

УДК 616-08-035

АНТИОКСИДАНТНАЯ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

¹Власова Е.М., ¹Алексеев В.Б., ²Шевчук В.В.

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь;

²ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: okolo65@mail.ru

Проведена оценка эффективности применения цитофлавина в комплексной терапии направленной на снижение сенсибилизации организма и аллергических заболеваний у работников химических производств. Клинико-лабораторная оценка проводилась до назначения медикаментозной терапии и после 10 дневного курса терапии. Введение цитофлавина устраняет микроциркуляторные расстройства и улучшает лимфодренажную функцию. Препарат оказывает также капилляропротективное действие. Цитофлавин способствует торможению процессов ПОЛ клеточных мембран, препятствуя повреждающему действию свободных радикалов. Таким образом, нормализация показателей системы антиоксидантной защиты и иммунного статуса, сопровождающаяся удлинением межрецидивного периода и снижением количества рецидивов, указывает на целесообразность включения препарата цитофлавин® в комплексную терапию АЗ.

Ключевые слова: сенсибилизация организма, аллергические заболевания, цитофлавин, комплексная терапия

ANTIOXIDANT METABOLIC THERAPY OF ALLERGIC DISEASES IN WORKERS EXPOSED TO INDUSTRIAL ALLERGENS

¹Vlasova E.M., ¹Alekseev V.B., ²Shevchuk V.V.

¹Federal scientific center for medical and preventive health risk management technologies to public health, Perm;

²Perm state medical University n.a. E.A. Wagner, Perm, e-mail: okolo65@mail.ru

The estimation of efficiency of application of cytoflavin in complex therapy aimed at reducing sensitization of the organism and allergic diseases among workers in chemical plants. Clinical and laboratory evaluation was carried out prior to the appointment of medical therapy and after a 10-day course of therapy. The introduction of cytoflavin eliminates microcirculatory disorders and improves lymphatic drainage function. The drug has also capillarisation action. Cytoflavin contributes to the inhibition of peroxidation processes of cellular membranes, preventing the damaging effects of free radicals. Thus, normalization of the indicators of the antioxidant defense system and immune status, accompanied by a lengthening magnetizing period and reducing the number of relapses, indicates the desirability of drug cytoflavin® integrated terapeia of allergic diseases.

Keywords: sensitization of the organism, allergic diseases, cytoflavin, complex therapy

Развитие промышленности, производство новых химических веществ и соединений, химизация сельского хозяйства, строительство предприятий микробиологической промышленности и новых промышленных комплексов сопровождаются увеличением числа рабочих, контактирующих с неблагоприятными производственными факторами, способствующими сенсибилизации, которая в большинстве случаев развивается вследствие контакта с комплексом вредных производственных факторов. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) XXI век становится веком аллергических заболеваний (АЗ), распространенность аллергических заболеваний, увеличивается в 2–3 раза каждые 10 лет. Аллергическая патология входит в шестерку наиболее частых заболеваний человека, по статистике, аллергией страдает каждый пятый житель планеты; от 15 до 35% населения РФ. Заболевания, возникающие в результате воз-

действия на организм производственных аллергенов и раздражающих веществ полиморфны; они поражают кожные покровы, дыхательную систему, органы зрения; почти всегда влияют на функцию вегетативной нервной системы. Особенности иммунной системы обуславливают сохранение повышенной чувствительности в течение длительного периода времени и развитие поливалентной сенсибилизации [3]. Лечение данной патологии требует, в связи с этим, использования новых методов терапии, направленных на сохранение трудоспособности работника [2].

