

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

С. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор,

Р. Бараева

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Изучение иммунологического профиля (клеточное звено, цитокиновый профиль) при вибрационной болезни открывает перспективы для реабилитации и лечения пациентов с данной патологией, а также дополняет наши знания о ее патогенезе.

Ключевые слова: профессиональные болезни, вибрационная болезнь, иммунологический профиль, реабилитация, клеточное звено, цитокиновый профиль.

Вибрационная болезнь (ВБ) во многих регионах занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний. Социально-гигиеническое значение ВБ определяется относительно значительной ее долей в структуре потери трудоспособности вследствие профессиональных заболеваний и молодостью лиц, утративших профессиональную трудоспособность [1].

По данным информационного сборника статистических материалов «Профессиональные заболевания и их распределение по классам условий труда в Российской Федерации в 2014 году», зарегистрирован 7891 случай впервые возникших профессиональных заболеваний и отравлений.

В структуре профессиональной патологии в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора заметных изменений не отмечается. В 2014 г., как и в предыдущие годы, наиболее высоким был уровень профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов производственных процессов — 46,79% (в 2013 г. — 46,65%, в 2012 г. — 47,40%); 2-е место (25,18%) принадлежало профессиональной патологии вследствие воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем организма работников в процессе трудовой деятельности (в 2013 г. — 23,71%; в 2012 г. — 22,92%). На 3-м месте были профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей — 17,56% (в 2013 г. — 18,25%; в 2012 г. — 17,34%), на 4-м — заболевания (интоксикации), вызванные химическими веществами — 6,26% (в 2013 г. — 6,43%, в 2012 г. — 3,89%). Доля профессиональной патологии, возникшей от воздействия других вредных производственных факторов, составила около 7–8%.

В 2014 г. в группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием физических факторов трудового процесса, основными нозологическими формами являлись нейросенсорная тугоухость (59,05%), ВБ (37,51%) и моно- и полинейропатии (3,2%). Доля прочей патологии составила 0,24%.

ВБ характеризуется ранними осложнениями и коморбидными состояниями [2–4]. Доказано, что вибрационный раздражитель вызывает сложные нарушения во всех системах ре-

гуляции. В последние годы накопились данные о важной роли иммунной системы в патогенезе возникновения и развития профессиональной патологии, в том числе — и от воздействия вибрации. Однако вопросы патогенеза заболевания и некоторые механизмы формирования его отдельных клинических проявлений освещены недостаточно [5–8].

Иммунной системе принадлежит ведущая роль в обеспечении и поддержании гомеостаза организма, а также в формировании согласованных реакций его отдельных систем в ответ на воздействие неблагоприятных факторов среды обитания. Иммунные и воспалительные реакции в организме человека регулируются при посредстве цитокинов, представляющих собой многоуровневую сетевую структуру [9–11].

Результаты обширных иммунологических исследований позволили установить, что иммунная система одной из первых реагирует на неблагоприятные факторы производственной среды и, следовательно, является важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов, обуславливающих адаптацию организма в целом.

Изменения нервной и эндокринной систем при ВБ изучены достаточно хорошо, однако исследования, посвященные оценке состояния иммунной системы при ВБ, ее клеточного звена и цитокинового статуса единичны и достаточно противоречивы.

Общепризнано, что в клинической картине ВБ наиболее значимы нейрососудистые нарушения, среди которых особое место занимают расстройства периферического кровообращения, наступающие первично в капиллярном и прекапиллярном русле. Гипоксия и расстройства микроциркуляции способствуют активации клеток крови, которые начинают выделять вазоактивные вещества — цитокины. Цитокины противовоспалительного действия способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда, ремоделированию сосудистого русла [1, 11].

Целью нашего исследования явилось изучение состояния клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля, в том числе — в зависимости от тяжести заболевания, при ВБ, возникшей вследствие воздействия локальной и общей вибрации.

Обследованы 84 пациента с разными формами и степенью тяжести ВБ: 1-я группа (n=17) — с I степенью ВБ, возникшей от воздействия локальной вибрации; 2-я (n=23) — со II степенью ВБ от воздействия локальной вибрации; 3-я (n=18) — с I степенью ВБ от воздействия общей вибрации; 4-я (n=26) — со II степенью ВБ от воздействия общей вибрации. В 5-ю группу (контрольную) вошли 30 работников промышленных предприятий и учреждений, не имевших в процессе работы контакта с профессиональными вредностями и признаков поражения сердечно-сосудистой и нервной систем; по данным комплексного обследования они признаны здоровыми.

Критериями включения в исследование явились установленный диагноз ВБ от воздействия локальной или общей вибрации и возраст от 35 до 60 лет.

