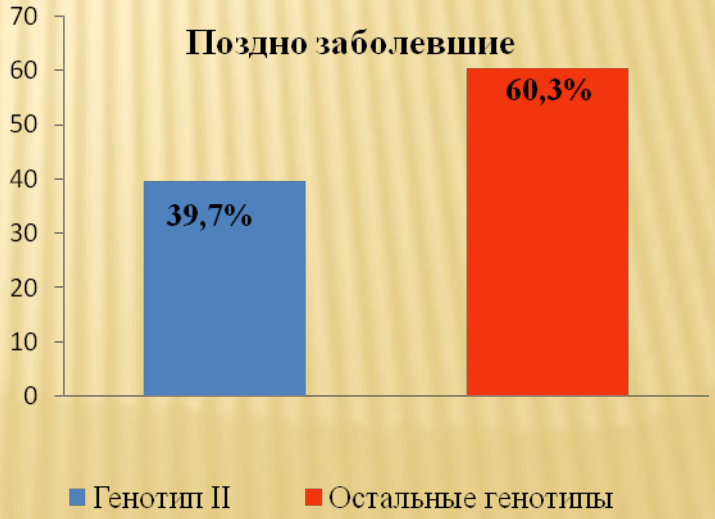
p=0,027

Частоты генотипов и аллелей 4a/b полиморфизма гена NOS3

p=0,04

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CASP8 У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗОМ





ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОКОНИОЗА В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ С УЧЕТОМ СРОКОВ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Больные пневмокониозом в послеконтактном периоде

Ранние сроки развития заболевания (стаж менее 15 лет)

Активация процессов ПОЛ (↑ МДА и ДК)

Активация системы АОЗ (↑ активности каталазы и SH-групп)

НСТ-тест (ИФ↑ , КФМА ↓) (снижение потенциала биоцидности нейтрофиллов)

Метаболизм соединительной ткани
УК ↓, SГАГ↑, УК/SГАГ ↓
(↑сульфатированности)

Состояние гуморального иммунитета (↓IgA, IgG, IgM, ↑ ЦИК)
Состояние клеточного иммунитета
(↑ ИЛ-1ß, ИЛ-2, ИЛ-4)

Молекулярно-генетические маркеры:
- гетерозиготы 4a/4b гена NOS3
- носительство генотипа 240/240 VNTR полиморфизма гена IL1RN,
- носительство генотипа DD гена CASP8

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПНЕВМОКОНИОЗА В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ

ВЫВОДЫ:

- С учетом клинико-рентгенологических особенностей пневмокониозов целесообразно включить КТВР органов грудной клетки в алгоритм обследования при подозрении на пневмокониоз во всех случаях, что особенно важно для более ранней и дифференциальной диагностики, прогнозирования течения заболевания.
- Носительство генотипа 240/240 VNTR полиморфизма гена IL1RN, генотипа DD гена CASP8 являются прогностическими факторами индивидуального риска раннего развития и прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде.
- Носительство генотипа II гена CASP8 и гетерозиготы 4a/4b гена NOS3 ассоциировано с низким риском развития пневмокониоза у рабочих пылеопасных профессий и прогрессированием этого заболевания в послеконтактном периоде.
- Система управления профессиональными рисками и медицинского мониторинга здоровья работающих (ПМО, обязательная диспансеризация) должна быть дополнена стратегией выявления и коррекции факторов индивидуального риска у работающих с целью дальнейшего активного профилактического и терапевтического вмешательства.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!