

## ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ И ДИОКСИНЫ

*В.В. Косарев, А.В. Жестков, В.С. Лотков*

*Кафедра профессиональных заболеваний (зав. — проф. В.В. Косарев)  
Самарского государственного медицинского университета*

Пылевые и токсико-химические поражения легких относятся к одной из наиболее распространенных форм профессиональной патологии. Занимая значительное место в общей структуре пульмонологической заболеваемости, они приводят к большему социально-экономическим потерям [1]. Необратимость прогрессирования заболеваний легких профессиональной этиологии и практически полное отсутствие патогенетических методов лечения делают особенно актуальной задачу их раннего выявления [5, 7].

До настоящего времени диагностической основой в профессиональной пульмонологии остается стандартная рентгенография органов грудной клетки. Многочисленными же морфологическими исследованиями доказано опережающее развитие патологического процесса в легочной ткани по сравнению с данными рентгенографии. Запоздавая в связи с этим диагностика заболевания ведет к несвоевременной терапии, влияя таким образом на ее исходы. Поиск адекватных способов диагностики с использованием новых технологий в пульмонологической диагностике закономерно привел к иммунологическим методам исследования. Иммунная система, участвуя в поддержании гомеостаза, во многом определяет устойчивость организма к воздействию различных профессиональных факторов [4, 8, 9].

Большой диагностический интерес представляет изучение содержания в плазме фибронектина, который является посредником фагоцитоза — опсонин [2] и осуществляет совместно с ретикулоэндотелиальной системой неспецифическую защиту организма до формирования истинных механизмов иммунологического гомеостаза.

Целью нашего исследования было улучшение ранней диагностики профессиональных заболеваний легких и прогнозирования их течения с помощью современных методов оценки клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

В течение последних 7 лет было проведено клинко-иммунологическое обследование 419 пациентов с пылевыми заболеваниями легких и лиц, контактировавших с высокими концентрациями кварцсодержащей пыли, признанных здоровыми на момент обследования, и 126 рабочих производства хлорированных углеводов (диоксинов) на Чапаевском заводе химических удобрений (ЧЗХУ).

Иммунологические методы исследования проводились в соответствии с рекомендациями ГНЦ — Института иммунологии МЗ РФ [6], включали иммуноферментный анализ уровня фибронектина плазмы и общих IgE, определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Иммунофлюоресценцию оценивали на проточном цитометре "Epics-Profile" фирмы "Coulter". Для оценки состояния нейтрофилов в периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Москва), устанавливая процент клеток, фагоцитирующих частицы (в таблице указаны как фагоцитирующие клетки). Контрольную группу составили 57 человек, не подвергавшихся воздействию промышленных аэрозолей на производстве и в быту и не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Было установлено, что изменения клеточного иммунитета у контактирующих на производстве с высокими кон-

Показатели клеточного иммунитета (абсолютное количество клеток в 1 миллилитре) в контрольной группе и в группах больных

Показатели	Группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
Т-лимфоциты CD3+	1155±55	1202±68*	1152±52	1088±60
Т-хелперы CD4+	695±22	707±59*	621±20*	597±34*
Т-супрессоры CD8+	424±13	564±43**	565±21**	480±22*
Натуральные киллеры CD16+	272±9	438±54**	397±25***	398±27***
В-лимфоциты CB72+	171±6	139±17*	132±11**	170±12
HLA-DR+ лимфоциты	185±6	296±42***	253±26*	263±20***
Т-хелперы/Т-супрессоры	1,658	1,315***	1,220***	1,333**

\* Различия достоверны по сравнению с показателями здоровых ( $P < 0,05$ ), \*\* $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ .

Таблица 2

Показатели уровней IgA, фибронектина плазмы и фагоцитирующих клеток (в %) в обследованных группах

Показатели	Группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
Фагоцитирующие клетки, %	78±6	40±5***	47±4***	46±5***
IgA, г/л	1,83±0,37	2,64±0,24*	2,24±0,21	2,43±0,20
Фибронектин, мкг/мл	286±20	387±42*	645±23***	465±29***

\* Различия достоверны по сравнению с показателями здоровых ( $P < 0,05$ ), \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ .

центрациями промышленных аэрозолей (1-я группа), у больных силикозом (2-я группа), а также у больных с прогрессированием силикотического процесса (3-я группа) имеют однонаправленный характер (табл. 1).

Во время контакта с промышленными аэрозолями выявлено повышение уровня Т-супрессоров, активированных HLA-DR+лимфоцитов, натуральных киллеров, фибронектина плазмы и снижение количества В-лимфоцитов, а также соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры. При силикозе указанные выше изменения сохраняются, приобретая более выраженный характер; отмечается также снижение количества Т-хелперов. При прогрессировании силикотического процесса отмечаются нормализация уровней Т-супрессоров, В-лимфоцитов и снижение концентрации фибронектина плазмы, что свидетельствует об усилении коллагенообразования в легочной ткани. Эти изменения можно использовать в качестве критериев прогрессирования силикоза.

