

УДК 616.24-003.661:612.017:622-051

О.Ю. Николенко, Д.О. Ластков, С.В. Грищенко

НАРУШЕНИЕ ИММУНИТЕТА У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗЕ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, г. Донецк

Аннотация

Было обследовано 137 горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом и 47 относительно здоровых горнорабочих контрольной группы. Выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов в реакции фагоцитоза со стафилококком штамм 209 и в НСТ-тесте. Количество Т- и В-лимфоцитов было снижено, но функциональная активность В-лимфоцитов повышена (повышенное количество IgA, IgM, IgG). У больных был повышен уровень интерлейкина 6.

Ключевые слова: пневмокониоз, фагоцитоз, Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины IgA, IgM, IgG, интерлейкин 6

Актуальность. В Российской Федерации уровень профзаболеваемости остается довольно высоким (около 84%), среди которых значительное место занимают пылевые заболевания органов дыхания (15,87%), и особенно доминирует пневмокониоз [1]. В горнодобывающей промышленности заболеваемость шахтеров пневмокониозом остается высокой во всех странах мира и вызывает значительные экономические убытки. Пневмокониозы — это профессиональные заболевания органов дыхания под воздействием промышленной пыли, которые проявляются хроническим диффузным пневмонитом с развитием фиброза легких. Риск развития профессиональных заболеваний среди работников угольной отрасли в 5 раз выше, чем в других отраслях промышленности [2, 3].

У рабочих пылевых профессий выраженность воспалительных процессов в бронхах и клинические проявления заболеваний, которые включают тип образующихся гранул, определяются свойствами действующей пыли, степенью пылевой нагрузки и общностью эффекторного реагирования иммунной системы с развитием вторичного иммунодефицита различной степени выраженности [4]. Для изучения местного иммунитета наряду с определением в бронхолегочном лаваже, слюнной жидкости иммуноглобулинов, в том числе — секреторного IgA, перспективным является определение про- и противовоспалительных цитокинов, ибо их существенные локальные изменения имеют место при иммунокомплексном воспалении [5, 6].

Значительная роль в патогенезе пневмокониоза принадлежит иммунологическим процессам. Первичные механизмы очистки органов дыхания от пылевых частиц связаны с моноцитарно-макрофагальной системой

клеток, как передней линией иммунной защиты [4]. Длительная персистенция смешанной промышленной пыли способствует развитию системной воспалительной реакции и выбросу в циркуляцию медиаторов воспаления, которые играют важную роль в патогенезе широкого спектра заболеваний человека [7-14], в том числе пневмокониоза [4].

Материал и методы исследований. Обследовано 137 горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом и 47 относительно здоровых горнорабочих контрольной группы. Средний возраст больных составлял (58,55±0,84) лет, не отличаясь от контроля (56,59±1,09) лет (S=1,24, pS=0,214), стаж работы у больных пневмокониозом горнорабочих угольных шахт составлял (27,04±0,87) лет и не отличался от контроля (25,61±1,14) лет (S=0,87, pS=0,382).

Определяли содержание Т-, В-лимфоцитов и НК-лимфоцитов по их поверхностным маркерам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+. Использовали соответствующие FITC-меченые моноклональные антитела (НПЦ «Гранум» (Харьков)) и метод проточной флюорометрии на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson). Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали по результатам фагоцитоза нейтрофилами крови стафилококка 209. Интерлейкины 6 определяли в сыворотке крови больных методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем производства ООО «цитокин» Санкт-Петербург (Российская Федерация). В сыворотке крови определяли содержание IgA, IgM, IgG по Манчини.

Результаты исследований рассчитывали с использованием оценки критерия Стьюдента (S), медианного критерия (Mk), критерия Манна-Уитни (MW) и достоверности статистических показателей (p) с помощью лицен-

зионных пакетов «Statistica 5.5» (Stat Soft Rus) и «Stadia 6.1» («Информатика и компьютеры», Москва).

