

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

А.В.Жестков

Кафедра профессиональных заболеваний, клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. В.В. Косарев) Самарского государственного медицинского университета

К числу важнейших научно-практических задач экологической иммунологии относятся изучение влияния факторов физической, химической и биологической природы на иммунную систему человека, а также установление причинно-следственных связей между указанными факторами и изменениями или нарушениями иммунной системы [3]. Главными функциями иммунной системы являются иммунологический надзор за постоянством внутренней среды организма и элиминация чужеродных агентов любой природы. В реализации этой задачи принимают участие четыре главных компонента иммунной системы: фагоцитоз, система комплемента, гуморальный и клеточный иммунитет. Эти компоненты выполняют свои функции в тесном взаимодействии друг с другом с помощью иммунорегуляторных механизмов [2, 6, 7].

Ранее проведенные исследования позволили выявить характер изменений клеточного иммунитета при воздействии физических факторов — промышленных аэрозолей различной степени фиброгенности [4]. Поэтому большой интерес представляет исследование состояния других компонентов иммунной системы — фагоцитоза, системы комплемента, гуморального иммунитета в условиях хронического воздействия пылевых частиц на производстве.

Следует отметить, что в литературе нам не встретились работы, посвященные исследованиям муцинового антигена ЗЕГ5 и общего IgE в патогенезе пневмокониоза (ПКЗ), силикотуберкулеза (СТ), хронического пылевого бронхита (ХПБ). Известно, что уровень сывороточного муцинового антигена ЗЕГ5 значительно повышен при интерстициальных заболеваниях легких по сравнению

с другими легочными заболеваниями. Ранее была обнаружена тесная корреляция между сывороточным уровнем ЗЕГ5, активностью и тяжестью воспалительного процесса при интерстициальных заболеваниях легких [1, 8].

Установлено, что результаты клинических и функциональных данных обследования пациентов не позволяют прогнозировать развитие пылевой патологии, инфекционных осложнений (СТ, ХПБ) и не могут использоваться для профессионального отбора на работы, связанные с пылевыделением [4].

Целью нашей работы являлись оценка диагностического значения показателей гуморального иммунитета при пылевых заболеваниях легких и отбор тестов для определения индивидуальной чувствительности работающего к воздействию промышленных аэрозолей различной степени фиброгенности.

Все пациенты в зависимости от фиброгенных свойств промышленных аэрозолей, с которыми они контактировали, течения заболевания были разделены на 5 групп в соответствии с современной классификацией ПКЗ [5]. 1-ю группу составили 25 рабочих без рентгенологических признаков поражения легких, контактирующих на производстве с фиброгенной пылью, содержащей свободный диоксид кремния в концентрации более 10%, что превышало ПДК в 10 и более раз. Во 2-ю группу вошли 34 пациента с воспалительной формой ХПБ, в 3-ю (22 чел.) — с СТ (очаговая форма туберкулезных изменений), в 4-ю (32 чел.) — с силикозом 1 стадии, в 5-ю (32 чел.) — с пневмокониозом (ПКЗ) от воздействия малофиброгенной пыли смешанного состава. Рентгенологические изменения у пациентов 3, 4 и 5-й групп соответствовали интерстициальной форме (от s1 до t2).

В контрольную группу вошли 57 рабочих промышленных предприятий и учреждений, не имевших в процессе работы контакта с профессиональными вредностями. Признаков различных синдромов поражения иммунной системы у них не было.

Пациенты 1 и 4-й групп поступили на обследование непосредственно после “пылевого” контакта на производстве, обследованные из других групп прекратили контакт с пылью 3-7 лет назад после выявления у них силикоза и ПКЗ. По характеру течения заболевание было у них медленно прогрессирующим.

Форму патологии, стадию, клинические особенности, степень функциональных расстройств системы дыхания у каждого обследованного определяли по отечественной классификации [5], исходя из существующих санитарно-гигиенических условий труда, результатов тщательного клинического, рентгенологического и функционального исследований.

Иммунологические исследования проводили в соответствии с рекомендациями ГНЦ Института иммунологии МЗ РФ [7]. Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Москва), устанавливая процент клеток, фагоцитирующих частицы. О гемолитической активности ком-

племента в сыворотке судили по стандартным тестам (СН50) и выражали в единицах активности.