В исследование не включали лиц старше 60 и моложе 35 лет, с онкологическими заболеваниями, выраженными метаболическими нарушениями, сахарным диабетом, ожирением, сопутствующей бронхолегочной патологией, с выраженными иммунодефицитными состояниями.

Диагноз ВБ (вид вибрации, степень, клинические особенности неврологических и периферических сосудистых расстройств) ставили в соответствии с Перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным Приказом Минздрава-соцразвития РФ от 27.04.12 №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», Классификацией ВБ от воз-

действия локальной вибрации (утверждена Минздравом СССР 09.12.85 №10-11/143) и Классификацией ВБ от воздействия общей вибрации (утверждена Минздравом СССР 01.09.82 №10-11/60), а также на основании данных профессионального анамнеза; санитарно-гигиенической характеристики условий труда — работа более 15 лет в контакте с локальной (или общей) вибрацией при уровнях, превышающих предельно допустимый; данных полного клинико-функционального обследования, включая неврологическое (определение порогов вибрационной чувствительности, альгезиметрия, термометрия, динамометрия, капилляроскопия, проба белого пятна).

Больные ВБ от воздействия локальной вибрации были клепальщиками, полировщиками, обрубщиками, больные ВБ от воздействия общей вибрации — водителями большегрузной техники, механизаторами сельскохозяйственных предприятий.

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Института иммунологии ФМБА России (Хаитов Р.М., 2014). Применяли методы иммунологического обследования: определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии ЛТ (Институт иммунологии ФМБА России); вычисление процента общей популяции клеток, экспрессирующих CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺-лимфоциты. Одновременно проводили клинический анализ крови для определения абсолютного количества клеток (Dachl R., 1993).

Уровни цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ8 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО α) в сыворотке крови — с помощью набора реагентов BMS223/4 фирмы Bioscience иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания).

Результаты исследования регуляторных Т-лимфоцитов свидетельствуют о том, что у больных ВБ от воздействия локальной или общей вибрации достоверно снижены хелперная (CD4⁺) и супрессорная (CD8⁺) субпопуляции лимфоцитов в сравнении с контрольной группой.

Так, исследование показателей иммунного статуса выявило снижение абсолютного и относительного количества клеток, экспрессирующих рецептор CD4⁺. При этом наиболее выраженное снижение абсолютного числа CD4⁺-лимфоцитов наблюдалось при II степени ВБ от воздействия локальной вибрации (p<0,001), что, по-видимому, может быть обусловлено длительностью воздействия локальной вибрации. Меньшее снижение абсолютного числа CD4⁺-лимфоцитов наблюдалось при I степени ВБ от воздействия локальной вибрации (p<0,01) и при I степени ВБ от воздействия общей вибрации (p<0,01). При II степени ВБ от воздействия общей вибрации достоверность различий с контрольной группой еще менее выражена — 0,93 \pm 0,03 (p<0,05). Относительное число CD4⁺-лимфоцитов достоверно снижено у больных всех групп — при воздействии как локальной, так и общей вибрации (p<0,001).

Абсолютный уровень клеток, экспрессирующих CD8⁺-рецептор (клетки с супрессорной активностью) достоверно снижен при II степени ВБ от воздействия локальной вибрации — 0,37 \pm 0,02 (p<0,001), а также при I и II степени ВБ от воздействия общей вибрации (p<0,001). Относительный уровень CD8⁺-лимфоцитов снижен при II степени ВБ от воздействия локальной вибрации, а также при воздействии общей вибрации (p<0,001).

Известно, что Т-хелперы (CD4⁺) являются основными регуляторными клетками иммунного ответа — они регулируют

ют направление иммунного ответа и его эффективность. Низкий уровень Т-хелперов (CD4⁺) является основной причиной иммунной недостаточности у обследованных.

Соотношение CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс) достоверно повышен только в группе больных с ВБ II степени от воздействия общей вибрации – 3,29±0,26 (p=0,001) по сравнению с таковым в контрольной группе. В группах больных с I степенью ВБ от воздействия общей вибрации и при I и II степени ВБ от воздействия локальной вибрации достоверных различий иммунорегуляторного индекса с таковым в группе контроля не выявлено.

Определение количества натуральных киллеров (CD16⁺) также имеет важное значение для оценки иммунного профиля больных ВБ от воздействия локальной и общей вибрации. Абсолютное число клеток, экспрессирующих CD16⁺-рецептор, вне зависимости от степени ВБ и вида воздействующей вибрации, достоверно не отличалось от показателя контрольной группы. Относительный уровень CD16⁺-лимфоцитов (Т-киллеров) был достоверно снижен при II степени ВБ от воздействия локальной вибрации (p<0,05), при I степени ВБ от воздействия общей вибрации (p<0,05), II степени ВБ от воздействия общей вибрации (p<0,01). Показатели клеточного иммунитета у обследованных представлены в табл. 1.

