

О.Ю. Дорн, А.В. Ефремов, С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, А.Б. Масленников

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИЙ У РАБОЧИХ ПЫЛЕОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

ГУЗ «Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр»
ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
ФГУН «Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора»

Системный лейкоцит-индуцированный окислительный стресс, возникающий при пролонгированном производственном воздействии пылевого фактора, приводит к модификации окислительного метаболизма нейтрофилов и эритроцитов, к развитию воспалительно-деструктивных и аутоиммунных процессов в слизистой оболочке желудка, что может стать причиной формирования профессионально обусловленных гастропатий. Для верификации гастропатий, возникающих при техногенном воздействии пылевых аэрозолей, актуален поиск доклинических биологических маркеров повреждения слизистой оболочки желудка. Представлены основные этапы формирования профессионально обусловленных гастропатий, пусковые механизмы, ведущие патогенетические факторы повреждения слизистой оболочки желудка и формирования атрофического фундального гастрита. Использование предложенного комплекса биомаркеров в мониторинге состояния слизистой оболочки желудка у рабочих при проведении периодических и углубленных медицинских осмотров является определяющим в прогнозировании индивидуального риска развития профессионально обусловленных гастропатий и возможным подходом к их профилактике и коррекции.

Ключевые слова: пылевой фактор, профессионально обусловленные гастропатии, окислительный метаболизм нейтрофилов и эритроцитов, воспалительно-деструктивные процессы, атрофический фундальный гастрит.

Воздействие профессионального пылевого фактора сопровождается неспецифическими влияниями на организм в целом, увеличивая риск развития общесоматических заболеваний, среди которых одно из приоритетных мест занимает патология желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Промышленные пыли создают значительную пылевую нагрузку на слизистую оболочку желудка (СОЖ), что, в конечном итоге, может стать причиной развития профессионально обусловленных гастропатий (ПОГ) [3]. Поэтому чрезвычайно актуальным остается вопрос о поиске доклинических биологических маркеров повреждения СОЖ при техногенном воздействии пылевых аэрозолей (ПА).

Современный этап изучения сложного мультифакторного патогенеза ПОГ требует комплексного подхода к изучению системных патологических процессов на субклеточном, клеточном и организменном уровнях [4–6]. Лейкоцит-индуцированный окислительный стресс, возникающий при хроническом производственном пылевом воздействии, обуславливает развитие воспалительно-деструктивных и аутоиммунных процессов в респираторной системе [7–9]. В та-

ких условиях не остается интактной и слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта [1, 10].

Цель исследования — оценить значимость показателей окислительного метаболизма (ОМ) нейтрофилов, эритроцитов, уровней аутоантител к нуклеиновым кислотам крови в прогнозировании индивидуального риска развития ПОГ при техногенном пылевом воздействии и разработать подходы к мониторингу данной патологии у рабочих пылеопасных профессий.

Материалы и методы

Обследованы 80 мужчин — рабочих пылеопасных профессий (средний возраст $47,00 \pm 7,76$ лет). Профессиональный состав рабочих представлен обрубщиками, формовщиками, горнорабочими очистительного забоя, подземными машинистами бурового станка, электро- и газосварщиками. Первую группу (40 человек) составили контактные с ПА условно здоровые рабочие, вторую (40 человек) — рабочие, имеющие подтвержденный диагноз профессиональной хронической пылевой патологии легких (ХППЛ): антракосиликоз, электросварочный пневмокониоз, профессиональный пылевой бронхит. В зависимости от стажа кон-

Таблица 1

Состояние окислительного метаболизма нейтрофилов и эритроцитов у рабочих, контактирующих с пылевыми аэрозолями (ПА) и больных профессиональной хронической пылевой патологией легких (ХППЛ), $M \pm m$