Цель работы: на основе клинико-функционального обследования пациентов группы риска на развитие профаллергоза до и после применения комплексного препарата цитофлавина® оценить эффективность его применения в терапии, направленной на снижение сенсибилизации организма.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы пациентов диспансерного наблюдения, проходившие лечение с целью коррекции состояния здоровья в стационаре Центра медицины труда и профпатологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». В группу наблюдения включены 85 работающих: электрогазосварщики – 30 работников, изолировщики – 55, получавших стандартную терапию и цитофлавин®, в группу сравнения – 80 работников тех же профессий, получавших стандартную терапию (антигистаминный препарат: H₁-гистаминблокатор III поколения фексадин 180 мг 1 раз/сут. per os 14 дней; гипосенсибилизирующее средство: тиосульфат натрия р-р д/в/в введения 30% (3 г/10 мл). 10 мл в/в струйно 10 дней; мембраностабилизатор тучных клеток: кромоглициевая кислота. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и структуре АЗ (риноконъюнктивит – Н10.1, J30.3 (36 чел.), ринофаринголарингит – J39.3 (26 чел.), аллергический контактный дерматит – L23.0 (43 чел.), аллергическая крапивница – L50.0 (41 чел.), бронхиальная астма – J45.8 (19 чел.); 25 пациентов имели признаки двух и более аллергозов. Возраст обследуемых $44,3 \pm 5,7$ лет, стаж работы в условиях воздействия вредных производственных факторов $14,7 \pm 6,2$ лет. Исследуемый препарат: цитофлавин® (научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»; код АТХ: N07XX; Р N003135/01; 2021-11-08 – 0000-00-00). Длительность лечения 10 дней. Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICH GCP, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.) и требованиям ГОСТ РФ (2005 г.).

Анализ и интерпретация полученных данных выполнены с использованием статистических, эпидемиологических методов обработки полученных результатов. Критический уровень значимости при проверке статических гипотез принимался за 0,05. Для оценки связи условий труда с состоянием здоровья работающих использовались эпидемиологические методы исследования, включающие расчет отношения шансов (OR), относительного риска (RR) с анализом 95% доверительного интервала (CI) и этиологической доли ответов, обусловленной воздействием фактора профессионального риска (EF). Проведена оценка условий труда; комплексное обследование, включающее гигиеническое исследование, химикотоксикологическое исследование, клиническое обследование отоларинголога, дерматовенеролога, аллерголога по стандартным методикам; лабораторную диагностику (общеклинические, биохимические, иммунологические исследования); инструментальное исследование (оценка функции внешнего дыхания (ФВД), электрокардиография (ЭКГ), капилляроскопия ногтевого ложа). Для оценки самочувствия, активности и настроения использована методика САН (оценка самочувствия, активности, настроения).

Для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения использовался бланковый тест. Определяли положительные и отрицательные состояния по шкалам и их соотношения. По динамике суммы баллов оценивалась эффективность терапии (средний балл шкалы 4; нормальные оценки состояния лежат в диапазоне 5,0–5,5 баллов).

Объем клинических исследований включал показатели, выполненные унифицированными общекли-

ническими, биохимическими и иммуноферментными методами.

С учетом этиологии и патогенеза формирования изучаемой патологии в комплекс медикаментозной терапии включен метаболический препарат с цитопротекторными свойствами, обладающий антиоксидантным действием – цитофлавин®. Фармакологическое действие препарата обусловлено суммарным действием составляющих активных компонентов (янтарная кислота+никотинамид+рибоксин+рибофлавин). Препарат вводили капельно; 10 мл раствора в разведении на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в кубитальную вену ежедневно 10 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди химических веществ, воздействующих на работников исследуемых производств, преобладающее значение имеют марганец в сварочных аэрозолях; соли марганца, формальдегид (вещества раздражающего действия и умеренно опасные промышленные аллергены) и фенол-формальдегидные смолы; пыль с примесью диоксида кремния, пыль стеклянная, пыль прессматериала, оксид хрома (обладающие сенсибилизирующим, раздражающим действием и являющимися канцерогенно опасными для человека); среди физических – повышенная температура поверхностей оборудования, материалов и воздуха рабочей зоны [4].

