

- health of a national sample of 23-year old subjects in 1981. *Thorax* 1995; 50: 764–768.
21. *Schwartz J.* Air pollution and daily mortality in Birmingham, Alabama. Environmental epidemiology program. Harvard School of Public Health. Boston, MA 02115. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 137 (10): 1136–1147.
22. *Wanner H.U.* Effects of atmospheric pollution on human health. *Experientia* 1993; 49 (9): 754–758.
23. *Wilson R., Spengler J.* Conclusion: Policy implications: The National dilemma. In: Wilson R., Spengler J.D., eds. *Particles in our air. Concentrations and health effects.* Harvard: Harvard School of Public Health; 1996. 205–216.
24. *Zemp E., Elsasser S., Schindler C. et al.* Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA Study). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1257–1266.

Поступила 27.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.2–02:613.632.4

*В.В.Косарев, А.В.Жестков, Ю.С.Лебедин*

## ДИАГНОСТИКА ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Государственный медицинский университет, Самара;  
НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

### DETECTION OF INHALED EXPOSURE OF INDUSTRIAL AEROSOLS

*V.V.Kosarev, A.V.Zhestkov, Yu.S.Lebedin*

#### Summary

The issues of early detection of occupational lung diseases and their prognosis are covered in this article based on modern methods for the assessment of cellular and serum-transferable immunity.

Clinical and immunological examination of 120 patients with industrial dust-related lung diseases and 72 healthy persons exposed to high concentrated industrial dust was performed the recent 3 years. Immune disorders were developing during the exposure period. The severity and specific features of these changes depended on fibrogenic activity of the dust particles. The cellular and serum-transferable immunity disorders were shown to be observed in patients exposed to industrial dust before radiological signs of pulmonary fibrosis and lung function disturbances appeared. After the cessation of the exposure the cellular and serum-transferable immunity parameters did not return to the normal level typical for healthy people.

Methods of clinical immunology make possible early detection and prediction of outcome of lung diseases caused by industrial dust exposure.

#### Резюме

В статье рассмотрены вопросы ранней диагностики профессиональных заболеваний легких и прогнозирования их течения с помощью современных методик оценки клеточного и гуморального иммунитета.

В течение последних 3 лет было проведено клиническое и иммунологическое обследование 120 пациентов с пылевыми заболеваниями легких и 72 человека, работающих в контакте с высокими концентрациями кварцсодержащей пыли и признанных здоровыми на момент обследования. В процессе контакта с промышленными аэрозолями развиваются изменения в иммунной системе работающих. Интенсивность и характер этих изменений зависят от фиброгенности пылевых частиц. Было установлено, что изменения клеточного и гуморального иммунитета обнаруживаются у работающих в контакте с промышленными аэрозолями до появления рентгенологических признаков пневмофиброза и до нарушения функции внешнего дыхания. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели клеточного и гуморального иммунитета не восстанавливаются полностью до показателей здоровых доноров.

С помощью методик клинической иммунологии возможны ранняя диагностика и прогнозирование дальнейшего развития пылевых заболеваний легких.

Важнейшей качественной характеристикой общества является здоровье населения, рассматриваемое как интегральный показатель сложного взаимодействия социально-экономических, экологических, меди-

Показатели клеточного иммунитета (абсолютное количество клеток в 1 мл)

Показатель	Контрольная группа (n=57)	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=75)	3-я группа (n=45)
Лейкоциты	5057±179	5493±157	5837±149***	5643±161*
Лимфоциты	1618±51	1734±85	1783±54*	1673±70,8
Т-лимфоциты — CD3 <sup>+</sup> -клетки	1155±55	1202±68	1152±52	1088±60
Т-хелперы — CD4 <sup>+</sup> -клетки	695±22	707±59	621±20*	597±34*
Т-супрессоры — CD8 <sup>+</sup> -клетки	424±13	564±43**	565±21**	480±22*
Натуральные киллеры — CD16 <sup>+</sup> -клетки	272±9	438±54**	397±25***	398±27***
В-лимфоциты — СВ72 <sup>+</sup> -клетки	171±6	139±17*	132±11**	170±12
HLA-DR <sup>+</sup> — лимфоциты	185±6	296±42***	253±26*	263±20***
Т-хелперы/Т-супрессоры — CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,658	1,315***	1,220***	1,333**

