

ИММУННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Проф. В. А. КАПУСТНИК, О. Л. АРХИПКИНА

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены данные собственных исследований по изучению состояния иммунной системы у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации. Показаны изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, моноцитарно-макрофагальной системе и уровне цитокинов TNF- α и IL-10.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, иммунная систем.

Вибрационная болезнь (ВБ) является широко распространенным заболеванием среди рабочих машиностроительной, металлургической, горнодобывающей, авиа- и судостроительной промышленности, что создает серьезную медицинскую проблему и наносит экономический ущерб. Сложность патогенеза ВБ обусловлена общебиологическим действием вибрации на все клетки, ткани и органы человека. Из-за стрессового характера воздействия вибрации происходят нарушения гомеостатических механизмов. Хорошо изученными являются изменения нервной и эндокринной систем при вибрационной патологии [1, 2], однако исследования, посвященные изучению иммунной системы у больных ВБ, носят единичный и противоречивый характер [3–5].

Целью исследования явилось изучение динамики состояния иммунной системы у больных ВБ от воздействия локальной вибрации.

В клинике НИИ гигиены труда и профзаболеваний Харьковского национального медицинского университета было обследовано 118 пациентов с диагнозом ВБ от воздействия локальной вибрации. Все обследованные основной группы — лица мужского пола в возрасте $52,3 \pm 0,81$ лет со стажем работы в контакте с вибрацией $19,13 \pm 0,61$ лет. Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин.

Содержание в крови CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ клеток определялось с помощью anti-human моноклональных антител (МАТ) фирмы «BD Pharmingen» (США) на проточном цитофлюориметре «FACS Calibur» (Becton Dickinson, США). Статистический учет данных осуществлялся с помощью программы WinMDI 2.8. Содержание цитокинов TNF- α и IL-10 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе Stat Fax 2100 (США) с помощью наборов реагентов для количественного определения цитокинов в биологических жидкостях человека и культуральных средах согласно инструкции фирмы-производителя «Вектор Бест» (Россия). Фагоцитарная активность лейкоцитов оценивалась по основным показателям: фагоцитарному

индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ) по общепринятому методу [6]. Абсолютный показатель фагоцитарной активности клеток (АПФАН) определялся по формуле: АПФАН = ФИ \times ФЧ \times \times (абсолютное число клеток / 1 мкл суспензии).

Популяция общих Т-лимфоцитов (CD3⁺) была сниженной у всех обследованных лиц в сравнении с контрольной группой. Относительное количество этих клеток составило $49,38 \pm 2,1\%$ в основной и $59,16 \pm 3,5\%$ в контрольной группах. При этом и абсолютное их содержание в периферической крови также было достоверно ниже в сравнении с контролем ($0,93 \pm 0,04 \times 10^9$ /л против $1,46 \pm 0,09 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$).

Результаты исследования регуляторных Т-лимфоцитов свидетельствуют, что у больных ВБ имело место достоверное снижение хелперной (CD4⁺ — $37,51 \pm 1,58\%$) и супрессорной (CD8⁺ — $20,75 \pm 1,59\%$) субпопуляций лимфоцитов в сравнении с контрольной группой ($45,68 \pm 2,36\%$ и $26,34 \pm 2,03\%$ соответственно). Абсолютное содержание Т-хелперов составило $0,71 \pm 0,03 \times 10^9$ /л, а Т-супрессоров/цитотоксических — $0,39 \pm 0,03 \times 10^9$ /л, что тоже было достоверно ниже контроля. Т-хелперы являются основными регуляторными клетками иммунного ответа, которые регулируют направление иммунного ответа и его эффективность [7]. Низкий уровень Т-лимфоцитов-хелперов является основной причиной наличия иммунной недостаточности обследованных лиц.

Количество натуральных киллеров (CD16⁺) было достоверно ниже у пациентов основной группы в сравнении с контрольной ($16,5 \pm 1,06\%$ против $20,83 \pm 1,62\%$; $p < 0,05$). Также имело место достоверное снижение и абсолютного содержания CD16⁺: $0,51 \pm 0,04 \times 10^9$ /л — в контроле и $0,31 \pm 0,02 \times 10^9$ /л — у обследованных лиц с ВБ.