Активность лизоцима в сыворотке крови изучали турбидиметрическим методом с использованием ацетонированного микрококка. Уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) устанавливали в реакции преципитации с полиэтиленгликолем.

Содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и орозомукоида в сыворотке определяли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия в геле с моноклональными антителами). Концентрацию фибронектина плазмы (в нг/мл) исследовали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на многоканальном спектрофотометре “Dynatech MR 5000” (США) при длине оптической волны 492 нм. Уровень сывороточного ЗЕГ5 находили с помощью ИФА [1]. Для определения ЗЕГ5 (ед. в 1 мл) использовали моноклональные антитела ЗЕ1.2 (Medical Innovations, Australia) и афинно-очищенное козье антитело G5 против всего семейства муцин-антигенов (НПФ Хема, Москва).

Концентрацию общего IgE в сыворотке пациентов устанавливали путем ИФА с помощью диагностических наборов НПФ Хема (Москва).

Исследование иммунного статуса не является полным без оценки гуморальных факторов. Результаты проведенных

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета и фагоцитирующих клеток у обследованных пациентов и лиц контрольной группы (M±m)

Показатели	Обследованные группы		
	контрольная	1-я	2-я
Фагоцитирующие клетки, %	64,3±3,4	53,93±2,92*	50,05±3,11**
Лизоцим, е.а.	11,52±0,73	11,71±2,09	7,03±0,62***
Комплемент, е.а.	48,12±2,43	32,05±3,64*	19,05±2,22***
Фибронектин, мка/мл	386,8±19,6	516,4±34,9*	296,75±21,87*
Муциновый антиген, ед/мл	44,5±6,2	16,74±4,53**	50,14±4,62
ЦИК, ед.	60,1±9,2	73,50±8,8	93,04±7,23
Общий IgE, МЕд/мл	57,1±17,0	175,4±12,98**	269,75±17,87**
IgA, г/л	1,83±0,31	2,61±0,25***	1,92±0,22
IgM, г/л	1,39±0,22	0,31±0,18	2,48±0,53***
IgG, г/л	14,78±0,43	15,55±2,06	23,34±3,45***

* Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых (P<0,05), ** P<0,01, *** P<0,001. То же и в табл. 2.

Показатели гуморального иммунитета и фагоцитирующих клеток у обследованных пациентов и лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели	Обследованные группы			
	контрольная	3-я	4-я	5-я
Фагоцитирующие клетки, %	64,3±3,4	30,33±6,55***	41,89±4,61***	49,13±3,99***
Лизоцим, е.а.	11,52±0,73	7,69±0,22***	7,27±0,46***	8,1±0,59***
Комплемент, е.а.	48,12±2,43	23,29±0,69***	22,32±1,15***	30,09±2,95**
Фибронектин, мка/мл	386,8±19,6	305,2±29,9	710,9±35,7***	559,4±39,4***
Муциновый антиген, ед/мл	44,5±6,2	37,67±2,30	33,21±3,49**	46,74±3,92
ЦИК, ед.	60,1±9,2	82,0±8,57	74,65±7,96	81,43±6,75
Общий IgE, МЕд/мл	57,1±17,0	549,8±20,7***	167,9±19,5***	271,1±16,5***
IgA, г/л	1,83±0,37	3,89±0,39***	1,77±0,37	2,28±0,71**
IgM, г/л	1,39±0,22	2,80±0,86***	1,37±0,37	0,97±0,31*
IgG, г/л	14,78±0,43	24,64±3,53***	14,95±3,58	17,69±2,38**

нами исследований при пылевых заболеваниях легких приведены нами в табл. 1, 2.

При исследовании иммунной системы у 25 рабочих, контактирующих с высокими концентрациями фиброгенных промышленных аэрозолей, но без клинических признаков поражения легких, были выявлены незначительное снижение активности комплемента и фагоцитарного показателя ($P < 0,05$), резкое снижение ($16,74 \pm 4,53$ ед/мл) концентрации муцинового антигена ($P < 0,01$), достоверное умеренное повышение уровней фибронектина, общего IgE и IgA. При этом содержание IgM и IgG, лизоцима оставалось в пределах нормы (табл. 1).