Примечание. Здесь и в табл.2: 1-я группа — контрольная, пациенты, контактирующие с промышленными аэрозолями, 2-я — больные силикозом, 3-я группа — прогрессирование силикотического процесса; \* — достоверность различий с показателями здоровых при  $p < 0,05$ ; \*\* — то же при  $p < 0,01$ ; \*\*\* — то же при  $p < 0,001$ .

ко-биологических и демографических факторов. При этом особое значение приобретают разработка и использование современных адекватных методов оценки воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на состояние здоровья населения.

Пылевые поражения легких относятся к распространенной форме профессиональной патологии, занимают значительное место в общей структуре пульмонологической заболеваемости и приводят к значительным социально-экономическим потерям [2,6]. Необратимость прогрессирования заболеваний легких профессиональной этиологии и практически полное отсутствие патогенетических методов лечения делают актуальными задачи их раннего выявления и прогнозирования течения [4,8].

До настоящего времени диагностической основой в профессиональной пульмонологии остается стан-

дартная рентгенография органов грудной клетки (ВОЗ, 1988), что приводит к "запозданию" диагностики, так как многочисленными морфологическими исследованиями доказано опережающее развитие патологического процесса в легочной ткани в сравнении с данными рентгенографии. Ранее проведенные нами исследования показали, что определение спирометрических параметров не позволяет достоверно диагностировать на ранних стадиях и прогнозировать течение пылевых заболеваний легких. Это оправдывает поиск и применение новых технологий в пульмонологической диагностике. К таковым можно отнести иммунологические исследования. Иммунная система, участвуя в поддержании гомеостаза, во многом определяет устойчивость организма к воздействию различных профессиональных и экологических факторов [3,5,9].

Показатели уровней гуморальных факторов иммунитета и процентного содержания фагоцитирующих клеток

Показатель	Контрольная группа (n=57)	1-я группа (n=82)	2-я группа (n=90)	3-я группа (n=83)
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
IgM, г/л	1,39±0,02	1,10±0,11**	1,16±0,15	0,90±0,07***
IgG, г/л	14,78±0,23	14,39±1,23	12,38±0,95*	15,51±1,20
Общий IgE, МЕд/мл	57,7±17,0	175,4±13,0***	167,9±19,5***	147,4±15,0**
Муциновый антиген, ед/мл	44,5±6,2	16,7±4,5***	33,2±3,5**	42,8±2,9
Орозомукоид, г/л	0,781±0,030	1,443±0,113***	1,171±0,144**	0,616±0,082
Фибронектин, нг/мл	286±20	387±42*	645±23***	465±29***

Определенный диагностический интерес при пылевых заболеваниях легких представляет изучение содержания гуморальных факторов — муцинового антигена (ЗЕГ5), общего IgE, орозомукоида, а также фибронектина, который обеспечивает стимуляцию фагоцитоза и элиминацию из организма макромолекул, осуществляя неспецифическую защиту организма до формирования истинных механизмов иммунологического гомеостаза.

В литературе мы не встретили работ, посвященных исследованиям значения муцинового антигена в патогенезе пылевых заболеваний легких. Известно, что уровень сывороточного ЗЕГ5 значительно повышен при интерстициальных заболеваниях легких по сравнению с другими легочными заболеваниями. Обнаружена тесная корреляционная связь между сывороточным уровнем ЗЕГ5 и показателями активности и тяжести воспалительного процесса при интерстициальных заболеваниях легких [1,7].