Клинико-лабораторная оценка проводилась до назначения медикаментозной терапии и после 10 дневного курса терапии. Тягощенный аллергологический анамнез выявлен у 52,3% пациентов, у 39,4% – аллергическая реакция развилась впервые при стаже $3,6 \pm 1,1$ лет. Среди клинических проявлений АЗ преобладали кожный зуд (48,9%) и сухость кожи (12,3%), папулезные высыпания (52,6%), явления риноконъюнктивита (17,4%), осиплость голоса (11,7%), кашель (23,7%). У 30 (18,1%) пациентов отмечалось головокружение. Выраженные нарушения психоэмоционального статуса выявлено у 36,4% пациентов обеих групп (самочувствие – $3,1 \pm 0,19$ балла, настроение – $3,5 \pm 0,14$ балла), у 70,5% (60 чел., 23 муж., 37 жен.) в группе, получавших цитофлавин, к 12 дню лечения отмечалось улучшение психофизиологического состояния.

Данные проведенного исследования показали повышение уровня абсолютно-го числа и процентного содержания эозинофилов крови относительно физиологического уровня ($379,41 \pm 18,78 \times 10^9/\text{дм}^3$ и $5,9 \pm 0,14\%$, $p = 0,04$), эозинофильно-лимфоцитарного индекса ($0,07 \pm 0,02$) в обеих группах. При оценке показателей активности цитолитических процессов

достоверных различий между исследуемыми показателями в группах не отмечалось (АлАТ – $29,2 \pm 3,6$ и $29,6 \pm 3,3$ Е/дм³; АсАТ – $26,2 \pm 2$ и $24,4 \pm 2,7$ Е/дм³, соответственно; $p = 0,05$). Установлено повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови пациентов обеих групп ($5,82 \pm 1,2$ и $5,88 \pm 1,0$ ммоль/л; $p = 0,03$) и глюкозы ($5,4 \pm 0,4$ и $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, соответственно; $p = 0,03$). Средние показатели общей АОА в плазме крови в группе пациентов, получающих цитофлавин ($22,2 \pm 1,16\%$), и в группе пациентов со стандартной терапией ($22,4 \pm 1,12\%$) не имели достоверных различий. Активность СОД в сыворотке крови характеризовалась тенденцией к снижению относительно физиологической нормы у пациентов обеих групп ($37,91 \pm 4,55$ нг/см³). Уровень гидроперекиси липидов (первичного продукта, образующегося в результате ПОЛ) в сыворотке крови обследованных в среднем составил $388,25 \pm 15,07$ мкмоль/см³, что достоверно выше физиологической нормы ($p = 0,05$), достоверных различий с аналогичным показателем в группе, получающих стандартную терапию не выявлено. Установлены разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G с преимущественной гиперпродукцией IgA и IgG (73,2% и 59,9%) и дефицитом IgM (65,4%) с достоверными изменениями

по сравнению с физиологической нормой. Уровень Ig в обеих группах до начала лечения составил: IgG – $14,47 \pm 0,5$ г/дм³; IgM – $1,21 \pm 0,04$ г/дм³; IgA – $2,31 \pm 0,14$ г/дм³. У всех пациентов отмечался реактивный (Е-зависимый) тип реакции, сформировавшийся, на наш взгляд, при производственном контакте преимущественно с химическим фактором. У 77,8% пациентов выявленные изменения гуморального звена иммунного ответа сочетались с достоверно повышенным по сравнению с физиологической нормой уровнем общей сенсибилизации (содержание IgE общего – $186,3 \pm 45,7$ МЕ/мл; $p < 0,05$).

Во время лечения пациентов с бронхиальной астмой интермиттирующего течения (12 чел. – 4 муж. и 8 жен.), персистирующего течения (7 чел. – 1 муж. и 6 жен.) в возрасте $49,2 \pm 2,5$ года при оценке показателей функции внешнего дыхания объем форсированного выдоха (ОФВ₁) составил $69,2 \pm 3,6\%$, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $82,1 \pm 2,3\%$ от должных величин. Отмечалось снижение ОФВ₁ ($67,6 \pm 3,4\%$) и пиковой скорости выдоха (ПСВ – 446–450 л/мин) во время физической нагрузки. На ЭКГ выявлены неспецифические изменения, расцененные как метаболические нарушения. Достоверных различий в группах до начала и после лечения не наблюдается.