Показатель	Группа контроля (n = 30)	Рабочие, контактирующие с ПА		Больные ХППЛ (n = 41)
		менее 8 лет (n = 16)	более 9 лет (n = 24)	
Индекс фагоцитоза	54,00 ± 4,29	67,00 ± 6,11*#	78,00 ± 5,95*#	93,00 ± 3,78*#
Коэффициент функциональной метаболической активности	0,35 ± 0,02	0,14 ± 0,02*	0,13 ± 0,01*	0,07 ± 0,01*
Диеновые конъюгаты эритроцитов, мкМ/л эр	38,00 ± 0,72	44,00 ± 1,80#	55,50 ± 2,81*#	70,00 ± 1,49*#
Малоновый диальдегид эритроцитов, мкМ/л эр	14,00 ± 0,60	18,00 ± 0,43*	18,50 ± 0,96*#	20,00 ± 0,46*#
Каталаза в эритроцитах, Мкат/гНб	48,00 ± 0,57	45,20 ± 1,05*#	41,90 ± 0,77*#	25,30 ± 1,05*#
SH-группы в эритроцитах, МкМглу/гНб	50,9 ± 0,19	48 ± 0,16*#	45,4 ± 0,26*#	40,5 ± 0,18*#

* величины, достоверно отличающиеся от контрольной группы (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$);

величины, достоверно отличающиеся между группами (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

такта с промышленными аэрозолями в первой группе выделены подгруппы: малостажированные рабочие (стаж пылевого воздействия менее 8 лет) — 16 человек; высокостажированные (стаж пылевого воздействия 8 и более лет) — 24 человека. Контрольную группу составили доноры (30 мужчин) аналогичного возраста, не имеющие контакта с вредными техногенными факторами.

При обследовании пациентов применялись общепринятые клинические, инструментальные и специальные лабораторные методы исследований. Определение интенсивности ОМ нейтрофилов проводилось в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) [11]. Кроме того, оценивалось состояние ОМ в мембранах эритроцитов. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по уровню диеновых конъюгатов (ДК) [12] и малонового диальдегида (МДА) [13]. Состояние компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по содержанию свободных SH-групп [14] и каталазной активности в эритроцитах крови [15]. Определяли уровни аутоантител (ААТ) к нативной и денатурированной ДНК (нДНК и дДНК) тест-системой «ДНК-тест» (ПМЦ «Сибмедприбор», Новосибирск). С помощью тестовой системы «Gastro Panel» (Biohit, Финляндия) исследовали состояние локальной гормональной регуляции секреторной и кислотообразующей функций желудка с косвенной оценкой морфофункционального статуса СОЖ по уровням гормональных факторов: пепсиногена I, пепсиногена II,

гастрина-17 [16]. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по общепринятым методикам.

Результаты и обсуждение

Патологические процессы, протекающие в микроциркуляторном русле при хроническом пылевом воздействии, не могут не сказываться на лейкоцитарном звене. Пылевые частицы, прежде всего, способны стимулировать длительное избыточное образование активных форм кислорода и окислительный стресс [7, 17]. В динамике пылевого воздействия отмечена активация исходного ОМ нейтрофилов (табл. 1): увеличение процента активных нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте (индекс фагоцитоза — ИФ). У малостажированных и высокостажированных рабочих первой группы и у рабочих второй группы ИФ повышался по сравнению с контролем в 1,24; 1,44 и 1,72 раза соответственно ($p < 0,02$). В то же время в индуцированном зимозаном НСТ-тесте коэффициент функциональной метаболической активности (КФМА) нейтрофилов снижался при межгрупповом сравнении и относительно контроля. У малостажированных и высокостажированных рабочих первой группы и у рабочих второй группы КФМА был ниже контрольных значений в 2,50; 2,69 и 5,00 раза соответственно, $p < 0,05$. То, как нейтрофилы отвечают на стимул, представляется важным для развития патологического процесса в микроциркуляторном русле, в том числе возможно и в СОЖ при пылевом воздействии. По-

Таблица 2

Частота выявления повышенных уровней аутоантител к нативной и денатурированной ДНК у контактных с пылевыми аэрозолями (ПА) рабочих и больных профессиональной хронической пылевой патологией легких (ХППО)

Показатель	Группа контроля (n = 30)	Рабочие, контактирующие с ПА		Больные ХППЛ (n = 41)
		менее 8 лет (n = 16)	более 8 лет (n = 24)	
Аутоантитела к нативной ДНК, %	8,35	37,5	50,0	58,5
Аутоантитела к денатурированной ДНК, %	7,0	67,0	75,0	78,0

лученные результаты позволяют предположить, что при этом происходит прайминг нейтрофилов крови сывороточными факторами. Повышение ОМ нейтрофилов является благоприятным фоном не только для развития профессиональной ХППЛ, но и для сочетанных поливисцеральных поражений, в том числе гастропатий. Вероятно, длительная генерация активных форм кислорода нейтрофилами у рабочих, контактирующих с промышленными ПА приводит к истощению их резервных возможностей, что и проявляется в снижении КФМА [7, 17].

