

## ГІГІЕНА ТА ПРОФЕСІЙНА ПАТОЛОГІЯ

УДК 616-003.662:616.12-008.331.1./621.74

*І.Ф. Костюк, О.П. Нагорна*

*Харківський національний медичний університет*

### **РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ФІБРОНЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ ПРИ СИЛІКОЗІ ЛИВАРНИКІВ**

В результаті обстеження 101 хворого на силікоз встановлено, що прогресування силікозу асоціюється з переходом інтерстиціального фіброзу у вузликовий і супроводжується більш вираженими клінічними ознаками захворювання. При вузликовому фіброзі частіше, ніж при інтерстиціальному, спостерігаються скарги на вологий кашель (у 73,2 %;  $p < 0,01$ ) та біль у грудній клітці (у 85,7 %;  $p < 0,01$ ), зниження життєвої ємності легенів (у 82,2 %;  $p < 0,01$ ) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (у 96,4 %;  $p < 0,01$ ). Розвиток вузликового фіброзу при силікозі характеризується змінами функції ендотелію — підвищенням рівня ендотеліну-1 у 2,3 рази ( $p < 0,01$ ) і зниженням рівня фібрoneктину в плазмі крові, пов'язаним з підвищеними втратами його плазмової фракції при формуванні сполучнотканинних силікотичних вузликів.

**Ключові слова:** силікоз, машинобудування, фібрoneктин, ендотелін-1.

Хвороби органів дихання посідають одне з провідних місць у структурі професійної захворюваності як в Україні, так і в усьому світі [1]. Серед респіраторної патології особлива увага приділяється силікозу — професійному захворюванню легенів, яке зумовлено впливом пилу, що містить двоокис кремнію, і характеризується розвитком дифузного пневмофіброзу. Високий ризик розвитку силікозу встановлений у робітників ливарного виробництва, де концентрація кварцового пилу нерідко в декілька разів перевищує нормативні значення [2]. Особливість даного захворювання полягає не тільки в його розповсюженості (до 38 % випадків пилової патології в залежності від параметрів пилу в повітрі робочої зони), а й, головним чином, у його абсолютній незворотності та безперервному прогресуванні легеневого фіброзу навіть після припинення дії етіологічного фактора [3].

Частий розвиток ускладнень, приєднання вторинної інфекції, численні позалегенові про-

яви та стовідсоткова інвалідизація обумовлюють медичну й соціально-економічну значущість проблеми вивчення патогенетичних аспектів розвитку силікозу, пошуку шляхів ранньої діагностики та прогнозу захворювання [4].

Метою дослідження було вивчення клініко-патогенетичних особливостей силікозу у ливарників у залежності від типу фіброзу та визначення рівня ендотеліну-1 і фібрoneктину як маркерів прогресування силікозу та фіброзу у ливарників.

**Матеріал і методи.** За умов стаціонара клініки НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ було обстежено 101 чоловіка, хворого на силікоз ливарників. Середній вік досліджуваних становив  $(54,90 \pm 4,87)$  року. Відповідно до класифікації пневмоконіозів (2002 р.) у 97 осіб (96,0 %) встановлено силікоз I стадії, у 4 пацієнтів (4,0 %) — силікоз II стадії. У контрольну групу ввійшли 15 практично здорових осіб.

© І.Ф. Костюк, О.П. Нагорна, 2012

Легеневу недостатність I ступеня визначали у 55 пацієнтів (54,4%), II ступеня — у 46 (45,6%) відповідно до класифікації Асоціації фтизіатрів та пульмонологів України (2003 р.). За тривалістю захворювання на силікоз пацієнти були розподілені на такі групи: вперше виявлений силікоз (17 чоловіків), тривалість захворювання 1–5 років (69 осіб), від 6 до 10 років (8 хворих), від 11 до 15 років (4 пацієнти), понад 15 років (3 чоловіки). Середня тривалість захворювання становила  $(3,49 \pm 2,68)$  року. За професією пацієнти розподілилися на дві групи: 1-ша — обрубники (24 хворих) і 2-га — формувальники та ін. (77 пацієнтів).

Аналізували скарги хворих, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження, загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень. При вивченні рентгенограм оцінювали характер легеневого малюнка, наявність лінійних, сітчастих, тяжистих (інтерстиціальна форма фіброзу) та округлих затемнень (вузликова форма), їхню величину (у мм), ступінь вираженості, площу розповсюдження, локалізацію (одно- чи двобічна).

Стан функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали за допомогою комп'ютерної спірографії («Master-Screen», Erich Jaeger, Німеччина) з аналізом кривої «потік–об'єм».

Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) в плазмі крові досліджували імуноферментним методом за допомогою набору «Endothelin-1 ELIZA system» (Великобританія). Для визначення рівня фібрoneктину в плазмі крові застосовували імуноферментний метод з використанням тест-системи «Immunotech» (м. Москва). Всі дослідження здійснювали до початку лікування. Кров забірали вранці натщесерце.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою регресійного, кореляційного, дисперсійного аналізів з використанням програми «Microsoft Excel». Якісні ознаки визначали за допомогою незалежних випробувань Бернуллі (з поправкою Йейтса на безперервність).

**Результати та їх обговорення.** За характером легневих змін, виявлених рентгенологічно, виділили хворих із вузликовим (56 осіб) та інтерстиціальним, дифузно-склеротичним (45 осіб) силікозом. При інтерстиціальному фіброзі найбільш часто (29 пацієнтів — 64,4%) виявлялися нерізко виражені малі затемнення неправильної форми з двох боків — лінійні та сітчасті, шириною до 1,5 мм (s/s, 1/1). Такі ж помірно виражені

зміни, при яких легневий малюнок ще добре диференціюється, визначалися у 11 (24,5%) осіб (s/s, 2/2); у 5 (11,1%) хворих — помірно виражені малі тяжисті затемнення неправильної форми шириною від 1,5 до 3,0 мм, при яких легневий малюнок диференціювався частково (t/t, 2/2). При вузликовому фіброзі переважали малі округлі затемнення з чіткими контурами (вузлики) розміром до 1,5 мм у невеликій кількості з обох боків на тлі інтерстиціальних змін — sp/sp, 1/1 (22 пацієнти — 39,3%). Помірну кількість таких самих затемнень було виявлено у 21 (37,5%) хворого (sp/sp, 2/2). Вузлики розміром від 1,5 до 3,0 мм у помірній кількості визначалися у 9 (16,1%) пацієнтів (pq/pq, 2/2). Численні вузлики розміром від 1,5 до 3,0 мм і від 3,0 до 10 мм виявлялися у 4 (8,0%) хворих (pq/pq, 3/3 та qr/qr, 3/3).

При аналізі клінічних проявів силікозу в групах із різним типом фіброзу встановлено, що у хворих із вузликовим фіброзом були більш виражені клінічні ознаки. Визначено позитивний помірний кореляційний зв'язок між вираженістю задишки та тривалістю силікозу у хворих із вузликовим фіброзом ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ) і слабкий — у хворих з інтерстиціальним фіброзом ( $r=+0,29$ ;  $p<0,1$ ).

Хворі з вузликовим легневим фіброзом частіше, ніж хворі з інтерстиціальним фіброзом, висували скарги на біль у грудній клітці (85,7% проти 77,7%;  $p<0,01$ ). Плевральний характер болю підтвердила частота встановлених плевральних змін у хворих із вузликовим фіброзом (62,5% проти 40,0%;  $p<0,01$ ). При аналізі показників ФЗД у хворих на силікоз встановлено зниження об'ємних і швидкісних показників: VC — у 67,3% обстежених осіб, FVC — у 84,2%, FEV1 — у 85,1%, FEV1/FVC — у 32,7%. Середні значення цих показників у хворих на силікоз були істотно нижчими, ніж у осіб контрольної групи. Так, VC становив  $(68,0 \pm 8,1)$ %, FVC —  $(65,4 \pm 10,4)$ %, FEV1 —  $(61,0 \pm 9,2)$ %, FEV1/FVC —  $(74,90 \pm 9,39)$ % ( $p<0,01$ ). Отже, встановлено зниження статичних і динамічних об'ємів легенів порівняно з контролем та погіршення прохідності повітряних шляхів ( $p<0,01$ ). Порушення ФЗД спостерігалось за рестриктивним типом із приєднанням у частини хворих обструктивного компонента. Очевидно, окрім зниження еластичності легеневої тканини, що традиційно вважається провідним механізмом вентиляційних змін при силікозі, свій внесок у формування легеневої недостат-

ності робить також зниження бронхіальної прохідності. Роль порушення ФЗД у розвитку силікозу підтверджено наявністю негативного кореляційного зв'язку між спірографічними показниками та вираженістю задишки: VC —  $r=-0,23$  ( $p<0,05$ ), FVC —  $r=-0,19$  ( $p<0,1$ ), FEV1 —  $r=-0,21$  ( $p<0,05$ ). У хворих із вузликковим фіброзом частіше визначалося зниження VC (82,2 % проти 48,8 %;  $p<0,01$ ) і FEV1 (96,4 % проти 71,1 %;  $p<0,01$ ). Дані факти свідчать про більшу вираженість патологічного процесу при вузликковій формі силікозу.