Проведенное исследование указывает на наличие изменений в гуморальном звене иммунитета. Так, в противоположность низкому содержанию Т-клеток имело место увеличение общего количества В-лимфоцитов у обследованных лиц по сравнению с контролем. Уровень CD20⁺ клеток

у больных с ВБ составил $19,77 \pm 1,06\%$, а в контрольной группе — $11,34 \pm 0,8\%$. Абсолютное содержание этих клеток тоже было достоверно повышенным ($0,37 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ и $0,28 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,05$). Количество В-лимфоцитов является достаточно важным показателем гомеостаза, поэтому его колебания служат важным критерием развития иммунопатологии. Избыточная активность В-клеток приводит к гиперпродукции антител, в том числе и аутоантител, что индуцирует развитие аутоиммунной патологии, присутствующей при ВБ, по мнению некоторых авторов [4, 5].

Действительно, в сыворотке крови обследованных лиц наблюдались изменения содержания иммуноглобулинов в сравнении с группой контроля. Было выявлено достоверное снижение IgA ($1,92 \pm 0,12$ г/л против $3,27 \pm 0,29$ г/л; $p < 0,05$), тенденция к увеличению содержания IgM ($2,13 \pm 0,16$ г/л против $1,72 \pm 0,19$ г/л) и достоверное повышение IgG ($14,85 \pm 1,31$ г/л против $11,5 \pm 0,97$ г/л; $p < 0,05$).

Известно, что факторы неспецифической защиты организма играют важную роль в обеспечении резистентности ко многим патогенам. Установлено, что у обследованных лиц наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов в сравнении с контрольной группой. Имело место изменение ФИ ($67,72 \pm 3,85$ против $81,35 \pm 3,96$) и ФЧ ($4,72 \pm 0,36$ против $8,21 \pm 0,64$). Определение АПФАН, который представляет собой абсолютное число поглощенных лейкоцитами кокков, показало его уменьшение в 2,7 раза в сравнении с контролем, что достоверно указывает на угнетение моноцитарно-фагоцитарной системы.

Определение уровня цитокинов у обследованных больных обусловлено их регулирующей ролью в межклеточных и межсистемных взаимодействиях. Большинство исследований по оценке цитокинового профиля проводятся для выявления типа реагирования иммунной системы на те или иные возмущающие факторы. В условиях развития иммунновоспалительного процесса в рамках «физиологического коридора» уровень цитокинов в периферической крови находится в сбалансированном состоянии и лишь в пикограммовых концентрациях [8–10]. У обследованных лиц с ВБ имело место достоверное увеличение содержания воспалительного цитокина TNF- α в сравнении с контролем ($78,33 \pm 4,72$ пг/ 10^6 против $42,59 \pm 1,98$ пг/ 10^6), в то же время наблюдалось снижение активности противовоспалительного цитокина IL-10 ($25,36 \pm 1,94$ пг/ 10^6 против $33,04 \pm 2,51$ пг/ 10^6).

Проведя анализ полученных данных, можно сделать вывод о наличии изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета у больных с ВБ, которые можно расценивать как вторичную иммунную недостаточность. У обследованных лиц имело место снижение общего количества лимфоцитов и содержания всех субпопуляций

Т-лимфоцитов. Уменьшение количества иммунокомпетентных клеток указывает на нарушение иммунореактивности организма, а именно клеточного звена иммунитета. Это можно объяснить воздействием на организм повреждающего фактора в виде вибрации, ведущего к гибели клеток в различных органно-тканевых субстратах, в том числе и иммунной системе. В результате изменяется количество как популяций, так и субпопуляций клеток, обеспечивающих реализацию иммунореактивности организма, а именно Т-лимфоцитов. Кроме того, общеизвестно, что иммунокомпетентные клетки, прежде всего Т-лимфоциты, помимо своего потенциала реализовать иммунные реакции, являются клетками-«трофоцитами», обеспечивающими трофические функции в различных органно-тканевых субстратах [7]. Особую значимость снижение такого рода активности Т-лимфоцитов имеет именно при ВБ, в значительной степени обусловленной трофическими нарушениями структурно-функциональной организации органов и тканей *in situ*. Указанные изменения имели место на фоне увеличения активности В-лимфоцитов. Фагоцитарная функция нейтрофилов была снижена по всем определяемым показателям.

Изучение цитокинового профиля у обследованных лиц выявило преобладание активности воспалительного цитокина TNF- α со снижением активности противовоспалительного цитокина IL-10. Перераспределение цитокинового профиля организма в сторону увеличения содержания цитокинов воспалительного паттерна приводит к активации прежде всего субпопуляций Тх-1-типа [7]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что субпопуляция Т-хелперных клеток, которую мы идентифицировали, хотя по процентному содержанию и не имела существенного отличия, тем не менее по функциональному статусу в большей степени относилась к Тх-1-клеткам с провоспалительной активностью.