Мембраны эритроцитов часто используют как модель для изучения тех или иных патологических процессов [5]. В данном исследовании определялись параметры ОМ эритроцитов для изучения состояния ПОЛ и АОЗ и возможной связи с поражением СОЖ при техногенном воздействии ПА. Анализ полученных данных ОМ эритроцитов у лиц обследованных групп свидетельствует о том, что с увеличением стажа воздействия ПА показатели мембранных процессов липопероксидации у обследованных пациентов достоверно повышались по сравнению с показателями контрольной группы. У малостажированных и высокостажированных рабочих первой группы и у рабочих второй группы уровень ДК повышался относительно контрольных значений в 1,15; 1,46 и 1,84 раза, а МДА — в 1,28; 1,32 и 1,43 раза соответственно ($p < 0,001$). При оценке состояния АОЗ в мембранах эритроцитов в динамике пылевого воздействия выявлено статистически достоверное снижение показателей в обследованных группах по сравнению с контрольной группой. У малостажированных, высокостажированных рабочих первой группы и у рабочих второй группы каталазная активность была снижена в 1,06; 1,14 и 1,89 раза,

а сульфгидрильная активность — в 1,06; 1,12 и 1,25 раза соответственно (*табл. 1*).

В *табл. 2* приведена частота выявления повышенных уровней ААТ к нуклеиновым кислотам в крови. У малостажированных, высокостажированных рабочих первой группы и у пациентов второй группы частота выявления высоких уровней ААТ к дДНК была выше по сравнению с контрольными значениями в 9,57; 10,71 и в 11,4 раза соответственно ($p < 0,001$). В то же время частота выявления высоких уровней аутоантител к нДНК у пациентов первой группы и у больных в группе с профессиональной ХППЛ была выше по сравнению с контрольной группой в 4,49; 5,98 и в 7,0 раза соответственно, $p < 0,05$ (*табл. 2*). Таким образом, при пролонгированном пылевом воздействии выявляется повышение маркеров активности воспалительно-деструктивных и аутоиммунных процессов у рабочих пылеопасных профессий.

Исследование локальной гормональной регуляции секреторной и кислотообразующей функций желудка и косвенная оценка морфофункционального статуса СОЖ проводились с помощью тестовой системы «Gastro Panel». Полученные данные обрабатывались специализированной статистической программой «Gastro Soft» с определением относительного риска (ОР) развития различных типов поражения желудка (гастриты неатрофический, атрофический фундальной и (или) антральной локализации). В динамике пылевого воздействия значительно повышалась вероятность ОР развития атрофического фундального гастрита (АФГ) и составляла в первой группе у малостажированных рабочих $10,35 \pm 4,80$ %, у высокостажированных — $14,35 \pm 4,28$ %, у рабочих второй группы — $19,40 \pm 3,62$ %, что превышает контрольные

Таблица 3

Вероятность относительного риска развития различных типов гастропатий у рабочих, контактирующих с пылевыми аэрозолями (ПА) и больных профессиональной хронической пылевой патологией легких (ХППЛ), $M \pm m$

Состояние слизистой оболочки желудка	Группа контроля (n = 30)	Рабочие, контактирующие с ПА		Больные ХППЛ (n = 41)
		менее 8 лет (n = 16)	более 8 лет (n = 24)	
Нормальная, %	86,80 ± 0,92	67,70 ± 4,60*	64,60 ± 3,80*	62,90 ± 3,34*
Антральный атрофический гастрит, %	2,10 ± 0,39	4,50 ± 0,35*	4,65 ± 0,19*	4,10 ± 0,23*#
Тотальный атрофический гастрит, %	0,50 ± 0,02	0,40 ± 0,30#	1,50 ± 0,42#	1,00 ± 0,19*#
Фундальный атрофический гастрит, %	1,50 ± 1,07	10,35 ± 4,80*	14,35 ± 4,28*	19,40 ± 3,62*
Неатрофический гастрит, %	16,10 ± 1,43	12,50 ± 1,47*#	12,55 ± 1,18*#	10,00 ± 0,69*#