При силікозі створюються передумови для розвитку ендотеліальної дисфункції. Доведено, що легенева тканина бере участь у метаболізмі ET-1 і за нормальних фізіологічних умов більша частина ET-1 підлягає утилізації в легенях. При розвитку патології бронхолегеневої системи ці процеси порушуються [5]. Крім того, персистуючий імунізапальний процес при силікозі може сприяти додатковому виробленню цього пептиду. Останній викликає підвищення тону судин, що має істотне значення в розвитку гемодинамічних зрушень і може сприяти розвитку АГ. Прогресування бронхолегеневого процесу призводить до зниження розтяжності тканини легень, розвитку обструкції дихальних шляхів, наростання гіпоксії, а остання є самостійним фактором, що впливає на ендотелій.

Нами було встановлено підвищення рівня ET-1 у 67,6 % обстежених хворих, середнє значення показника було достовірно підвищено порівняно з контролем і становило відповідно ( $8,48\pm 0,55$ ) пмоль/л проти ( $4,24\pm 0,54$ ) пмоль/л ( $p<0,001$ ). Збільшення рівня ET-1 було виявлено рівною мірою як у обрубників (у 68,4 %), так і у формувальників (у 67,3 %). І це закономірно, оскільки ливарники обох професійних груп працюють за умов підвищеного вмісту пилу, що ще раз підтверджує роль професійного аспекту в патогенезі захворювання.

Встановлено, що кількість осіб із підвищеними концентраціями ET-1 збільшувалась у міру збільшення тривалості захворювання: від 69,2 % при первинній діагностиці захворювання до 100,0 % при тривалості 11–15 років ( $p<0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок між рівнем ET-1 та тривалістю силікозу ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ). Наведені дані свідчать про збільшення рівня ET-1 у плазмі крові зі збільшенням тривалості за-

хворювання, що можна пов'язати з прогресуванням силікотичного процесу.

Відомо, що серед різноманітних функцій ET-1 розглядається його роль як прозапального цитокіну, він відіграє важливу роль у розвитку фіброзних процесів у легенях [6]. Цей пептид сприяє первинній презентації нейтрофілів до дії антигену, вивільненню цими клітинами еластази, утворенню в моноцитах IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, ФНП- $\alpha$ , ФНП- $\beta$ , колонієстимулюючого фактора. Крім того, вважають, що ET-1 є профіброгенним цитокіном, оскільки він, взаємодіючи з іншими профібротичними медіаторами, стимулює хемотаксис та проліферацію фібробластів, диференціювання їх у міофібробласти та продукцію проколагену. Він чинить мітогенний вплив на гладеньком'язові клітини та фібробласти, взаємодіє з різними факторами росту, в тому числі і з фактором росту фібробластів, інсуліном, що стимулює трансформацію та репродукцію клітин [7].

У зв'язку з цим ми припустили участь ET-1 у розвитку фіброзу легеневої тканини у хворих на силікоз. Нами встановлено підвищення рівня ET-1 у плазмі крові як при інтерстиціальному, так і при вузликковому силікозі. Серед осіб із вузликковим пневмофіброзом переважали пацієнти (81,2 %) з підвищеним рівнем ET-1 в крові, при інтерстиціальних змінах у легенях його концентрація збільшувалася рідше (в 57,2 %;  $p<0,05$ ).

При порівнянні середніх значень ET-1 у хворих на силікоз залежно від характеру фіброзу встановлено, що при інтерстиціальному фіброзі рівень ET-1 становив ( $6,92\pm 0,60$ ) пмоль/л, при вузликковому був вищим — ( $9,72\pm 1,05$ ) пмоль/л ( $p<0,05$ ). Крім того, у хворих із вузликковим фіброзом визначався більш виражений негативний кореляційний зв'язок між вентиляційними порушеннями та рівнями ET-1 (VC —  $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ; FVC —  $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ; FEV1 —  $r=-0,37$ ;  $p<0,1$ ), ніж у осіб з інтерстиціальним фіброзом (VC —  $r=-0,25$ ;  $p<0,1$ ; FVC —  $r=-0,19$ ;  $p<0,2$ ; FEV1 —  $r=-0,28$ ;  $p<0,1$ ). Більш істотні кореляційні зв'язки при вузликковому фіброзі свідчать про роль ET-1 у формуванні фіброзного процесу і дозволяють використовувати ET-1 як маркер переходу інтерстиціальної форми силікозу у вузликкову, тобто прогресування захворювання.

