

drug sensitivity, mutations, viability, cytotoxicity. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):42. (In Russian)]

19. Барнаулов АО, Вишневицкий БИ, Маничева ОА, Павлова МВ, Сапожникова НВ. Значение цитотоксичности возбудителя в клиническом течении туберкулеза легких. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;(4):41-3. [Barnaulov AO, Vishnevskiy BI, Manicheva OA, Pavlova MV, Sapozhnikova NV. The significance of cytotoxicity of the pathogen in the clinical course of pulmonary tuberculosis. *Journal of New Medical Technologies*. 2010;(4):41-3. (In Russian)]

20. Алексеева ГИ, Павлов НГ, Черных МВ, Яковлева МВ, Иванова ЕИ. Оценка лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и массивности бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):16-7. [Alekseeva GI, Pavlov NG, Chernykh MV, Yakovleva MV, Ivanova EI. Evaluation of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis and massiveness of the bacterial excretion in newly revealed patients with tuberculosis of respiratory organs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(7):16-7. (In Russian)]

21. Корецкая НМ, Наркевич АА, Наркевич АН. Динамические изменения жизнеспособности микобактерий и ее влияние на клинические проявления инфильтративного туберкулеза легких. *Академический журнал Западной Сибири*. 2015;(1):52-3. [Koretskaya NM, Narkevich AA, Narkevich AN. Dynamic changes in the viability of mycobacteria and its impact on the clinical manifestations of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Academic Journal of Western Siberia*. 2015;(1):52-3. (In Russian)]

Сведения об авторах

Наркевич Анна Александровна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(391)2617682; e-mail: anna_chushkina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4428-5429>

Корецкая Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, врач-фтизиатр, Медико-санитарная часть № 24, адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, д. 56а, стр. 1; тел.: +7(391)2205048; e-mail: fkuzmsch24@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2332-912X>

Наркевич Артем Николаевич, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7-(391)2200389; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Author Information

Anna A. Narkevich, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2617682; e-mail: anna_chushkina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4428-5429>

Natalya M. Koretskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Medical-Sanitary Unit No. 24; Address: 56 "a", build. 1, Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation; Phone: +7(391)2205048; e-mail: fkuzmsch24@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2332-912X>

Artyom N. Narkevich, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7-(391)2200389; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Поступила 22.01.2018 г.
Принята к печати 13.02.2018 г.

© ШПАГИНА Л. А., КОТОВА О. С., САРАСКИНА Л. Е., ЕРМАКОВА М. А.

УДК 616.24-036.12-057:613.632.4/.633

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Л. А. Шпагина¹, О. С. Котова¹, Л. Е. Сараскина², М. А. Ермакова³

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630051, Российская Федерация

²Сибирский федеральный университет, Красноярск 660075, Российская Федерация

³Медицинский университет «Реавиз», Москва 107564, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение механизмов воспаления при профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли.

Материал и методы. Дизайн - одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов (n=55) и неорганической пыли (n=101). Группа сравнения - больные ХОБЛ курильщики табака (n=103), контрольная - условно здоровые лица (n=99). Диагноз ХОБЛ - критерии GOLD 2011-2017. Определяли концентрации в системной циркуляции провоспалительных цитокинов, факторов роста, молекул систем протеиназы-антипротеиназы, оксиданты-антиоксиданты, эндотелиальных факторов, Д-димеров методом твердофазного иммуноферментного анализа. Влияние производственного фактора на клеточный состав лаважной жидкости и сывороточные концентрации молекул биомеханизма развития ХОБЛ устанавливали методом ковариационного дисперсионного анализа.

Результаты. При ХОБЛ от действия токсичных газов преобладал эозинофильный тип воспаления (у 58 % больных), от действия пыли - пауцигранулоцитарный (у 70 % больных). Молекулярный паттерн воспаления при ХОБЛ от действия токсичных газов отличался повышением в системной циркуляции концентраций IL1 β , MIF, TGF β 1, MMP1 и MMP9, снижением VEGF A и оксида азота, при ХОБЛ от действия неорганической пыли - повышением FGF2 и 8-изо-PGF2 α . Во множественной регрессионной модели при ХОБЛ от действия токсичных газов ОФВ1 ассоциирован с MCP1 и TGF β 1, от действия пыли - с IL1 β . Выявленные различия позволяют говорить о влиянии производственного этиологического фактора на фенотип ХОБЛ за счет модификации эндотипа. Определены маркеры ХОБЛ от действия токсичных газов - сочетание сывороточных концентраций IL1 β (B=0,027), TGF β 1 (B=0,00009), VEGF A (B=-0,0003) и неорганической пыли - IL1 β (B = 0,017), FGF2 (B=0,045).

Заключение. Производственный фактор влияет на особенности биомеханизма развития профессиональной ХОБЛ.

Ключевые слова: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, эндотип, воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Шпагина ЛА, Котова ОС, Сараскина ЛЕ, Ермакова МА. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 37-45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45

PECULIARITIES OF CELLULAR MOLECULAR MECHANISMS OF PROFESSIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L. A. Shpagina¹, O. S. Kotova¹, L. E. Saraskina², M. A. Ermakova³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630051, Russian Federation

²Siberian Federal University, Krasnoyarsk, 660075, Russian Federation

³Medical University «Reaviz», Moscow, 107564, Russian Federation

The aim of the research. To study the mechanisms of inflammation in professional chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under the influence of toxic gases or inorganic dust.