Нарушение соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов обуслов-

ливает значительные изменения показателя фагоцитоза (табл. 2). Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при пневмокониозах от действия малофиброгенных промышленных аэрозолей носят менее выраженный характер, чем при воздействии высокофиброгенных пылевых частиц.

Исследование иммунного статуса не является полным без оценки гуморальных факторов. Это связано с патогенетической ролью интерлейкинов, компонента и его ключевых С3, С5 компонентов, иммуноглобулинов, фибронектина, орозомукоида при пылевой патологии легких. Нами установлено, что у всех больных пневмокониозами в сыворотке повышена концентрация IgA. Максимальные значения этого показателя зафиксированы при контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что может быть использовано для ранней диагностики пылевого воздействия на организм человека. Развитие заболевания у контактирующих с пылевыми частицами рабочих характеризуется увеличением уровня фибронек-

Показатели клеточного иммунитета в зависимости от уровня воздействия диоксинов в сравнении с данными контрольной группы (в %)

Группы обследованных	T-лимфоциты	T-хелперы	T-супрессоры	B-лимфоциты	Натуральные киллеры	Фагоцитирующие клетки
1-я	69,5±2,1	45,5±2,5**	30,3±0,8*	13,8±1,5	19,5±1,3*	45,3±5,5*
2-я	70,3±1,0	42,0±4,7	26,1±1,3	11,8±1,1	15,0±1,1	58,0±3,9*
Контрольная	71,2±0,9	42,9±0,8	26,2±0,6	10,5±0,5	16,8±0,7	78,3±3,4

\* Различия достоверны по сравнению с данными контроля, \*\* между группами обследованных.

Таблица 4

Изменение показателей гуморального иммунитета в зависимости от интенсивности контакта с химическими веществами

Группы обследованных	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	Общий IgE, МЕд/мл	Лизоцим, ед. акт.
1-я	1,9±0,3	1,1±0,1*	10,2±1,1*	89,2±10,9*	14,1±2,9*
2-я	1,8±0,4	1,4±0,2	17,9±2,8	91,6±12,1*	15,5±3,2*
Контрольная	1,8±0,4	1,4±0,02	14,8±0,2	110,3±7,4	21,6±0,3

\* Различия достоверны в сравнении с данными контроля.

тина плазмы. При прогрессировании заболевания уровень фибронектина снижается, но не достигает значений контрольной группы (табл. 2). Изменения клеточного и гуморального иммунитета обнаруживаются у работающих в контакте с промышленными аэрозолями до появления рентгенологических признаков пневмофиброза.

Таким образом, в процессе контакта с промышленными аэрозолями в иммунной системе работающих развиваются изменения, интенсивность и характер которых зависят от фиброгенности пылевых частиц. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели клеточного и гуморального иммунитета до показателей здоровых доноров полностью не восстанавливаются. С помощью методов клинической иммунологии возможны ранняя диагностика и прогнозирование дальнейшего развития патологии дыхательных путей при контакте с различными промышленными аэрозолями.

У работающих в контакте с хлорированными углеводородами содержание T-лимфоцитов, T-супрессоров и натуральных киллеров практически не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 3). Уровни

T-хелперов и B-лимфоцитов были повышены ( $P < 0,01$ ), соответственно в сторону увеличения изменялся иммунорегуляторный индекс (соотношение T-хелперы/T-супрессоры).

С нашей точки зрения, практический интерес представляет оценка изменений клеточного звена иммунитета в зависимости от степени воздействия диоксинов. С этой целью все обследованные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли аппаратчики, имевшие наибольший контакт с диоксинами (76 чел.), во 2-ю — слесари ремонтно-технических работ и электрики с меньшим контактом с химическими веществами — не более 10 — 20% рабочего времени в смену (50 чел.).

Для межгрупповых показателей клеточного звена иммунитета были характерны увеличение содержания T-хелперов, T-супрессоров, B-лимфоцитов, натуральных киллеров с параллельной активацией фагоцитоза ( $P < 0,05$ ). Состояние гуморального звена иммунитета и неспецифической резистентности оценивали по следующим показателям: IgA, IgM, IgG, общего IgE, активности лизоцима сыворотки и концентрации фибронектина плазмы.

Анализ концентрации сывороточных иммуноглобулинов различных классов

**Содержание фибронектина (мкг/мл) в плазме у рабочих  
в сравнении с данными контрольной группы**

Группы обследованных	Уровень фибронектина		
	у мужчин (n = 44)	у женщин (n = 34)	всего (n = 78)
Рабочие, имевшие контакт с диоксинами	647,2±38,9*	560,8±63,4*	615,2±38,9*
Контрольная группа	285,8±19,6	252,5±21,3	276,4±25,9

\* Различия достоверны в сравнении с данными контроля.