Відомо, що фіброгенний кварцовий пил впливає на макрофаги і стимулює виділення ними фібрoneктину, який у свою чергу сти-

мулює фагоцитарну активність макрофагів, бере участь у механізмі «дихального вибуху», підсилює продукцію фагоцитами активних форм кисню, проліферацію фібробластів, викликає агрегацію та формування клітинно-пилового вузлика [8]. Наведене дозволило припустити участь фібрoneктину в розвитку силікозу.

В результаті дослідження було встановлено підвищення рівня фібрoneктину у хворих на силікоз —  $(506,98 \pm 111,48)$  мг/л проти  $(286,0 \pm 20,0)$  мг/л в контролі ( $p < 0,05$ ). Між рівнем фібрoneктину плазми крові та віком пацієнтів визначався помірний позитивний кореляційний зв'язок ( $r = +0,40$ ;  $p < 0,05$ ). Зі збільшенням стажу роботи за пилових умов збільшувалась кількість осіб із підвищеною концентрацією фібрoneктину крові (від 37,5 до 54,6 %). Середні показники фібрoneктину в групі осіб зі стажем роботи більше 15 років перевищували показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Серед обрубників визначалася більша кількість осіб із підвищеним рівнем фібрoneктину (75,0 %), ніж серед формувальників та ін. (44,5 %). Більш часте підвищення концентрації фібрoneктину плазми крові у обрубників можна пов'язати з розвитком у цій групі більш вираженої ендотеліальної дисфункції з підвищенням утворенням ЕТ-1, який підсилює, у свою чергу, секрецію фібрoneктину. Має значення той факт, що у 83,3 % обстежених нами обрубників та у 66,2 % формувальників визначалася АГ ( $p < 0,05$ ).

При вивченні впливу тривалості захворювання на вміст фібрoneктину встановлено, що при збільшенні тривалості захворювання до 11–15 років збільшувалася кількість осіб із підвищеним рівнем фібрoneктину в плазмі крові. Вплив тривалості захворювання на рівень фібрoneктину підтверджувався встановленим позитивним кореляційним зв'язком між цими показниками ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

Було виявлено кореляційні зв'язки між рівнями фібрoneктину та деякими клінічними показниками. Так, рівень фібрoneктину був позитивно пов'язаний із вираженістю задишки у обстежених осіб ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляційний зв'язок між показниками фібрoneктину та вентиляційними порушеннями був негативним (VC —  $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ; FVC —  $r = -0,50$ ;  $p < 0,02$ ; FEV1 —  $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ).

Отримані результати дозволяють говорити про те, що фібрoneктин бере участь у розвитку вентиляційних порушень при силікозі.

Вивчення вмісту фібрoneктину в плазмі крові залежно від характеру фіброзу підтвердило, що у хворих з інтерстиціальним фіброзом рівні фібрoneктину підвищувалися у 74,1 % випадків, а у хворих із вузликовим фіброзом — навпаки, частіше за все знижувалися (у 72,0 %;  $p < 0,001$ ), що можна пов'язати з використанням фібрoneктину при формуванні вузликів. Середній рівень цього глікопротеїду в плазмі крові хворих з інтерстиціальним силікозом у 2,1 разу перевищував показник здорових осіб і у 1,7 разу — показник у пацієнтів із вузликовим силікозом. Отже, підвищені рівні фібрoneктину в плазмі крові наших пацієнтів найбільш часто асоціюються з інтерстиціальним характером фіброзу, що узгоджується з даними [9, 10]. Зниження рівня цього глікопротеїду в осіб із вузликовим фіброзом може свідчити про збільшення споживання фібрoneктину у зв'язку з підсиленням утворенням сполучної тканини в легенях при переході інтерстиціальної форми силікозу у вузликову. Таким чином, більш ранні прояви захворювання супроводжуються підсиленням виділення фібрoneктину альвеолярними макрофагами і збільшенням його рівня в крові, а прогресування — інтенсивним колагеноутворенням, розвитком вузликових змін і зниженням рівня фібрoneктину.

### Висновки

1. Прогресування силікозу асоціюється з переходом інтерстиціального фіброзу у вузликовий і супроводжується більш вираженими клінічними ознаками захворювання. При вузликовому фіброзі частіше, ніж при інтерстиціальному, спостерігаються скарги на вологий кашель (73,2 %;  $p < 0,01$ ) і біль у грудній клітці (85,7 %;  $p < 0,01$ ), зниження життєвої ємності легенів (у 82,2 %;  $p < 0,01$ ) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (у 96,4 %;  $p < 0,01$ ).