Material and methods. Design is a one-center, prospective cohort observational study of patients with professional COPD from toxic gases (n = 55) and inorganic dust (n = 101). Comparison group - patients with COPD, tobacco smokers (n = 103), control group - conditionally healthy persons (n = 99). Diagnosis of COPD - criteria GOLD 2011-2017. Concentrations in the systemic circulation of proinflammatory cytokines, growth factors, molecules of proteinase-antiproteinase systems, oxidant-antioxidant, endothelial factors, D-dimers were determined by the method of solid-phase immunoenzymatic test. The effect of the production factor on the lavage liquid cell composition and serum concentration of the molecules for the biomechanism of COPD development was established by the method of covariance variance analysis.

Results. In COPD, the effect of toxic gases was dominated eosinophilic type of inflammation (in 58% of patients), from the action of dust - pausigranulocyte (in 70% of patients). The molecular pattern of inflammation in COPD due to toxic gases was marked by an increase in the systemic circulation concentrations of IL1 β , MIF, TGF β 1, MMP1 and MMP9, a decrease in VEGF A and nitric oxide, and in COPD due to inorganic dust, an increase in FGF2 and 8-iso-PGF2 α . In the multiple regression model in COPD from the effects of toxic gases, FEV1 is associated with MCP1 and TGF β 1, from dust action with IL1 β . The revealed differences allow to speak about the influence of the production etiological factor on the phenotype of COPD due to the modification of the endotype. Markers of COPD from the action of toxic gases - a combination of serum concentrations of IL1 β (B = 0.027), TGF β 1 (B = 0.00009), VEGF A (B = -0.0003) and inorganic dust - IL1 β (B = 0.017), FGF2 (B=0,045).

Conclusion. The production factor influences to the features of the biomechanism for professional COPD development.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, endotypes, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction.

Citation: Shpagina LA, Kotova OS, Saraskina LE, Ermakova MA. Peculiarities of cellular molecular mechanisms of professional chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*.2018;(2): 37-45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание, которое приводит к стойкой утрате трудоспособности и снижает продолжительность жизни больных. Доля профессиональной ХОБЛ составляет 10 – 15 % от всех случаев [1] при том, что распространенность ХОБЛ в Российской Федерации – 15,3 % [2], в мире – 11,7 % [3]. В настоящее время это заболевание является третьей причиной смерти от хронических неинфекционных заболеваний [4]. В структуре профессиональной патологии ХОБЛ занимает 20 % от заболеваний, вызванных воздействием неорганической пыли и 7 % – от воздействия химического фактора [5]. Значительная распространенность, инвалидизация и смертность, связанные с профессиональной ХОБЛ, определяют существенное негативное влияние этого заболевания на трудовые ресурсы [5-7]. Неудовлетворительные результаты лечения ХОБЛ как профессиональной, так и непрофессиональной этиологии, во многом связаны с гетерогенным характером заболевания [8-10]. Индивидуализация терапевтической стратегии на основании фенотипирования является наиболее перспективным направлением оптимизации ведения этих больных и улучшения прогноза.

Профессиональная ХОБЛ является результатом взаимодействия легких как барьерного органа

с повреждающими факторами производственной среды – компонентами промышленных аэрозолей. Основой биомеханизма развития заболевания является аномальное персистирующее воспаление дыхательных путей и паренхимы легких с развитием структурного ремоделирования и дыхательной недостаточности. Несмотря на универсальность воспаления как типового патологического процесса, отдельные его компоненты могут существенно различаться, формируя широкий спектр воспалительной патологии. Гетерогенность клеточно-молекулярных механизмов развития ХОБЛ активно изучается в последние годы. В результате этих исследований в общей пульмонологии выявлено несколько патогенетических вариантов воспаления, что открывает возможности прецизионной медицины для больных бронхообструктивной патологией. Показана взаимосвязь течения заболевания, ответа на терапию и особенностей воспаления [11, 12].

Анализ ранее проведенных исследований показал вероятность взаимосвязи механизмов воспаления, составляющих основу формирования профессиональной ХОБЛ, и производственного этиологического фактора. Известно, что при воздействии нерастворимых пылей («частиц») воспаление начинается с фагоцитоза частицы альвеолярным макрофагом и его активации [13]. В случае воздействия жидкостных аэрозолей и газов («молекул») воспалительный ответ инициирует

прямое повреждение эпителия дыхательных путей внешним агентом [14]. Особенности патогенетических механизмов профессиональной ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора изучены недостаточно, что определяет актуальность продолжения исследований в данной области. С точки зрения медицинской практики, знание зависимости паттерна воспаления от экзогенного этиологического фактора ХОБЛ позволит оптимизировать лечение этих больных. Кроме того, специфические молекулярные компоненты ХОБЛ при развитии заболевания в результате воздействия разных производственных этиологических факторов - перспективное направление поиска диагностических маркеров, дифференцирующих профессиональную ХОБЛ от ХОБЛ другой этиологии [15].