Таблица 1

Динамика показателей психоэмоционального статуса обследуемых в процессе лечения

Показатель (M ± m)	До лечения (n = 60)	После лечения (n = 60)
Самочувствие, баллы	$3,1 \pm 0,19$	$4,9 \pm 0,21^*$
Настроение, баллы	$3,5 \pm 0,14$	$4,7 \pm 0,22^*$
Активность, баллы	$4,6 \pm 0,13$	$4,9 \pm 0,14$
Реактивная тревожность	$42,9 \pm 2,34$	$35,6 \pm 2,11^*$

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика общеклинических и биохимических показателей крови в процессе лечения

Показатель (M ± m)	Группа наблюдения (n = 85)		Группа сравнения (n = 80)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
**Эозинофилы (%)	$5,9 \pm 0,14$	$2,9 \pm 0,24$	$5,9 \pm 0,12$	$3,1 \pm 0,64$
***Эозинофильно-лимфоцитарный индекс (у.е)	$0,07 \pm 0,01$	$0,025 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,03$	$0,037 \pm 0,01$
АЛАТ (Е/дм ³)	$29,2 \pm 3,6$	$21,6 \pm 3,1$	$29,6 \pm 3,3$	$23,6 \pm 3,4$
АСАТ (Е/дм ³)	$26,2 \pm 2,6$	$20,2 \pm 2,8$	$24,4 \pm 2,7$	$22,2 \pm 2,9$
*ХС (ммоль/л)	$5,82 \pm 1,2$	$4,86 \pm 0,58$	$5,88 \pm 1,0$	$5,24 \pm 0,42$
*Глюкоза (ммоль/л)	$5,4 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,6$
**АОА (%)	$22,2 \pm 1,16$	$33,8 \pm 1,06$	$22,4 \pm 1,12$	$31,2 \pm 1,18$
*МДА(мкмоль/см ³)	$3,76 \pm 0,34$	$2,49 \pm 0,27$	$3,68 \pm 0,37$	$2,96 \pm 0,14$

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

На фоне лечения в обеих группах отмечается стабилизация психоэмоционального состояния (табл. 1) и положительная динамика лабораторных показателей (табл. 2).

Токсического действия препарата не выявлено: цитолитические ферменты до и после лечения в пределах нормы и метаболически нейтральны.

При капилляроскопии ногтевого ложа после курсового введения цитофлавина наблюдалась положительная реакция капилляров на воздействие препарата. Отмечено уменьшение перикапиллярной зоны на 2,3%; уменьшились диаметры капилляров ногтевого ложа в переходном на 7,6%, в венозном на 12,1% отделах ($p = 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии цитофлавина® на состояние микроциркуляции.

При повторном поступлении уточнялись сроки рецидива после проведенного лечения в течение года. По итогам опроса у пациентов, получавших цитофлавин® в комплексной терапии межрецидивный период отличался большей продолжительностью, а число рецидивов снизилось (в 15,7% случаев первый рецидив совпал со сроком плановой госпитализации).

Клинические проявления АЗ у рабочих зависят от условий труда. При контакте с мелкодисперсной пылью, аэрозолями химических веществ формируется патология верхних дыхательных путей и бронхолегочного аппарата, при непосредственном контакте с металлами, веществами раздражающего и сенсибилизирующего действия возникают поражения кожи. Несмотря на различную локализацию и клиническую картину АЗ основным механизмом являются иммунологические нарушения, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. Аллергия – необычная реакция иммунной системы, формирующаяся с участием иммуноглобулинов (Ig) классов IgG, IgA, IgM, IgE и реализующаяся в условиях оксидативного стресса, проявляющаяся нарушением гуморального звена иммунитета и дисбалансом антиоксидантной системы организма [6]. МДА в крови – один из показателей активности перекисного окисления липидов. При нарушении микроциркуляции за счет дефицита капиллярного кровотока в конечном итоге возникает стаз, что приводит к активации анаэробного метаболизма и накоплению в тканях продуктов ПОЛ [5].