* величины, достоверно отличающиеся от контрольной группы (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$);

величины, достоверно отличающиеся между группами (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

значения в 6,9; 9,5 и 12,9 раза соответственно, ($p < 0,05$). Вероятность возникновения атрофического антрального и тотального гастритов в динамике пылевого воздействия также имела тенденцию к увеличению. В первой группе вероятность ОР развития атрофического антрального и тотального гастрита составляла у малостажированных рабочих $4,5 \pm 0,35$ % и $0,4 \pm 0,3$ %, а у высокостажированных рабочих – $4,65 \pm 0,19$ % и $1,5 \pm 0,42$ % соответственно. У больных профессиональной ХППЛ вероятность ОР развития антрального и тотального гастрита составляла $4,1 \pm 0,23$ % и $1,0 \pm 0,19$ % (табл. 3).

Динамика показателей окислительного метаболизма нейтрофилов и эритроцитов и уровней ААТ к нуклеиновым кислотам в крови при пылевом воздействии имела достоверную связь с увеличением вероятности ОР развития АФГ. Отмечена умеренная положительная связь изменения показателей кислородзависимой биоцидности нейтрофилов и увеличения вероятности ОР развития АФГ (ИФ $r = 0,311$ и КФМА $r = -0,339$). Выявлена положительная корреляция между показателями ОМ эритроцитов и повышением вероятности ОР развития АФГ (МДА $r = 0,397$ и ДК $r = 0,517$). Кроме того, высокая вероятность ОР развития АФГ выявлялась при снижении каталазной и сульфгидрильной активности эритроцитов ($r = -0,481$ и $-0,506$), а так же при увеличении уровней ААТ к нуклеиновым кислотам (нДНК $r = 0,484$ и дДНК $r = 0,552$). Итак, полученные данные подтверж-

дают участие системного окислительного стресса, воспалительно-деструктивных и аутоиммунных процессов в патогенезе ПОГ у рабочих пылеопасных профессий.

На основе комплексной клинико-лабораторной оценки вероятности ОР развития гастропатий у рабочих пылеопасных профессий, направленной на изучение гормонально-регуляторных, биохимических и иммунологических механизмов патогенеза повреждения СОЖ при воздействии пылевого фактора, предложены подходы к технологии прогнозирования индивидуального риска развития ПОГ и к мониторингу состояния здоровья работающих в условиях техногенного воздействия ПА. В основе данной технологии лежит принцип выявления рабочих, чувствительных к пылевому фактору, и формирование на этой основе групп рабочих диспансерного учета с риском развития ПОГ. Предлагаемая технология мониторинга состояния СОЖ у рабочих при периодических медицинских осмотрах и в условиях углубленного обследования включает комплексный клинико-лабораторный скрининг и исследование параметров ОМ нейтрофилов, эритроцитов, уровней ААТ к нуклеиновым кислотам в крови, морфофункционального статуса СОЖ.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что при техногенном пылевом воздействии происходит модификация ОМ нейтрофилов и эритроцитов крови с развитием системного окислительного стресса, отмеча-

ется появление ААТ к нуклеиновым кислотам. По-видимому, при длительной пылевой экспозиции в организме у рабочих происходят некомпенсированные изменения, отражающие развитие патологических процессов в СОЖ, характеризующиеся модификацией количественного спектра факторов локальной гормональной регуляции секреторной и кислотообразующей функций желудка. Количественная динамика локальных гормонально-регуляторных факторов СОЖ свидетельствует о существенных патологических морфофункциональных процессах при пылевом воздействии, что может служить причиной развития ПОГ у рабочих пылеопасных профессий. Полученные данные обосновывают возможность применения предложенного клинико-лабораторного комплекса для оценки активности системного воспалительно-деструктивного и аутоиммунного процессов и подтверждают значимость определения биохимических, иммунологических, гормонально-регуляторных и морфофункциональных параметров при прогнозировании индивидуального риска развития ПОГ у рабочих пылеопасных профессий. Прогнозирование риска развития ПОГ должно основываться на анализе многофакторных компонентов с учетом патогенеза заболевания, адаптивных возможностей организма, позволяющих более эффективно решать вопросы профилактики и коррекции этих нарушений.