Результаты и обсуждение. Косновным клиническим исследованием, проводимым большим горнорабочим угольных шахт, относится общий анализ крови, который также является и началом иммунологического обследования. Из приведенных результатов общего анализа крови видно, что у больных пневмоколизом имело место увеличение содержания гемоглобина в эритроцитах до $(146,2 \pm 0,9)$ г/л в отличие от контроля $(142,0 \pm 1,5)$ г/л ($S=2,25$, $pS=0,025$, $MW=2,51$, $pMW=0,012$), а количество эритроцитов увеличилось до $(4,78 \pm 0,03) \times 10^{12}$ /л, что статистически значимо было больше, чем в контроле $(4,62 \pm 0,05) \times 10^{12}$ /л ($S=2,64$, $pS=0,0084$, $MW=2,59$, $pMW=0,0093$). Цветовой показатель был неизменным у больных пневмоколизом $(0,902 \pm 0,007)$ и $(0,894 \pm 0,009)$ в группе контроля соответственно ($S=0,47$, $pS=0,564$, $MW=1,04$, $pMW=0,342$).

При пневмоколизе у горнорабочих угольных шахт среднее количество лейкоцитов было статистически значительно меньше $(5,88 \pm 0,29) \times 10^9$ /л по сравнению с контролем $(6,89 \pm 0,17) \times 10^9$ /л ($S=4,63$, $pS<0,001$, $MW=4,98$, $pMW<0,001$). У больных пневмоколизом горнорабочих достоверно регистрируется увеличение относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов до $(58,94 \pm 0,75)\%$, а в контроле $(54,48 \pm 0,87)\%$ ($S=3,22$, $pS=0,0016$, $MW=4,15$, $pMW<0,001$) соответственно. В то же время у горнорабочих угольных шахт с пневмоколизом уменьшено относительное количество палочкоядерных нейтрофилов до $(2,89 \pm 0,10)\%$, а в контроле $(3,91 \pm 0,22)\%$ ($S=4,69$, $pS<0,001$, $MW=3,66$, $pMW<0,001$) соответственно. Абсолютное содержание палоч-

коядерных и сегментоядерных нейтрофилов у горнорабочих угольных шахт с пневмоколизом было меньше, чем в контроле, и составляло $(0,170 \pm 0,006) \times 10^9$ /л, $(3,454 \pm 0,072) \times 10^9$ /л и $(0,274 \pm 0,019) \times 10^9$ /л, $(3,710 \pm 0,074) \times 10^9$ /л соответственно ($S=4,63$, $pS<0,001$, $MW=4,98$, $pMW<0,001$ и $S=4,63$, $pS<0,001$, $MW=4,98$, $pMW<0,001$ соответственно).

У горнорабочих угольных шахт с пневмоколизом зафиксировано статистически значимое уменьшение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов $(28,69 \pm 0,64)\%$ и $(1,690 \pm 0,049) \times 10^9$ /л, в контроле $(33,21 \pm 0,81)\%$ и $(2,327 \pm 0,102) \times 10^9$ /л ($S=3,76$, $pS=0,00022$, $MW=4,03$, $pMW<0,001$) и ($S=6,15$, $pS<0,001$, $MW=5,18$, $pMW<0,001$, соответственно). Абсолютное и относительное содержание моноцитов не отличалось от контроля $(0,38 \pm 0,02) \times 10^9$ /л и $(0,40 \pm 0,02) \times 10^9$ /л ($S=1,57$, $pS=0,116$, $MW=1,59$, $pMW=0,110$ соответственно) и $(6,09 \pm 0,26)\%$ и $(5,93 \pm 0,23)\%$ ($S=0,09$, $pS=0,926$, $MW=1,21$, $pMW=0,225$ соответственно) (рис. 1).