Цель исследования: изучение механизмов воспаления при профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли.

Материал и методы

Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ от воздействия различных промышленных аэрозолей. Диагноз ХОБЛ был достоверен на основании критериев GOLD 2011-2017: отношение постбронходилататорных объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) меньше или равно 0,7 [16, 17]. Набор больных осуществляли параллельно в две страты: ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов (n = 55) и ХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли (n = 101). Группу сравнения составили больные ХОБЛ, курильщики табака (n = 103), контрольную группу – условно здоровые лица (n = 99).

Основными критериями включения были: информированное согласие на участие в исследовании,

соответствие диагноза ХОБЛ критериям GOLD 2011, возраст от 45 до 74 лет, экспозиция токсичных газов или неорганической пыли на рабочем месте с превышением ПДК в 3 раза и более, стаж работы 10 и более лет. Критерии включения в группу сравнения: табакокурение 10 и более лет, индекс пачка-лет 10 и более, отсутствие риска профзаболеваний, в группу условно здоровых лиц – отсутствие острых или хронических заболеваний, или травм на момент исследования и риска профзаболеваний. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия больного, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей (допускалось наличие простого хронического бронхита), резекция легких в анамнезе, причины эозинофилии, отличные от ХОБЛ, другие воспалительные заболевания (в том числе аутоиммунные, паразитозы, активные очаги хронической инфекции), ВИЧ инфекция, злокачественные новообразования, левожелудочковая сердечная недостаточность IIА, IIВ, III стадии, хроническая болезнь почек 5 стадии, цирроз печени, неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования и наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, доле курильщиков, длительности ХОБЛ и действия экзогенного фактора. Исключение – индекс пачка-лет больше в группе ХОБЛ табакокурения, параметр учтен в статистических моделях в качестве ковариаты.

Экспертиза связи заболевания с профессией осуществлена на базе центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО ГКБ 2 г. Новосибирска. Страту ХОБЛ от действия токсичных газов составили маляры

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	ХОБЛ от действия токсичных газов, n = 55	ХОБЛ от действия неорганической пыли, n = 101	ХОБЛ табако-курения, n = 103	Группа контроля – условно здоровые, n = 99	p
Возраст, лет	63 (58-69)	63 (59-68,5)	62 (56-67)	62(57-66)	0,004 ^{5,6}
Пол мужчин, n (%) женщин, n (%)	41 (75) 14 (25)	87 (86) 14 (14)	82 (80) 21 (20)	78 (79) 21 (21)	0,10
Длительность курения	24,5 ± 1,75	23,4 ± 1,33	26,7 ± 0,81	25,5 ± 1,48	0,70
ОФВ1/ФЖЕЛ	66,7 ± 2,06	63,2 ± 2,34	59,0 ± 3,20	96,0 ± 1,15	<0,001 ⁷
Доля курящих, n (%)	18 (32,7)	31 (30,7)	103 (100,0)	31 (30,1)	0,21
Индекс пачка-лет	14,2 ± 1,51	13,7 ± 1,15	17,1 ± 0,63	13,9 ± 1,15	0,001 ^{2,3,4}
Стаж работы/курения, лет	25,2 ± 1,11	26,1 ± 0,82	26,7 ± 0,81	25,5 ± 1,48	0,70
Длительность ХОБЛ, лет	10,8 ± 0,50	11,3 ± 0,37	10,3 ± 0,36	Не применимо	0,64

Примечание: достоверность различий между группами 1 – ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли, 2 – ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ табакокурения, 4 – ХОБЛ табакокурения и условно здоровых, 5 – различия достоверны по отношению к группе условно здоровых рабочих экспонированных к токсичным газам, 6 – различия достоверны по отношению к группе условно здоровых рабочих экспонированных к неорганической пыли, 7 – различия достоверны между группами ХОБЛ и по отношению к контрольным группам.

(n=42) предприятия машиностроения (код ОКВЭД 30.30.32 - производство самолетов) и намотчики катушек электроприборов (n=13) предприятия приборостроения (код ОКВЭД 26.11 - производство катушек индуктивности), профессиональный контакт с органическими растворителями (толуол, ксилол, ацетон, бензин) в концентрациях, превышающих ПДК в 2,5 - 6 раз и с хлорорганическими углеводородами с превышением ПДК в 2-3 раза.

Страту ХОБЛ от действия пылевого фактора составили шихтовщики (n=23), формовщики ручной формовки (n=28) литейного цеха машиностроительного предприятия (код ОКВЭД 30.30.32 - производство самолетов); составщики шихты (n=21), транспортировщики (n=4), стекловары (n=25) предприятия стекольного производства (код ОКВЭД 23.13.1 - производство стекла). Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны всех больных равнялась 2 - 9,6 ПДК.