выявил достоверное повышение уровней IgM и IgG. Средние показатели IgA не претерпевали достоверных сдвигов по сравнению с данными контрольной группы. Активность лизоцима сыворотки была снижена. Сравнение межгрупповых показателей гуморального иммунитета показало, что увеличение интенсивности воздействия диоксиновых производных сопровождалось выраженным снижением концентрации сывороточных иммуноглобулинов при более низких значениях показателей фагоцитоза и уровня лизоцима сыворотки (табл. 4). Неспецифическую резистентность организма оценивали по уровню фибронектина в плазме.

Определение концентрации фибронектина выявило значительное его повышение у рабочих, контактировавших с диоксинами в сравнении с данными контроля (табл. 5). Уровни этого показателя у мужчин были несколько выше, чем у женщин. Сравнительная оценка содержания фибронектина в плазме в зависимости от интенсивности воздействия химических веществ представлена в табл. 6.

Отмечено статистически достоверное увеличение содержания фибронектина в группе рабочих, имевших непосредственный контакт с диоксинами в течение рабочей смены с десятикратным превышением ПДК.

Таким образом, иммунологические исследования выявили тенденцию к формированию вторичного иммунодефицитного состояния: небольшое уменьшение количества Т-лимфоцитов, снижение содержания иммуноглобулиновых фракций. При сравнительном изучении клеточного и гуморального звена иммунитета в зависимости от интенсив-

Таблица 6

**Содержание фибронектина (мкг/мл) в плазме  
рабочих в зависимости от интенсивности  
контакта с химическими веществами**

Группы обследованных	Фибронектин	P (между группами и в сравнении с контролем)
1-я	821,3±48,3	—
2-я	514,2±49,6	< 0,001
Контрольная	276,4±25,9	< 0,001

ности диоксинового воздействия установлено более выраженное угнетение этих звеньев иммунологической защиты организма в 1-й профессиональной группе (превышение ПДК в 10 и более раз).

При анализе механизмов неспецифической защиты организма, которые реализуются через ретикулоэндотелиальную систему, обнаружено выраженное увеличение содержания фибронектина. Повышение его содержания наблюдалось у всех рабочих независимо от пола и возраста с достоверным нарастанием в 1-й группе (увеличение интенсивности контакта с диоксином и большим стажем работы). В проведенных нами ранее исследованиях приводятся данные о содержании фибронектина при пневмокониозах, обусловленных воздействием физического фактора — промышленного аэрозоля, который не обладает общетоксическим действием — 372,8±±18,1 мкг/мл [3]. Это значение статистически достоверно меньше, чем под влиянием диоксинового фактора, — 821,3±48,3 мкг/мл.

Общезорбтивное действие диоксинов приводит к увеличению образования фибронектина всеми клетками, участвующими в защитной реакции организма, а не только альвеолярными макрофагами как в случае воздействия промышленных аэрозолей. При хрони-

ческом диоксиновом воздействии первой активизируется макрофагально-нейтрофильная система, иммунная система вовлекается в процесс вторично.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф.//Мед. труда и промышл. экол. — 1998. — № 6. — С. 4—9.
2. Канская Н.В. //Гер. арх. — 1990. — № 8. — С. 54—56.
3. Лотков В.С., Жестков А.В. VI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докладов. — М., 1996.
4. Маянский Д.Н. //Гер. арх. — 1992. — № 7. — С. 3—7.
5. Монаенкова А.М. //Гиг. труда. — 1988. — № 10. — С. 1—5.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М., 1995.
7. Heppleston A.G. // Env. Health Persp. — 1991. — Vol. 94. — P. 149—168.
8. Holsapple M.P., Snyder N.K., Wood S.C. // Fnnual Re. Pharmacol. Toxicol. — 1991. — Vol. 31. — P. 73—95.

9. Neubert R., Golor G. // Arch. Toxicol. — 1992. — Vol. 66. — P. 250—259.

Поступила 24.02.99.

#### IMMUNOLOGIC PECULIARITIES OF THE DIAGNOSIS AND COURSE PREDICTION OF PULMONARY DISEASES OF PROFESSIONAL ETIOLOGY

V.V. Kosarev, A.V. Zhestkov, V.S. Lotkov

#### S u m m a r y

The work to improve early diagnosis of professional pulmonary diseases and prediction of their course using current estimation methods of cellular and humoral links of the immune system was carried out. It is established that the changes, intensity and nature of which depend on fibrogenity of dust particles, develop in the immune system of workers in the process of contact with industrial aerosols. The tendency to forming secondary immunodeficient state is revealed. The pronounced increase of fibronectin is found in the analysis of nonspecific organism defense mechanisms. In chronic dioxine action the macrophagal — neutrophilic system is made more active initially, the immune system is involved for the second time.