У горнорабочих с пневмоколизом относительное содержание эозинофилов не отличалось от контроля и составляло $(2,48 \pm 0,11)\%$ и $(2,46 \pm 0,12)\%$ ($S=0,063$, $pS=0,94$, $MW=0,51$, $pMW=0,607$, соответственно), однако абсолютное количество эозинофилов у больных было уменьшено $(0,146 \pm 0,007) \times 10^9$ /л и $(0,172 \pm 0,009) \times 10^9$ /л ($S=1,81$, $pS=0,071$, $MW=2,80$, $pMW=0,110$, соответственно) СОЭ статистически значительно выше зафиксирована в группе больных горнорабочих $(6,99 \pm 0,70)$ мм/ч и $(4,38 \pm 0,33)$ мм/ч ($S=2,13$, $pS=0,034$, $MW=2,47$, $pMW=0,013$). Результаты фагоцитарной функции нейтрофилов крови НСТ-тест у горнорабочих угольных шахт с пневмоколизом приведены в таблице 1.

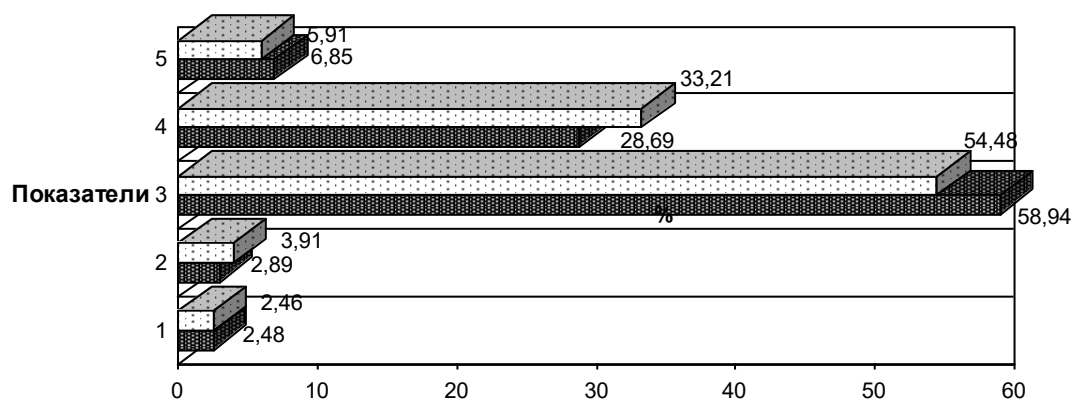


Рис. 1. Относительные показатели лейкоцитарной формулы у горнорабочих угольных шахт с пневмоколизом и в контроле (%)

Примечания: 1 — эозинофилы, 2 — палочкоядерные нейтрофилы, 3 — сегментоядерные нейтрофилы, 4 — лимфоциты, 5 — моноциты; группы: ■ — больные, □ — контроль.

Таблица 1. Результаты фагоцитарной функции нейтрофилов крови НСТ-тест у горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом и в контроле ($x \pm Sx$)

Показатель	Группа	
	Больные, n=137	Контроль, n=47
НСТ-тест, %	16,79±0,47**	20,25±0,71
Спонтанный ИАН	0,200±0,010***	0,336±0,013

Примечание: **,*** — вероятность различия между группами и контролем ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$).

Как видно из таблицы 1, у больных отмечается уменьшение количества нейтрофилов, фагоцитарная активность которых в спонтанном тесте значительно ниже по сравнению с контролем ($S=3,79$, $pS=0,0002$, $MW=3,71$, $pMW < 0,001$). Индекс активации нейтрофилов без стимуляции статистически значимо был ниже и отличался от контроля ($S=7,02$, $pS < 0,001$, $MW=6,82$, $pMW < 0,001$). Таким образом, уменьшение ИАН у больных при спонтанном фагоцитозе свидетельствует, что фагоциты имеют низкую резервную активность внутриклеточных ферментов и во время активации могут приводить к значительной гибели нейтрофилов и развитию недостаточности фагоцитарного звена иммунитета.