Ввиду того, что патогенетические механизмы ВБ рассматриваются с позиции хронического стресса, возбуждение симпатической ЦНС и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем у больных с ВБ доказано многими учеными [1, 11]. Согласованное действие иммунной, нервной и эндокринной систем обеспечивает гомеостатические реакции человека, потому нарушение хотя бы одного из звеньев приводит к изменениям в целом организме. Перестройка нейроэндокринной системы при ВБ хорошо изучена и не подлежит сомнению.

Известно, что вибрация оказывает общебиологическое влияние, которое может проявляться прямым действием на клетку и опосредованно через нейрогуморальные и нейрорефлекторные механизмы [5]. Регулирующее воздействие нервной системы на иммунную проявляется влиянием нейромедиаторов на иммунокомпетентные клетки [3].

Развитие вторичного дисрегуляторного состояния иммунокомпетентной сферы у обследованных

лиц, возможно, является следствием прямого действия глюкокортикоидов и других биологически активных веществ на функциональное состояние лимфоцитов. Взаимодействие тимуса, в котором происходит дозревание и дифференцирование Т-лимфоцитов, с другими железами внутренней секреции определяет адекватность иммунного ответа человека. Констатированный дефицит

Т-клеточного звена у больных может быть связан именно с этим механизмом.

Таким образом, воздействие производственной вибрации приводит к изменениям в клеточном звене иммунитета (Т- и В-лимфоцитах), фагоцитарной активности клеток моноцитарно-фагоцитарной системы, уровня иммуноглобулинов и цитокинового профиля.

Л и т е р а т у р а

1. *Тоголева О. И., Малютин Н. Н.* Механизмы нарушений гомеостаза, индуцированного стресс-вибрационным повреждением (обзор литературы) // Мед. труда и пром. экология.— 2000.— № 4.— С. 20–25.
2. Гормональные механизмы периферической невропатии при вибрационной болезни / В. Г. Колесов, Д. В. Русанова, О. Л. Лахман, А. В. Лизарев // Мед. труда и пром. экология.— 2005.— № 10.— С. 16–21.
3. *Бодиенкова Г. М., Лизарев А. В.* Патогенетическая роль нарушений иммунореактивности организма в механизмах взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем при вибрационной болезни // Мед. труда и пром. экология.— 2005.— № 12.— С. 25–27.
4. *Егорова Н. В., Литовская А. В.* Состояние иммунной системы при воздействии локальной вибрации // Мед. труда и пром. экология.— 1998.— № 4.— С. 13–17.
5. *Ляпин М. Г.* Воздействие вибраций на иммунную систему (аналитический обзор) // Мед. труда и пром. экология.— 1999.— № 12.— С. 30–33.
6. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В. В. Меньшикова.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
7. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология / Пер. с англ.— М.: Мир, 2000.— 592 с.
8. *Козлов В. А.* Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление.— 2002.— Т. 1, № 1.— С. 51.
9. *Симбирцев А. С.* Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление.— 2002.— № 1.— С. 9–16.
10. *Oppenheim J., Feldman M.* Cytokine reference.— London: Academic Press, 2000.— 200 p.
11. Нарушение основных параметров стресс-реализующей системы при действии на организм локальной вибрации / Н. С. Давыдова, А. В. Лизарев, Е. А. Абраматец, Т. И. Иванская // Мед. труда и пром. экология.— 2003.— № 3.— С. 32–35.

ІМУННІ ЗМІНИ У ХВОРИХ З ВІБРАЦІЙНОЮ ХВОРОБОЮ

В. А. КАПУСТНИК, О. Л. АРХИПКИНА

Наведено дані власних досліджень щодо вивчення стану імунної системи у хворих на вібраційну хворобу від дії локальної вібрації. Показано зміни у клітинному та гуморальному ланцюгах імунітету, моноцитарно-макрофагальній системі та рівня цитокінів TNF- α і IL-10.

Ключові слова: вібраційна хвороба, імунна система.

IMMUNE CHANGES IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE

V. A. KAPUSTNIK, O. L. ARKHIPKINA

The original findings about the state of the immune system in patients with vibration disease caused by local vibration are presented. The changes in cellular and humoral links of the immunity, monocyte-macrophage system, and TNF- α and IL-10 levels are shown.

Key words: vibration disease, immune system.

Поступила 02.03.2010