Повышение уровня абсолютного числа эозинофилов крови относительно физиологического уровня и эозинофильно-лимфоцитарного индекса свидетельствует о наличии сенсибилизации и неспецифических

воспалительных реакций в организме работающих в условиях воздействия химического фактора. У всех пациентов в обеих группах наблюдается повышение ХС. Достоверных различий между исследуемыми показателями цитолитических процессов в процессе лечения в обеих группах не установлено, что согласуется с данными других исследований [7].

Уровень МДА в плазме крови у всех пациентов повышен, также выявлены отклонения показателей, характеризующих нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов (истощение ресурсов антиоксидантной защиты в ответ на активацию процессов окисления), и как следствие, активация процессов повреждения мембраны клеток в организме [1, 5]. Оценка отклонений показателей, обуславливающих определенный вклад в общую антиоксидантную активность организма, позволила установить, что изменения носят однонаправленный характер и подтверждают истощение ресурсов антиоксидантной системы у обследуемых в группе наблюдения и сравнения.

По результатам иммунологического исследования выявлены нарушения гуморального звена иммунитета (повышение содержания IgA и IgG и снижение продукции IgM), специфической чувствительности к компонентам факторной нагрузки (повышение содержания IgE). Изменение содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G с преимущественным дефицитом IgM и гиперпродукцией IgA свидетельствуют об аллергизации работающих.

Применение цитофлавина способствует ингибированию биосинтеза тканевых гормонов и регулированию сокращения гладких мышц под слизистой верхних дыхательных путей и бронхов, что облегчает дыхание пациентам.

Включение препарата в состав комплексной терапии приводило к более быстрому исчезновению признаков заболевания, а также уменьшению содержания продуктов липидной перекисидации в плазме крови, увеличению ее АОА по сравнению с пациентами, получавшими стандартный комплекс терапии. Повышение сенсибилизации организма у работающих в условиях воздействия химических веществ можно считать производственно обусловленной патологией, а включение в комплексную терапию цитофлавина этиологически обоснованным.

Заключение

Цитофлавин является эффективным цитопротекторным, метаболическим и анти-

оксидантным средством для комплексного лечения аллергических заболеваний.

Антиоксидантный эффект цитофлавина превышает эффективность стандартного лечения. Введение цитофлавина устраняет микроциркуляторные расстройства и улучшает лимфодренажную функцию. Препарат оказывает также капилляропротективное действие. Цитофлавин способствует торможению процессов ПОЛ клеточных мембран, препятствуя повреждающему действию свободных радикалов.

Таким образом, нормализация показателей системы антиоксидантной защиты и иммунного статуса, сопровождающаяся удлинением межрецидивного периода и снижением количества рецидивов, указывает на целесообразность включения препарата цитофлавин® в комплексную терапию АЗ.

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации: под ред. В.Х. Хавинсона – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. – 104 с.
2. Зобнин Ю.В., Петрова А.Г., Провадо И.П., Афанасьев В.В. Опыт применения цитофлавина при остром отравлении монооксидом углерода // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 10. – С. 39–42.
3. Ройт А. Основы иммунологии: пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 327 с.
4. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: руководство. Р 2.2.2006 – 05. – М.: ГУ НИИ медицины труда РАМН, 2005. – 170 с.
5. Теселкин Ю.О. Антиоксидантная активность плазмы крови как критерий оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения экзогенных антиоксидантов. – М., 2003 – 272 с.
6. Хышиктуев Б.С. Антиоксидантные системы организма при бронхолегочной патологии // Вестн. РАМН. – 1996. – № 9. – С. 23–27.
7. Sigaux F., Rosa J-P. // La Recherche. Special Biologie. Societe d'Editions Scientifiques. – Paris, 2006. – 130 p.