Фагоцитарная активность нейтрофилов через 30 минут составляла у горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом ($32,64 \pm 0,27$)%, отличаясь от контроля ($37,58 \pm 1,82$)% ($S=4,26$, $pS=0,000033$, $MW=1,50$, $pMW=0,132$), фагоцитарное число через 30 минут было у больных пневмокониозом горнорабочих ($6,18 \pm 0,10$), отличаясь от контроля ($12,98 \pm 0,36$) ($S=25,05$, $pS < 0,001$, $MW=10,20$, $pMW < 0,001$), фагоцитарная активность ней-

трофилов через 90 минут приобретала значения ($37,25 \pm 0,17$), отличаясь от контроля ($79,66 \pm 1,41$) ($S=48,77$, $pS < 0,001$, $MW=10,22$, $pMW < 0,001$), фагоцитарное число через 90 минут составляло у больных ($6,58 \pm 0,10$), отличаясь от контроля ($26,60 \pm 0,64$) ($S=48,74$, $pS < 0,001$, $MW=10,22$, $pMW < 0,001$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов через 30 минут составляла у горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом ($32,64 \pm 0,27$)%, отличаясь от контроля ($37,58 \pm 1,82$)% ($S=4,26$, $pS=0,000033$, $MW=1,50$, $pMW=0,132$), фагоцитарное число через 30 минут равнялось у больных ($6,18 \pm 0,10$), отличаясь от контроля ($12,98 \pm 0,36$) ($S=25,05$, $pS < 0,001$, $MW=10,20$, $pMW < 0,001$), фагоцитарная активность нейтрофилов через 90 минут приобретала значения ($37,25 \pm 0,17$), отличаясь от контроля ($79,66 \pm 1,41$) ($S=48,77$, $pS < 0,001$, $MW=10,22$, $pMW < 0,001$), фагоцитарное число через 90 минут составляло у больных ($6,58 \pm 0,10$), отличаясь от контроля ($26,60 \pm 0,64$) ($S=48,74$, $pS < 0,001$, $MW=10,22$, $pMW < 0,001$).

Показатели клеточного иммунитета у горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом характеризовались уменьшением содержания лимфоцитов Т- и В-звена иммунитета, то есть относительное количество всех Т-лимфоцитов было значительно меньше ($60,12 \pm 1,01$)% в отличие от контроля ($74,79 \pm 0,85$)% ($S=8,18$, $pS < 0,001$, $MW=7,44$, $pMW < 0,001$), также было снижено относительное количество Т-хелперов ($23,09 \pm 0,51$)% в отличие от контроля ($44,98 \pm 0,92$)% ($S=21,27$, $pS < 0,001$, $MW=9,78$,

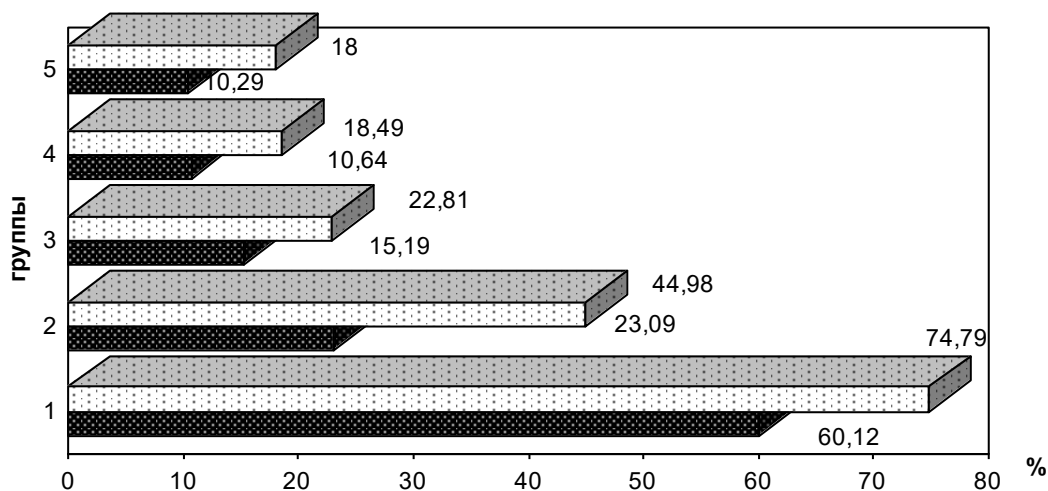


Рис. 2. Относительное количество Т- и В-лимфоцитов у горнорабочих угольных шахт с пневмокониозом и в контроле, (%)