2. Розвиток вузликового фіброзу при силікозі характеризується змінами функції ендотелію — підвищенням рівня ендотеліну-1 у 2,3 разу ( $p < 0,01$ ) і зниженням рівня фібрoneктину в плазмі крові, пов'язаним з підвищеними втратами його плазмової фракції при формуванні сполучнотканинних силікотичних вузликів.

**Перспективою подальших досліджень** є оцінка особливостей рівнів ендотеліну-1 та фібрoneктину в робітників окремих професійних груп.

**Список літератури**

1. Кундієв Ю. І. Порівняльна характеристика стану професійної захворюваності в Україні і світі / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна, Л. О. Добровольський // Український журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 2. — С. 3–11.
2. Goldyn S. R. The burden of exposure-related diffuse lung disease / S. R. Goldyn, R. Condos, W. N. Rom // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — № 6. — P. 591–602.
3. Sherson D. Silicosis in the twenty first century / D. Sherson // Occup. Environ. Med. — 2002. — № 11. — P. 721–722.
4. Kuschner W. G. Occupational lung disease. Part 2. Discovering the cause of diffuse parenchymal lung disease / W. G. Kuschner, P. Stark // Postgrad. Med. — 2003. — № 4. — P. 81–88.
5. Henno P. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endothelin-1 / P. Henno, C. Maurey, C. Danel // Eur. Respir. J. — 2009. — № 6. — P. 1329–1337.
6. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / B. D. LaMarca, M. J. Ryan, J. S. Gilbert [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. — 2007. — № 6. — P. 480–485.
7. Garnarczyk A. Characteristic of the endogenous peptides-endothelins and their role in the connective tissue fibrosis / A. Garnarczyk, M. Jurzak, K. Gojniczek // Wiad Lek. — 2008. — № 61. — P. 126–134.
8. Басанець А. В. Вплив пилового фактора на розвиток пневмоконіозу у шахтарів України / А. В. Басанець // Довкілля та здоров'я. — 2007. — № 2. — С. 55–58.
9. Жестков А. В. Иммунодиагностика пылевых заболеваний легких / А. В. Жестков // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2000. — № 1. — С. 66–70.
10. Любченко П. Н. Значение новых диагностических технологий для оценки прогноза профессиональных заболеваний / П. Н. Любченко // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 12. — С. 7–12.

**И.Ф. Костюк, Е.П. Нагорная**

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФИБРОНЕКТИНА В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА ПРИ СИЛИКОЗЕ ЛИТЕЙЩИКОВ**

В результате обследования 101 больного силикозом установлено, что прогрессирование силикоза ассоциируется с переходом интерстициального фиброза в узелковый и сопровождается более выраженными клиническими признаками заболевания. При узелковом фиброзе чаще, чем при интерстициальном, наблюдаются жалобы на влажный кашель (у 73,2 %;  $p < 0,01$ ) и боль в грудной клетке (у 85,7 %;  $p < 0,01$ ), снижение жизненной емкости легких (у 82,2 %;  $p < 0,01$ ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (у 96,4 %;  $p < 0,01$ ). Развитие узелкового фиброза при силикозе характеризуется изменениями функции эндотелия — повышением уровня эндотелина-1 в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) и снижением уровня фибронектина в плазме крови, связанным с повышенными потерями его плазменной фракции при формировании соединительнотканых силикотических узелков.

**Ключевые слова:** силикоз, машиностроение, фибронектин, эндотелин-1.

**I.F. Kostyuk, E.P. Nagornaya**

**ROLE OF ENDOTHELIN-1 AND FIBRONECTIN IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY FIBROSIS IN SILICOSIS OF FOUNDRY WORKERS**

As a result of examination of 101 patients with silicosis it was stated, that progression of silicosis is associated with transformation of interstitial fibrosis into nodular and it is accompanied by more expressed clinical signs of the disease. In case of nodular fibrosis more often than in case of interstitial type there are complaints on cough (in 73,2 %;  $p < 0,01$ ) and pain in chest (85,7 %;  $p < 0,01$ ), decrease of vital capacity (in 82,2 %;  $p < 0,01$ ) and forced expiratory volume for 1<sup>st</sup> second (in 96,4 %;  $p < 0,01$ ). Development of nodular fibrosis in silicosis is characterized by changes of endothelial function with elevation of endothelin-1 in 2,3 times ( $p < 0,01$ ), decrease of fibronectin level in blood plasma connected with loss of its plasma fraction during formation of fibrous silicotic nodules.

**Key words:** silicosis, machine-building industry, fibronectin, endothelin-1.

Поступила 08.09.11