Обследование проводили в стабильную фазу болезни. Всем больным выполнены: спирография (MicroLab CareFusion, США) в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [18], бодиплетизмография с оценкой общей емкости легких (ОЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ), исследование диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}) (Power Cube Body Германия), фибробронхоскопия (BF-XT160 Olympus medical systems corp., Япония). Параметры гемодинамики малого круга кровообращения исследованы методом Допплеровской эхокардиографии (Mindray DC-N3, Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд, КНР).

Цитологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) выполнены методом световой микроскопии, окраска Райт-Гимза. Эозинофильный тип воспаления диагностировали при количестве эозинофилов в периферической крови более 300 клеток в мкл и/или более 3 % лейкоцитов, в ЖБАЛ— более 3 % клеточного состава.

Определяли концентрации в сыворотке или плазме крови фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина 1 β (IL 1 β), рецепторного антагониста интерлейкина 1 β (IL1RA), интерлейкина 12 (IL12), интерлейкина 17 (IL17), С-реактивного белка (СРБ), моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP 1), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), трансформирующего фактора роста β (TGF β), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А), матриксных металлопротеиназ 1, 7 и 9 изоформ (MMP 1, MMP 7, MMP 9), нейтрофильной эластазы, секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (SLPI), легочного хемокина, регулируемого активацией/хемокинлиганда 18 (PARC/CCL18), медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD 3), 8-изопростагландина F2 α (8-изо-PGF2 α), 8-гидрокси-2-

дезоксигуанозина (8-OHdG); эндотелина 1, растворимой сосудистой молекулы адгезии 1 (sVCAM 1) методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа («Expert Plus», ASYS HITECH, Австрия), стандартная длина волны измерения 450 нм. Концентрацию в плазме продуктов окисления белков (AOPP) измеряли методом биохимического анализа в микропланшетном формате, длина волны измерения 340 нм. Концентрацию в сыворотке оксида азота исследовали биохимическим методом в микропланшетном формате (детекция), длина волны измерения 540 нм. Концентрацию фибриногена плазмы определяли модифицированным методом Клауса. Исследование концентрации D-димеров выполнено на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (IL Werfen, США).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости $p = 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению определяли методом Колмогорова-Смирнова. Методы описательной статистики для непрерывных переменных при нормальном распределении - средняя и ее стандартная ошибка, данные представлены в виде $M \pm m$, при распределении, отличном от нормального - медиана и межквартильный интервал, для качественных переменных - определение долей. Влияние этиологического фактора на непрерывные переменные определяли методом ковариационного дисперсионного анализа (ANCOVA), межгрупповой план. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в качестве ковариат в модель включали: пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность воздействия экзогенного фактора, индекс пачка-лет, ОФВ1, число обострений (за исключением анализа этих параметров), наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным - критерий χ^2 . Определение взаимосвязей проводили методом многофакторной линейной регрессии с поправкой на авторешаемость. Биоэтика. Исследования выполнены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 86 от 23 июня 2016 г.).

Результаты и обсуждение

Хроническая обструктивная болезнь легких от действия токсичных газов отличалась эозинофильным клеточным типом воспаления, от действия пыли -

Таблица 2

Влияние производственного этиологического фактора на клеточный тип воспаления дыхательных путей

Тип клеточного воспаления дыхательных путей	ХОБЛ от действия токсичных газов, n = 55	ХОБЛ от действия пыли, n = 101	ХОБЛ табакокурения, n = 103	χ^2	p
Эозинофильный, n (%)	32 (58,2)	10 (9,9)	36 (35,0)	36,39	< 0,001 ¹
Нейтрофильный, n (%)	2 (3,60)	18 (17,8)	37 (35,9)	33,14	< 0,001 ^{2,3}
Смешанный, n (%)	1 (1,8)	2 (2,0)	25 (24,3)	32,14	< 0,001 ^{2,3}
Пауцигранулоцитарный, n (%)	20 (36,4)	71 (70,3)	5 (4,9)	43,64	< 0,001 ¹

Примечания: 1 – различия достоверны между всеми группами; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ табакокурения; 3 – различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ табакокурения; 4 – различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли.

пауцигранулоцитарным типом воспаления (табл. 2). Молекулярный паттерн воспаления при профессиональной ХОБЛ (табл. 3) был представлен увеличением концентраций MCP 1, MMP 7, Cu/ZnSOD 3, sVCAM 1 сыворотки независимо от производственного этиологического фактора.

В группе ХОБЛ от действия токсичных газов выявлено повышение концентраций в системной циркуляции IL1 β , MIF, TGF β 1, MMP 1 и MMP 9 с одновременным снижением VEGF A и оксида азота, в группе ХОБЛ от действия неорганической пыли - увеличение FGF 2 и 8-изо-PGF2 α .