INTEGRAL CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF GASTROPATHY RISK BEHAVIOR APPEARING IN WORKERS HAVING DUSTY DANGEROUS PROFESSIONS

O.Y. Dorn, A.B. Efremov, S.A. Peskov, E.L. Poteryaeva, A.B. Maslennikov

Systemic leukocyte – induced acid stress appearing during prolonged industrial exposure of dusty factor, causes the modification of acid metabolism of erythrocytes and neutrophils, the development of inflammatory-destructive and autoimmune processes in the mucous membrane of the stomach, that can contribute the formation of professionally conditioned gastropathies. For verification of gastropathies appearing during technological exposure of dusty aerosols the research of preclinical biological markers of injury of the mucous membrane of the stomach is very topical. There are principal stages of formation of professionally conditioned gastropathies, starting mechanisms, main pathogenetic factors of injury of mucous membrane of the stomach and formation of fundal gastritis. The using of proposed complex of biomarkers in monitoring

of the condition of the mucous membrane of the stomach from workers during periodical and accurate medical examinations is the most important in the prognoses of individual risk of the development of professionally conditioned gastropathies and possible approaches for their prophylactic and correction.

Литература

1. Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. и др. Патология гастродуоденальной зоны у больных с профессиональными бронхолегочными заболеваниями // Городская науч.-практ. конф.: Тез. докл. Новосибирск, 2005. 174–175.
2. Лобанова Е.А., Лощилов Ю.А., Тарасова Л.А. и др. Некоторые особенности патологии желудка при профессиональных заболеваниях // Мед. труда и пром. экология. 2002. 11. 10–13.
3. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И. и др. Пневмокониозы: патогенез и биол. профилактика. Екатеринбург, 1995. 326 с.
4. Песков С.А. Факторы индивидуального риска развития висцеропатий при воздействии промышленных аэрозолей в условиях современного производства: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2006.
5. Сухаревская Т.М., Никифорова Н.Г., Потеряева Е.Л. и др. Прогноз риска развития профессиональной патологии на основе некоторых биологических маркеров // Медико-экологические проблемы здоровья работающего населения / Под ред. Н.Ф. Измерова, В.Д. Суржикова. М.; Новокузнецк, 2000. 25–27.
6. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И. и др. Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни. Новосибирск, 2000. 238 с.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, 1989.
8. Степанов Ю.М. Морфологическая характеристика апоптоза и митотической активности эпителиоцитов желудка у больных неатрофическими и атрофическими формами хронического гастрита // Врачебное дело. 2000. 5. 39–42.
9. Aho S., Peltonen J., Jalkanen M., Kulonen E. Effect of silica on a culture of rat peritoneal macrophages // Ann. Occup. Hyg. 1979. 22. 3. 285–296.
10. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. Пермь, 2003.
11. Полевщиков А.В., Киселева Е.П. Метод автоматизированного учета НСТ-теста // Клиническая лабораторная диагностика. 1984. 4. 27–29.
12. Верболович В.П. Определение первичных продуктов перекисного окисления липидов // Лабораторное дело. 1989. 12. 57.

13. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабораторное дело. 1985. 1. 60–61.
14. Рубина Х.М., Романчук Л.А. Методы определения сульфгидрильной активности в эритроцитах крови // Вопросы медицинской химии. 1961. 7. 6. 652–655.
15. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Определение каталазной активности в эритроцитах крови // Лабораторное дело. 1988. 1. 16–18.
16. Сиппиев П., Форсблум Э., Суованейми О. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита // РЖГГИ. 2002. 3. 46–51.
17. Песков С.А., Ефремов А.В., Потеряева Е.Л. и др. Современные возможности медицинского мониторинга индивидуального риска висцеропатий при воздействии промышленных аэрозолей // Бюл. СО РАМН. 2006. 1. 82–84.