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

В течение последних 3 лет было проведено клинико-иммунологическое обследование 120 пациентов с пылевыми заболеваниями легких и 72 человека, работающих в контакте с высокими концентрациями кварцсодержащей пыли и признанных здоровыми на момент обследования. Последнюю группу составили рабочие Балашейского горно-обогатительного комбината (Самарская область) и Самарского сталелитейного завода. Промышленная аэрозоль содержала более 10% свободной двуокиси кремния, превышение предельно допустимой концентрации составило 10 раз и более.

### Методы исследования

Иммунологические методы исследования проводились в соответствии с рекомендациями отечественных авторов [5] и включали иммуноферментный анализ (концентрации фибронектина плазмы, общего IgE — использовались диагностические наборы НПФ "Хема", Москва), определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Иммунофлюоресценция оценивалась на проточном цитометре "Epics-Profile" фирмы "Coulter". Определяли также концентрации IgA, IgM, IgG, орозомукоида ( $\alpha_1$ -кислый гликопротеин) в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии. Уровень сывороточного ЗЕГ5 определяли с помощью иммуноферментного анализа. Для определения ЗЕГ5 использовали моноклональные антитела 3E1.2 (*Medical Innovations*, Австралия) и аффинно-очищенное козье антитело G5 против всего семейства антигенов муцина (НПФ "Хема", Москва). Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производ-

ства Института биологического приборостроения (Москва), устанавливая процент клеток, фагоцитирующих частицы (в табл.1 указаны как фагоцитирующие клетки).

Контрольную группу составили 57 человек, не подвергавшихся воздействию промышленных аэрозолей на производстве и в быту, не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

### Результаты и обсуждение

Было установлено, что изменения клеточного иммунитета у контактирующих на производстве с высокими концентрациями промышленных аэрозолей и у больных силикозом имеют однонаправленный характер. Данные по субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови у обследованных групп представлены в табл.1.

Во время контакта с промышленными аэрозолями выявлено повышение уровней CD8<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-клеток, активированных HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов; снижение количества CD72<sup>+</sup>-клеток, а также соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>).

При силикозе вышеуказанные изменения сохраняются, приобретая более выраженный характер; отмечается также повышение уровней лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, умеренное снижение количества CD4<sup>+</sup>-клеток.

При дальнейшем развитии силикотического процесса отмечается нормализация уровней CD8<sup>+</sup>- и CD72<sup>+</sup>-лимфоцитов, максимальное содержание HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов (см. табл.1). Эти изменения можно использовать в качестве критериев прогрессирования силикоза.

Проведенные нами ранее исследования показали, что изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при пневмокониозах от действия малофиброгенных промышленных аэрозолей (например, от действия известняково-доломитовой пыли) носят значительно менее выраженный характер, чем при воздействии высокофиброгенных пылевых частиц.

Исследование иммунного статуса не является полным без оценки гуморальных факторов и содержания фагоцитирующих клеток. Это связано с патогенетической ролью интерлейкинов, комплемента и его ключевых С3-, С5-компонентов, иммуноглобулинов, фибронектина, орозомукоида при пылевой патологии легких. Нашими исследованиями установлено, что развитие заболевания у рабочих, контактирующих с пылевыми частицами, характеризуется увеличением уровня фибронектина плазмы. При прогрессировании заболевания уровень фибронектина снижается, но не достигает значений контрольной группы (табл.2).

В 1-й группе обследованных лиц, контактирующих с высокими концентрациями промышленных аэрозолей, отмечалось снижение уровней IgM, муцинанти-

гена и процентного содержания фагоцитирующих клеток, повышение концентраций IgA, общего IgE и орозоукоида в сыворотке. Диагностическое значение для пылевого воздействия на организм работающих имеет изменение уровней муцинового антигена, фагоцитирующих клеток (снижение) и орозоукоида (повышение) ( $p < 0,001$ ). Снижение содержания фагоцитирующих клеток связано с повреждающим действием фиброгенной пыли, которая вызывает генерацию активных форм кислорода и окислительную деструкцию фагоцита. При этом мощная бактерицидная способность альвеолярного макрофага оказывается бесполезной в случае фагоцитоза пылевой частицы. Повторяющийся процесс фагоцитоза пыли и гибели фагоцитирующих клеток запускает иммунные механизмы воспаления.