Исследование цитокинового статуса у пациентов с ВБ от воздействия локальной и общей вибрации (при I и II степени заболевания) выявило изменение концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Определено достоверно значимое повышение концентрации ФНО α у больных ВБ независимо от вида воздействующей вибрации. При I степени ВБ от действия локальной вибрации концентрация ФНО α составила 7,48±0,13 пг/мл (p<0,001), при II степени – 7,40±0,19 пг/мл (p<0,001). При ВБ I степени от действия общей вибрации концентрация ФНО α составила 7,40±0,15 пг/мл (p<0,001), при II степени – 7,86±0,19 пг/мл (p<0,001).

ФНО α – провоспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами, макрофагами. Повышение концентрации ФНО α может быть обусловлено стимулирующей макрофагальной защиты организма при воздействии производственной вибрации как фактора повреждения независимо от вида вибрации, но оно больше выражено при II степени ВБ от действия общей вибрации.

Концентрация в крови провоспалительного цитокина ИЛ8 у больных ВБ статистически достоверно повышена при воздействии как локальной, так и общей вибрации.

При I степени ВБ от воздействия локальной вибрации выявлено более значимое повышение концентрации ИЛ8 – до 61,71±1,77 пг/мл (p<0,001), чем при II степени, когда уровень ИЛ8 составил 21,30±0,66 пг/мл (p<0,001). При I степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ8 повышалась в 3,8 раза и составила 60,50±0,63 пг/мл (p<0,001), при II степени ВБ она увеличивалась в 5,3 раза по сравнению

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у обследованных больных и контрольной группы (M±m)

Показатель	Контроль (n=30)	ВБ I степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	ВБ II степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	ВБ I степени от воздействия общей вибрации (n=18)	ВБ II степени от воздействия общей вибрации (n=26)
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	5,7±0,25	6,13±0,35	6,02±0,32	6,66±0,38	5,97±0,25
Лимфоциты, %	31,43±0,99	28,65±1,43	29,00±1,07	27,72±1,28	31,19±1,35
CD4 ⁺ , %	1,10±0,06	0,89±0,04**	0,87±0,03***	0,88±0,03**	0,93±0,03*
CD4 ⁺ , %	45,17±0,59	41,12±0,75***	40,52±0,43***	40,61±0,64***	40,73±0,42***
CD8 ⁺ , %	0,61±0,04	0,53±0,03	0,37±0,02***	0,37±0,02***	0,31±0,02***
CD8 ⁺ , %	26,43±0,44	27,06±0,16	24,22±0,32***	23,72±0,45***	20,35±0,32***
CD16 ⁺ , %	0,21±0,02	0,20±0,01	0,19±0,01	0,20±0,01	0,20±0,01
CD16 ⁺ , %	22,90±0,34	20,94±0,66	18,57±0,48*	18,83±0,61*	17,62±0,49**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,16±0,24	1,78±0,14	2,58±0,23	2,56±0,19	3,29±0,26***

Примечание. Достоверность различий с группой контроля: * – при p<0,05; ** – при p<0,01; *** – при p<0,001.

с контролем и составила 84,38±1,06 пг/мл (p<0,001). При воздействии локальной вибрации у больных определялись статистически значимые изменения уровня ИЛ8.

Такое повышение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ8) у больных ВБ от воздействия локальной или общей вибрации свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизмах индуцирования которого, возможно, играют роль как гипоксия периферических тканей, связанная с нарушением в них кровоснабжения и метаболических процессов, так и первичное изменение реактивности иммунной системы.

При определении концентрации ИЛ1 β в крови пациентов с ВБ выявлено статистически достоверное повышение концентрации исследуемого цитокина в сравнении с таковой в контроле у больных всех групп, причем наиболее выраженным оно было при воздействии общей вибрации.

ИЛ1 β в основном продуцируется макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками. ИЛ1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, других цитокинов, молекул адгезии, простагландинов, повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, обладает пирогенными свойствами, запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена, играет важную роль в развитии местного воспалительного процесса.