Таблица 3

Влияние производственного этиологического фактора на молекулярные патогенетические факторы ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ от действия токсичных газов, n = 55	ХОБЛ от действия пыли, n = 101	ХОБЛ табакокурения, n = 103	Контрольная группа, n = 99	F	p
IL1 β , пг/мл	11,2 \pm 0,39	4,7 \pm 0,11	2,7 \pm 0,39	1,1 \pm 0,18	28,9	< 0,001 ¹
MCP 1, пг/мл	553,5 \pm 4,81	554,8 \pm 2,28	210,7 \pm 2,18	183,7 \pm 0,72	66,8	< 0,001 ^{2,3,5,6,7}
MIF, нг/мл	49,3 \pm 0,31	45,5 \pm 0,23	40,3 \pm 0,73	32,0 \pm 0,26	65,6	< 0,001 ¹
FGF 2, пг/мл	3,1 \pm 0,68	19,6 \pm 0,34	9,5 \pm 0,23	1,2 \pm 0,01	79,2	< 0,001 ^{2,3,4,6,7}
TGF β 1, пг/мл	1274,9 \pm 17,40	935,4 \pm 10,56	728,7 \pm 11,62	434,8 \pm 5,29	57,0	< 0,001 ¹
VEGF A пг/мл	132,7 \pm 14,06	507,3 \pm 10,85	857,4 \pm 16,63	1188,2 \pm 19,37	63,7	< 0,001 ¹
MMP 9, нг/мл	0,29 \pm 0,005	0,23 \pm 0,001	0,17 \pm 0,001	0,15 \pm 0,002	59,3	< 0,001 ¹
MMP 7, нг/мл	7,4 \pm 0,06	6,9 \pm 0,02	5,9 \pm 0,10	2,9 \pm 0,01	47,9	< 0,001 ^{2,3,5,6,7}
MMP 1, пг/мл	294,5 \pm 2,53	289,4 \pm 1,91	265,1 \pm 1,45	192,0 \pm 1,69	47,1	< 0,001 ¹
Cu/ZnSOD 3, нг/мл	11,9 \pm 0,13	10,8 \pm 0,09	1,6 \pm 0,06	5,6 \pm 0,03	35,0	< 0,001 ^{2,3,5,6,7}
8-изо-PGF2 α , пг/мл	25,4 \pm 0,45	32,5 \pm 0,42	15,4 \pm 0,48	9,1 \pm 0,47	78,6	< 0,001 ¹
Оксид азота, мкмоль/л	61,4 \pm 1,70	77,8 \pm 1,01	113,1 \pm 1,46	112,4 \pm 1,25	7,1	< 0,001 ¹
sVCAM 1, нг/мл	16,3 \pm 0,30	15,8 \pm 0,23	12,4 \pm 0,16	12,3 \pm 0,20	45,6	< 0,001 ^{2,3,5,6}
Д-димеры, нг/мл	3479,8 \pm 46,15	2699,9 \pm 12,80	2330,4 \pm 31,56	2221,3 \pm 38,52	45,7	< 0,001 ^{2,3,4,5,6}

Примечание: достоверны различия групп 1 – всех, 2 – ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ табакокурения, 4 – ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли 5 – ХОБЛ от действия токсичных газов и контроля, 6 – ХОБЛ от действия пыли и контроля, 7 – ХОБЛ табакокурения и контроля.

В линейной регрессионной модели определена взаимосвязь максимальной разовой концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны с сывороточной концентрацией MCP 1 ($B = 3,17$, $R = 0,9$), ацетона – с TGF β 1, VEGF A ($B = 3,92$, $R = 0,9$ и $B = -0,16$, $R = 0,9$), неорганической пыли – с MCP1 ($B=1,25$, $R=0,9$), FGF 2 ($B=2,2$, $R=0,9$). Стаж работы в условиях экспозиции токсичных газов был ассоциирован с концентрациями MCP1 ($B=3,5$, $R=0,7$), TGF β 1 ($B=11,3$, $R=0,8$), MIF ($B=0,25$, $R=0,9$), VEGF A ($B=-1,6$, $R=0,5$), MMP1 ($B=2,1$, $R=0,8$), оксида азота ($B=-1,0$, $R=0,7$), неорганической пыли – с MCP 1 ($B=2,5$, $R=0,9$), MIF ($B=0,26$, $R=0,9$), 8-изо-PGF2 α ($B=0,3$, $R=0,6$), FGF 2 ($B=0,39$, $R=0,9$), MMP1 ($B=2,1$, $R=0,8$) и TGF β 1 ($B=10,7$, $R=0,8$). Фактором, взаимосвязанным только с интенсивностью воздействия токсичных газов, была сывороточная концентрация VEGF A, только с параметрами неорганической пыли – FGF 2.

Во множественной регрессионной модели наиболее значимыми молекулярными маркерами профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов были сывороточные концентрации IL1 β ($B=0,027$, $p<0,001$), TGF β 1 ($B=0,00009$, $p<0,001$) и VEGF A ($B=-0,0003$, $p=0,008$), $R=0,80$, от воздействия неорганической пыли – IL1 β ($B=0,017$, $p=0,008$) и FGF 2 ($B=0,045$, $p<0,001$), $R=0,85$.