Следует отметить, что изменения клеточного и гуморального иммунитета обнаруживаются у работающих в контакте с высокими концентрациями промышленных аэрозолей (1-я группа обследованных) до появления рентгенологических признаков пневмофиброза и до нарушения функции внешнего дыхания.

У больных силикозом после прекращения контакта с промышленными аэрозолями (2-я группа) выявлены снижение показателя фагоцитирующих клеток ( $p < 0,001$ ), IgG в сыворотке ( $p < 0,05$ ), менее значительное повышение орозоукоида и максимальные концентрации фибронектина в плазме, что свидетельствует об интенсивном коллагенообразовании в легочной ткани. Снижение содержания фагоцитирующих клеток крови наряду с атрофическими и субатрофическими изменениями слизистой оболочки бронхов могут привести к развитию инфекционных осложнений силикоза. Концентрация муцинантгена при силикозе становится выше, чем в 1-й группе обследованных, но не достигает значений контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

При прогрессировании силикотического процесса в легочной ткани (обследованные 3-й группы) отмечается снижение уровней IgM и показателя фагоцитирующих клеток ( $p < 0,001$ ). Концентрация орозоукоида снижается и достигает значений контрольной группы. Уровень муцинантгена возрастает и мало отличается от параметров контрольной группы, что можно использовать для прогнозирования течения силикоза.

Обращает на себя внимание повышение уровней концентрации общего IgE в сыворотке у всех обследованных групп пациентов (максимальное повышение значения в 1-й группе —  $175,4 \pm 13,0$  МЕд/мл, в контрольной группе —  $57,7 \pm 17,0$  МЕд/мл). Это связано с тем, что в последнее время в производст-

венной среде все большее распространение получают промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, помимо диоксида кремния, разнообразные металлы и другие вещества, обладающие раздражающим и токсико-аллергическим действием. При воздействии таких аэрозолей на организм работающего возникают разные виды легочной патологии. Данный факт позволяет предположить, что IgE участвует в патогенезе пылевых заболеваний легких.

## Выводы

1. В процессе контакта с промышленными аэрозолями развиваются изменения в иммунной системе работающих, которые опережают рентгенологические проявления пневмофиброза. Интенсивность и характер этих изменений зависят от фиброгенности пылевых частиц.
2. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели клеточного и гуморального иммунитета не восстанавливаются полностью до показателей здоровых людей.
3. С помощью определения показателей клеточного и гуморального иммунитета (муцинантген, орозоукоид в сыворотке, фибронектин в плазме) возможны ранняя диагностика и прогнозирование дальнейшего развития патологии дыхательных путей при профессиональном контакте с фиброгенными промышленными аэрозолями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 — сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. Пульмонология 1998; 2: 22–27.
2. Измеров Н.Ф. Медицина труда в третьем тысячелетии. Медицина труда и пром. экол. 1998; 6: 4–9.
3. Маянский Д.Н. О патогенезе хронического воспаления. Тер. арх. 1992; 2: 3–7.
4. Монаенкова А.М. Методические подходы к выявлению и оценке ранних признаков неблагоприятного влияния профессиональных факторов на здоровье. Гиг. труда 1988; 10: 1–5.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО; 1995. 106–177.
6. Чучалин А.Г. Редакционная колонка. Пульмонология 1992; 2: 5.
7. Heppleston A.G. Minerals, fibrosis and the lung. Environm. Hlth Perspect. 1991; 94: 149–168.
8. Hilgers J., Von Mensdorff-Pouilly S., Verstraeten A.A., Kenemans P. Quantitation of polymorphic epithelial mucin: a challenge for biochemists and immunologist. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1995; 55 (suppl. 221): 81–86.
9. Holsapple M.P., Snyder N.K., Wood S.C. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced changes in immunocompetence: possible mechanisms. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1991; 31: 73–95.

Поступила 20.07.99