При I степени ВБ от воздействия локальной вибрации концентрация ИЛ1 β составила 47,59±1,70 пг/мл (p<0,001), при II степени – 93,22±1,72 пг/мл (p<0,001). При I степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ1 β составила 246,22±9,25 пг/мл (p<0,001), при II степени – 478,19±18,09 пг/мл (p<0,001), т.е. выявлено более значимое повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ1 β при воздействии общей вибрации, что может быть обусловлено большей площадью поверхности тела, контактирующей с вибрацией, и соответственно реакцией иммунной системы, ее афферентного звена.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ4 в сыворотке крови был достоверно значимо ниже у больных всех групп, чем в контроле. Более значимым это снижение

Таблица 2

Уровни цитокинов у обследованных больных и лиц контрольной группы; пг/мл (M±m)

Группа	ФНО α	ИЛ8	ИЛ1 β	ИЛ4
ВБ I степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	7,48±0,13	61,71±1,77	47,59±1,70	20,88±0,84
ВБ II степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	7,40±0,19	21,30±0,66	93,22±1,72	21,30±0,23
ВБ I степени от воздействия общей вибрации (n=18)	7,40±0,15	60,50±0,63	246,22±9,25	19,67±0,30
ВБ II степени от воздействия общей вибрации (n=26)	7,86±0,19	84,38±1,06	478,19±18,09	17,38±0,22
Контроль, n=30	2,63±0,08	16,05±1,01	30,73±0,47	26,27±0,48

Примечание. Показатели достоверно отличаются от таковых в группе контроля ($p < 0,001$).

было у пациентов с ВБ от воздействия общей вибрации: при I степени ВБ уровень ИЛ4 был ниже в 1,3 раза, чем в контроле, – 19,67±0,30 пг/мл ($p < 0,001$), при II степени ВБ – в 1,5 раза (17,38±0,22 пг/мл; $p < 0,001$).

Таким образом, снижение концентрации ИЛ4 в крови пациентов с ВБ может быть обусловлено снижением иммунологической реактивности организма в ответ на вибрационное воздействие; снижение больше выражено у больных с длительным стажем работы в контакте с общей вибрацией при II степени ВБ. Возможно также, что эти изменения (снижение уровня ИЛ4) возникают компенсаторно и связаны с активностью воспалительного процесса (увеличением содержания провоспалительных цитокинов).

Уровни цитокинов у обследованных больных и лиц контрольной группы представлены в табл. 2.

Итак, при ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации выявлены изменения показателей клеточного иммунитета (снижение показателей CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) и цитокинового статуса – повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ8, ИЛ1 β , снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ4. Выявленные изменения зависят от вида действующей вибрации и степени тяжести заболевания. Изменения показателей клеточного иммунитета, цитокинов как провоспалительной, так и противовоспалительной направленности у больных ВБ, связанной с воздействием как локальной, так и общей вибрации, могут свидетельствовать о наличии иммунологического, в том числе цитокинового дисбаланса. Эти данные дополняют наши знания о патогенезе ВБ, вкладе иммунологических факторов в ее развитие и прогрессирование.

Литература

1. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А. и др. Профессиональные болезни / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 512 с.

2. Потеряева Е.Л., Несина И.А., Люткевич А.А. и др. Программы оздоровления лиц, работающих в условиях высокого профессионального риска // Медицина труда и пром. экол. – 2010; 8: 6–10.

3. Чудинова О.А., Борзунова Ю.М., Самохвалова Г.Н. и др. Системный подход к организации профилактики и лечения вибрационной болезни // Медицина труда и пром. экол. – 2010; 2: 23–5.

4. Измеров Н.Ф. Сохранение и укрепление здоровья работающих как основа социальной политики и модернизации экономики России. Мат-лы Всерос. научно-практ. конф. с международным участием 19–20 мая 2011. Казань, 2011; с. 21–4.

5. Ляпин М.Г. Воздействие вибрации на иммунную систему (аналитический обзор) // Медицина труда и пром. экол. – 1999; 12: 30–3.

6. Егорова Н.В., Литовская А.В. Состояние иммунной системы при воздействии локальной вибрации // Медицина труда и пром. экол. – 1998; 4: 13–7.

7. Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Кудяева И.В. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни // Медицина труда и пром. экол. – 2007; 11: 30–3.

8. Лахман О.Л., Касьяновская В.П., Андреева О.К. и др. Структура профессиональных неврологических заболеваний и особенности их течения // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2000; 13 (3): 76–8.

9. Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Давыдова Н.С. и др. Характеристика биохимических и иммунологических показателей при воздействии локальной вибрации // Пром. экол. – 2005; 8: 88–90.

10. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006; 49 (3): 72–7.

11. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В. и др. Вибрационная болезнь / М.: Вузовский учебник. Инфра-М, 2016; 160 с.

CELLULAR IMMUNITY INDICATORS AND CYTOKINE PROFILE IN VIBRATION DISEASE

Professor **S. Babanov**, MD; **R. Baraeva**

Samara State Medical University

The study of the immunological profile (a cellular component and the cytokine profile) in vibration disease opens up opportunities for the rehabilitation and treatment of patients with this pathology and augments our knowledge of the pathogenesis of this disease

Key words: occupational diseases, vibration disease, immunological profile, rehabilitation, cellular component, cytokine profile.