При исследовании взаимосвязей основных показателей функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения с патогенетическими факторами получены следующие результаты. У больных ХОБЛ от действия токсичных газов ОФВ1 ассоциирован с концентрациями в системной циркуляции MCP1 ($B=-0,19$) и TGF β 1 ($B=-0,05$), $R = 0,7$, ООЛ/ОЕЛ – с MMP 9 ($B=10,5$), VEGF A ($B=-0,01$) и TGF β 1 ($B=0,005$), $R = 0,8$, среднее давление в легочной артерии – с уровнем оксида азота ($B=-0,53$), $R=0,3$, DL_{CO} – с VEGF A ($B = 0,03$), $R = 0,49$. У больных ХОБЛ от действия пыли ОФВ1 взаимосвязан с IL 1 β ($B = -3,4$), $R=0,2$, ООЛ/ОЕЛ с MCP1 ($B=0,05$) и MMP9 ($B=12,9$), $R=0,9$, DL_{CO} с FGF2 ($B=-2,4$) и MCP1 ($B=0,1$), $R=0,6$.

Таким образом, выявленные различия молекулярного паттерна воспаления при профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов и неорганической пыли зависели от стажа работы и интенсивности воздействия промышленного аэрозоля. Молекулярные факторы, характерные для развития ХОБЛ в определенных эколого-производственных условиях, были взаимосвязаны с показателями функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения. Это позволяет говорить о влиянии экзогенных этиологических факторов на биомеханизмы развития ХОБЛ с формированием специфических эндотипов. Прослеживается взаимосвязь: аэрозоли и газы производственной среды – эндотип – фенотип ХОБЛ.

Ранее исследована роль в патогенезе профессиональной ХОБЛ IL1 β , оксидативного стресса, металлопротеиназ и их ингибиторов. Интерлейкин 1 β один из первых цитокинов, секретируемых активированным макрофагом в реакциях неспецифического иммунного ответа [19]. Интенсивность выброса интерлейкина 1 β макрофагом в случае активации промышленным аэрозолем неизвестна. У больных профессиональной ХОБЛ определяли как увеличение, так и снижение концентрации IL1 β [20, 21]. В данном исследовании повышение сывороточной концентрации этого цитокина наблюдали у всех больных ХОБЛ, в различной степени в зависимости от экзогенного этиологического фактора: максимальной – при действии токсичных газов, средней – неорганической пыли и наименьшей – табачного дыма. Фактор роста фибробластов 2, повышение которого было характерно для больных ХОБЛ от действия неорганической пыли, значим в патогенезе легочного фиброза [22], известны результаты отдельных экспериментальных исследований, которые показывают возможность его участия в ремоделировании сосудов легочной артерии [23]. Известные исследования VEGF A в патогенезе ХОБЛ проведены в популяции курильщиков. При этом выявляли как снижение концентрации VEGF A в сыворотке и мокроте при ХОБЛ [24], так и повышение [25]. Возможно, дисрегуляция VEGF A различается между эндотипами. В данном исследовании уровень VEGF A сыворотки у больных ХОБЛ был снижен по сравнению с результатами здоровых лиц, наименьшие значения определены у больных ХОБЛ от действия токсичных газов.

Известно, что неорганическая пыль [26] и токсичные газы [27] инициируют оксидативный стресс. В настоящем исследовании также определена высокая активность процессов перекисного окисления, ассоциация тяжести оксидативного стресса со стажем работы и дозой промышленного аэрозоля. Дополнительно выявлены различия концентраций в системной циркуляции окисленных продуктов и Cu/ZnSOD 3 при развитии ХОБЛ в разных эколого-производственных условиях.

В настоящее время доказано существенное повышение протеиназ и компенсаторное увеличение уровня их ингибиторов при «пылевой» патологии бронхолегочной системы – хроническом бронхите, ХОБЛ, бронхиальной астме, пневмокониозах [28]. Результаты настоящего исследования повторили эти данные для профессиональной ХОБЛ и дополнительно выявили зависимость уровня металлопротеиназ и нейтрофильной эластазы у больных профессиональной ХОБЛ от производственного фактора.

Полученные нами данные показали, что, несмотря на общность патогенеза ХОБЛ, отдельные клеточно-молекулярные механизмы различаются и зависят от экзогенного этиологического фактора. При ХОБЛ от действия токсичных газов воспаление повреждает ткань легких прежде всего за счет увеличения дисбаланса протеиназ и антипротеиназ, от действия неорганической пыли – за счет высокой активности оксидативного стресса. Одновременно развивается дисфункция системы репарации – при воздействии токсичных газов снижается ее активность (дефицит VEGF A), неорганической пыли – повышается фиброобразование (высокий уровень FGF 2).

Заключение

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы. Производственный фактор модифицирует биомеханизмы развития профессиональной ХОБЛ. Молекулярные патогенетические факторы взаимосвязаны с показателями функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта №77-44-540009 p_a.