У 34 рабочих с ХПБ изменения в иммунном гомеостазе носили более выраженный характер, в пределах нормальных значений оставался только уровень фибронектина плазмы. Возвращалось к нормальным показателям содержание муцинового антигена, отмечался нормальный уровень IgA. Активность лизоцима, комплемента ($P < 0,001$), показатель фагоцитоза ($P < 0,01$) были умеренно снижены, возрастало количество IgM и IgG до $2,48 \pm 0,53$ и $23,34 \pm 3,45$ г/л соответственно.

У больных с диагностированным СТ в иммунном статусе отмечались подобные изменения, но уровень IgA находился выше возрастной нормы ($P < 0,001$).

Интерстициальная форма силикоза у 32 рабочих сопровождалась резким

($710,9 \pm 35,7$ мка/мл) повышением уровня фибронектина плазмы, содержание Ig всех классов (кроме увеличения концентрации общего IgE) находилось в пределах нормы. Уровни активности лизоцима, комплемента, муцинового антигена, показатель фагоцитирующих клеток оставались достоверно низкими.

Исследования состояния гуморального иммунитета у 32 рабочих с ПКЗ от действия малофиброгенного промышленного аэрозоля выявили изменение всех определяемых показателей: активность лизоцима, комплемента, фагоцитирующих клеток, IgM были достоверно снижены, уровни фибронектина плазмы, общего IgE резко повышены ($P < 0,001$), концентрация муцинового антигена от нормы не отличалась (табл. 2).

При развитии клиники профессионального легочного заболевания (ХПБ, силикоз, СТ, ПКЗ) происходят постепенное истощение факторов неспецифической защиты, активация гуморального иммунитета (повышенные уровни IgM и IgG у рабочих с хроническим пылевым бронхитом, силикозом, СТ).

Одновременно возрастает содержание уровня фибронектина в плазме как одного из показателей интенсивного формирования соединительной ткани. Уровень муцинового антигена снижается только у лиц с ХПБ.

На наш взгляд, изменения гуморального иммунитета у рабочих, контактирующих с высокими концентрациями промышленных аэрозолей, опережают

развитие рентгенологических проявлений профессионального заболевания легких.

Приводим клинический пример, выявленный во время профилактического обследования рабочих на базе Самарского областного профпатологического центра в октябре 1998 г.

Б-в, 52 лет. В иммунологическом статусе больного были выявлены следующие изменения: показатель фагоцитоза — 29%, уровень IgG — 25,0 г/л, IgM — 2,5 г/л, IgA — 4,5 г/л, общего IgE — 550 МЕд/мл, активность лизоцима — 5 е.а., активность комплемента — 40 е.а., концентрации муцинового антигена ZEG5 в сыворотке — 36,7 ед/мл, фибронектина в плазме — 83,762 мка/мл, ЦИК — 120 ед.

Исследование эритроцитарных и лейкоцитарных антигенов дало следующие результаты: A(2), Rh+, HLA-A3, A28, B5, B22. Данные иммунологического и иммуногенетического обследования были характерны для пылевых заболеваний легких: выявлена предрасположенность к развитию силикотического процесса с инфекционными осложнениями.

В течение 26 лет обследованный проработал сушильщиком форм и формовочных материалов, формовщиком на Сызранском заводе тяжелого машиностроения, подвергался воздействию промышленного аэрозоля с содержанием свободного диоксида кремния до 10% (на уровне 2-3-кратного превышения ПДК).

На основании полученных результатов исследования гуморального иммунитета пациенту было рекомендовано стационарное обследование в Самарском областном профпатологическом центре для диагностики возможного профессионального заболевания легких.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у него был обнаружен по всем полям выраженный интерстициальный сетчатый и линейный пневмосклероз с многочисленными узелковыми тенями. В верхних отделах легких на фоне грубого пневмосклероза определялись множественные плотные очаговые тени. Корни легких уплотнены, неструктурны. Справа обнаружено плерво-диафрагмальная спайка. Тень сердца в норме.