Литература / References

1. Fishwick D, Sen D, Barber C, Bradshaw L, Robinson E, Sumner J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occupational Medicine (Oxford, England)*. 2015;65(4):270-82. DOI:10.1093/occmed/kqv019
2. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;(9):963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. 2015;5(2):020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: IHME; 2016. 50p.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. 200 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2015. State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. (In Russian)].
6. Авдеев СН. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких новый подход к терапии заболевания. *Терапевтический архив*. 2011;83(3):66–74. [Avdeev SN. Determination of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease a new treatment approach. *Therapeutic Archive*. 2011;83(3):66–74. (In Russian)].
7. Васильева ОС, Кравченко НЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(5):22–26. [Vasilyeva OS, Kravchenko NYu. The chronic obstructive disease of lungs as occupational illness: risk factors and problem of medical social rehabilitation of patients. *Russian Medical Journal*. 2015;21(5):22–26. (In Russian)].
8. Артюхов ИП, Шульмин АВ, Добрецова ЕА, Аршукова ИЛ. Оценка медико-демографических потерь и экономических затрат, обусловленных хронической обструктивной болезнью легких (на примере Красноярского края). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015;59(5):32-37. [Artyukhov IP, Shul'min AV, Dobretsova EA, Arshukova IL. The evaluation of medical demographic losses and economical costs conditioned by chronic obstructive disease of lungs exemplified by the Krasnoyarsk region. *Health Care of the Russian Federation*. 2015;59(5):32-37. (In Russian)].
9. Мамаева МГ, Демко ИВ, Салмина АБ, Собко ЕА, Малиновская НА, Крапошина АЮ, Гордеева НВ, Соловьева ИА. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2016;94(2):113-120. [Mamaeva MG, Demko IV, Salmina AB, Sobko EA, Malinovskaya NA, Krashoshina AYu, Gordeeva NV, Solov'eva IA. Clinical and pathogenetic peculiarities of development of endothelial dysfunction and arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*. 2016;94(2):113-120. (In Russian)].
10. Степашкин КН, Петрова ММ, Демко ИВ. Влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;4(82):66-69. [Stepashkin KN, Petrova MM, Demko IV. Influence of comorbid cardiovascular disease on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*. 2013;4(82):66-69. (In Russian)].
11. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, Barnes NC. Blood eosinophils and

- inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118-25. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2015-207021
12. Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):992-8. DOI: 10.5588/ijtld.15.0021
13. Величковский БТ. Молекулярная и клеточная основы экологической пульмонологии. *Пульмонология*. 2000;(3):10-18. [Velichkovskiy BT. Molecular and cellular basis of ecological pulmonology. *Russian Pulmonology*. 2000;(3):10-18. (In Russian)].
14. Hawley B, L'Orange C, Olsen DB, Marchese AJ, Volckens J. Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter. *Toxicological Sciences*. 2014;141(2):505-14. DOI: 10.1093/toxsci/kfu147
15. Измеров НФ, Кузьмина ЛП, Коляскина ММ, Лазарашвили НА. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда. *Гигиена и санитария*. 2011;(5):10-14. [Izmerov NF, Kuz'mina LP, Kolyaskina MM, Lazarashvili NA. Molecular and genetic studies in occupational medicine. *Hygiene and Sanitation*. 2011;(5):10-14. (In Russian)].
16. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Accessed: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
17. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Мещерякова НН, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15-54. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;(3):15-54. (In Russian)].
18. Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Чикина СЮ, Черняк АВ, Калманова ЕН. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;(6):11-24. [Chuchalin AG, Aisanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of the Russian Respiratory Society for the spirometry methodology. *Russian Pulmonology*. 2014;(6):11-24. (In Russian)].
19. Wajant H, Scheurich P. TNFR1-induced activation of the classical NF- κ B pathway. *The FEBS Journal*. 2011;278(6):862-76. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08015.x
20. Косарев ВВ, Жестков АВ, Бабанов СА, Аверина ОМ, Васюков ПА. Иммунопатогенетические особенности профессионального бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012;(9):22-27. [Kosarev VV, Zhestkov AV, Babanov SA, Averina OM, Vasuykov PA. Immunopathogenetic features of occupational bronchitis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2012;(9):22-27. (In Russian)].
21. Мазитова НН, Савельев АА. Цитокиновый статус рабочих как отражение восприимчивости органов дыхания к воздействию кварцсодержащих промышленных аэрозолей. *Пульмонология*. 2010;(6):33-37. [Mazitova NN, Savelev AA. Workers' cytokine status as a reflection of the susceptibility of respiratory system to the quartz-containing industrial aerosols. *Russian Pulmonology*. 2010;(6):33-37. (In Russian)].
22. Guzy RD, Li L, Smith C, Dorry SJ, Koo HY, Chen L, Ornitz DM. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(25):10364-10378. DOI: 10.1074/jbc.M117.791764
23. Zhou S, Li M, Zeng D, Sun G, Zhou J, Wang R. Effects of basic fibroblast growth factor and cyclin D1 on cigarette smoke-induced pulmonary vascular remodeling in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;9(1):33-38. DOI: 10.3892/etm.2014.2044
24. Kanazawa H, Yoshikawa J. Elevated Oxidative Stress and Reciprocal Reduction of Vascular Endothelial Growth Factor Levels With Severity of COPD. *Chest*. 2005;(128):3191-3197. DOI: 10.1378/chest.128.5.3191
25. Шуматова, НВ, Малюткина НН. Эндотелиальная дисфункция при хронических профессиональных заболеваниях пылевой и токсической этиологии. *Уральский медицинский журнал*. 2011;9(87):67-69. [Shumatova NV, Malyutina NN. Endothelial dysfunction in chronic occupational diseases of dust and toxicological etiology. *Ural Medical Journal*. 2011;9(87):67-69. (In Russian)].
26. Серебряков ПВ, Карташев ОИ, Федина ИН. Клинико-гигиеническая оценка состояния здоровья работников производства меди в условиях крайнего севера. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;(1):25-28. [Serebryakov PV, Kartashev OI, Fedina IN. Clinical and hygienic evaluation of health state of copper production workers in Far North. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2016;(1):25-28. (In Russian)]
27. Leroy P, Tham A, Wong H, Tenney R, Chen C, Stiner R, Balmes JR, Paquet AC, Arjomandi M.

Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar lavage cells with ozone inhalation. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127283. DOI: 10.1371/journal.pone.0127283

28. Фомина ВС, Кузьмина Л.П. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (про-ММП 1-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010;(7):29-33. [Fomina VS, Kuz'mina LP. Evaluation of matrix metalloproteinases (pro-MMP-1, MMP-2,8) and their inhibitor (TIMP-1) contents in patients with occupational lung diseases. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2010;(7):29-33. (In Russian)].

Сведения об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д.21; тел.: +7(383)2799945; e-mail: lashpagina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>.

Котова Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д.21; тел.: +7(383)2799945; e-mail: ok526@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Сараскина Любовь Евгеньевна, к.п.н., доцент, торгово-экономический институт Сибирского Федерального университета; адрес: Российская Федерация, 660075, г. Красноярск, ул. Лиды Прушинской, 2; тел.: +7(391)2062460; e-mail: office1live@mail.ru

Ермакова Маргарита Александровна, д.м.н., доцент, Медицинский университет «Реавиз»; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2; тел.: +7(495)6423066; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Author information

Lyubov' A. Shpagina, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State Medical University, Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, 630051, Russian Federation; Phone: +7(383)2799945; e-mail: lashpagina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>.

O'lga S. Kotova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Novosibirsk State Medical University, Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, 630051, Russian Federation; Phone: +7(383)2799945; e-mail: ok526@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Lyubov' E. Saraskina, Cand.Ped.Sci., Associate Professor, Trade and Economic Institute of the Siberian Federal University; Address:2. Lida Prushinskaya Str., Krasnoyarsk, 660075, Russian Federation; Phone: +7(391)2062460; e-mail: offi ce1live@mail.ru

Margarita A. Ermakova, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Medical University «Reaviz»; Address: 2, build. 2, Krasnobogatyrskaya Str., Moscow, 107564, Russian Federation, Phone: +7(495)6423066; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Поступила 20.01.2018 г.
Принята к печати 13.02.2018 г.

© БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т. Е., ФРОЛОВА Н. И., КОЛМАКОВА К. А., ПЛЕТНЕВА В. А.

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1:616.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-45-51

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнева

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение ассоциации между риском развития тяжелой преэклампсии и острыми инфекционными процессами у матерей-носителей генов-предикторов преэклампсии AGTRI-1166CC и NOS3-894TT.

Материал и методы. Ретроспективное исследование случай-контроль включало 50 женщин с тяжелой преэклампсией и 50 женщин группы сравнения. Все пациентки были носителями генетических полиморфизмов AGTRI-1166CC и NOS3-894TT, являющихся предикторами преэклампсии. Средний возраст беременных варьировал от 20 до 35 лет. Все женщины имели одноплодную беременность, не имели в прошлом артериальной гипертензии, болезней почек, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, метаболических заболеваний, преэклампсии в анамнезе. Генетические полиморфизмы исследовали методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Статистический анализ включал расчет χ^2 , отношения шансов с их 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ).

Результаты. Риск тяжелой преэклампсии был значительно выше у женщин с бессимптомной бактериурией (ОШ=17,0; 95 % ДИ 4,66-61,81), острыми гестационными пиелонефритами (ОШ=5,4; 95 % ДИ 1,69-10,54), острыми неспецифическими бактериальными вагинитами (ОШ=6,7; 95 % ДИ 1,90-11,02), острым кандидозным вульвовагинитом (ОШ=4,3; 95 % ДИ 1,45-9,99). Острая цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, бактериальный вагиноз были зарегистрированы только в группе пациенток с преэклампсией. Системные инфекционные заболевания повышают вероятность развития тяжелой преэклампсии в большей мере (ОШ=49,6; 95 % ДИ 13,05-188,64), чем локальные инфекционные процессы (ОШ=4,5; 95 % ДИ 1,49-6,71).

Заключение. Наши данные подтверждают, что острая инфекция у матери повышает риск развития преэклампсии более значимо, чем генетическая предрасположенность, ассоциированная с полиморфизмами генов-кандидатов преэклампсии AGTRI-1166CC и NOS3-894TT. Таким образом, инфекционные заболевания во время беременности можно рассматривать как эпигенетический фактор риска развития тяжелой преэклампсии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить механизмы, лежащие в основе этой ассоциации.

Ключевые слова: преэклампсия, одноплодная беременность, генетическая предрасположенность, материнская инфекция, эпигенетический фактор, относительный риск.

Для цитирования: Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Колмакова КА, Плетнева ВА. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 45-51. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-45-51