При определении функции внешнего дыхания (объемные и скоростные показатели) обнаружены обструктивные изменения (0 — 1 степени): IVC — 91%, FVC — 100%, FEV1 — 73%, FEV1%VC — 76%, PEF — 34%, MEF75%VC — 41%, MEF50%VC — 62%, MEF25%VC — 136%, BDC — 0,32 (норма при 8Hz=0,30). На ЭКГ выявлены гипертрофия левого предсердия, изменение процессов реполяризации метаболического характера, признаки перегрузки правого предсердия. При исследовании мокроты (3 раза) микобактерии туберкулеза не определены.

На основании комплексного обследования с участием врача-фтизиатра был поставлен следу-

ющий клинический диагноз: силикотуберкулез; силикоз, смешанная форма с преобладанием узелковой (t2q3); очаговый туберкулез верхних долей легких в виде плотных очагов фиброза; правосторонний адгезивный плеврит; эмфизема легких (em); микобактерии туберкулеза не обнаружены (BK “ — ”); дыхательная недостаточность II ст.. Заболевание профессиональное.

Определение показателей гуморального иммунитета в комплексе с другими диагностическими методами позволяет заподозрить развитие пылевого заболевания легких и выделить группу риска среди рабочих, контактирующих с высокими концентрациями промышленных аэрозолей. Рекомендуется определение показателей гуморального иммунитета при отборе на работы, связанные с хроническим воздействием промышленных аэрозолей.

Обращает на себя внимание повышение концентрации общего IgE в сыворотке практически у всех обследованных групп (максимальное увеличение значения в 3-й группе — $549,8 \pm 20,7$ МЕд/мл, в контрольной группе — $57,1 \pm 17,0$ МЕд/мл). Уровень общего IgE повышен до величин, характерных для аллергической сенсibilизации. Возможно, это связано с тем, что в последнее время в производственной среде все большее распространение получают промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, помимо диоксида кремния, разнообразные металлы и другие вещества, обладающие раздражающим и токсико-аллергическим действием. Данный факт позволяет предположить, что IgE участвует в патогенезе пылевых заболеваний легких. В дальнейшем необходимо определять и уровень аллерген-специфических IgE на промышленные аллергены, с которыми контактируют работающие.

Таким образом, нарушения гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма при пылевой патологии легких зависят от типа заболевания и являются определяющими для развития инфекционных осложнений. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели гуморального иммунитета не восстанавливаются полностью до показателей здоровых людей.

Фибронектин, общий IgE и воспалительный маркер (муциновый антиген ЗЕГ5), наряду с другими гуморальными факторами, участвуют в иммунном воспалении при пылевых заболеваниях легких.

На основании результатов проведенных исследований рекомендуется определение факторов гуморального иммунитета и неспецифической резистентности у рабочих, контактирующих с высокими концентрациями промышленных аэрозолей, и у больных с пылевыми заболеваниями для точной оценки динамики патологического процесса и оценки риска развития инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С. и др. // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С. 22 — 27.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л.Йегера: Пер. с нем. — М., 1990.
3. Косарев В.В. // Тезисы докладов II Международной научно-практической конференции "Экология и здоровье человека". — Самара, 1995.
4. Косов А.И. Прогнозирование возникновения и течения пылевых заболеваний легких с помощью иммунологических методов: Дисс. ... канд. мед. наук. — Самара, 1999.
5. Милишикова В.В., Монаенкова А.М., Бурми-

строва Т.Б. и др. // Классификация пневмокониозов. — М., 1996.

6. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. — М., 1991.

7. Хаитов Р.М., Пунегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М., 1995.

8. Hilgers J., Von Mensdorff-Pouilly S. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1995. — Vol. 55. — P. 81—86.

Поступила 31.03.00.

STATE OF HUMORAL IMMUNITY IN DUST LUNG DISEASES

A.V. Zhestkov

S u m m a r y

The estimation of diagnostic value of humoral immunity indices in dust lung diseases is given and the tests for determining the individual sensitivity of persons to the effect of industrial aerosols of various fibrogenity degree are chosen. It is established that disorders of humoral immunity and inspecific resistance of the organism in dust lung pathology depend on the disease type and are determining for developing infectious complications. It is recommended to determine the factors of humoral immunity and inspecific resistance in workers being in contact with high concentrations of industrial aerosols and in patients with dust lung diseases for the exact estimation of risk of developing infectious complications.