Примечания: 1 — CD3+ (Т-лимфоциты), 2 — CD4+ (Т-хелперы), 3 — CD8+ (Т-супрессоры), 4 — CD16+ (естественные киллеры), 5 — CD22+ (В-лимфоциты); группы: ■ — больные, □ — контроль.

pMW<0,001), относительное количество Т-супрессоров ($15,19\pm 0,29\%$) в отличие от контроля ($22,81\pm 0,67\%$) ($S=12,18$, $pS<0,001$, $MW=9,17$, $pMW<0,001$), а также относительное количество естественных киллеров ($15,98\pm 0,38\%$) в отличие от контроля ($18,49\pm 0,67\%$) ($S=3,34$, $pS<0,001$, $MW=2,69$, $pMW=0,007$) (рис. 2).

Интерлейкин 6 был повышен у больных горнорабочих угольных шахт до ($12,70\pm 1,18$) пг/мл в отличие от контроля ($3,95\pm 0,27$) пг/мл ($S=4,33$, $pS<0,00002$, $MW=5,79$, $pMW<0,001$). Абсолютные показатели клеточного иммунитета характеризовались сходным отличием и были снижены относительно контроля, включая количество всех Т-лимфоцитов, которое было значительно меньше ($1,01\pm 0,03$) $\times 10^9$ /л от контроля ($1,74\pm 0,08$) $\times 10^9$ /л ($S=9,82$, $pS<0,001$, $MW=7,48$, $pMW<0,001$), также были уменьшены абсолютное количество Т-хелперов ($0,38\pm 0,01$) $\times 10^9$ /л в отличие от контроля ($1,05\pm 0,05$) $\times 10^9$ /л ($S=18,05$, $pS<0,001$, $MW=9,83$, $pMW<0,001$), абсолютное количество Т-супрессоров ($0,26\pm 0,01$) $\times 10^9$ /л в отличие от контроля ($0,53\pm 0,03$) $\times 10^9$ /л ($S=12,28$, $pS<0,001$, $MW=8,55$, $pMW<0,001$), такая же динамика наблюдалась и относительно абсолютного количества природных киллеров ($0,27\pm 0,01$) $\times 10^9$ /л значительное уменьшение в отличие от контроля ($0,43\pm 0,02$) $\times 10^9$ /л ($S=7,68$, $pS<0,001$, $MW=6,23$, $pMW=0,007$). Соотношение Т-лимфоцитов хелперы/супрессоры характеризовалось уменьшением коэффициента до ($1,55\pm 0,04$) в отличие от контроля ($2,03\pm 0,06$) ($S=7,10$, $pS<0,001$, $MW=7,44$, $pMW<0,001$).

При сравнении результатов исследования В-звена иммунной системы у больных пневмококоном наблюдалось значительное снижение абсолютного и относительного количества CD22+ ($0,17\pm 0,01$) $\times 10^9$ /л и ($10,29\pm 0,26\%$) в отличие от здоровых горнорабочих ($0,42\pm 0,03$) $\times 10^9$ /л и ($18,00\pm 0,68\%$) ($MW=7,21$, $p<0,001$, $Mt=33,82$, $p<0,001$, $S=11,12$, $p<0,001$) и ($MW=7,71$, $p<0,001$, $Mt=38,82$, $p<0,001$, $S=12,57$, $p<0,001$) соответственно.

У больных пневмококоном содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови класса G составляло ($12,73\pm 0,12$) г/л и было достоверно выше по сравнению с контролем — ($11,84\pm 0,21$) г/л ($S=3,54$, $pS<0,001$, $MW=3,33$, $pMW<0,001$ соответственно), что может свидетельствовать об активации отдельных групп клеток В-звена иммунитета. Также замечено достоверное увеличение содержания IgA до ($2,356\pm 0,047$) г/л по сравнению с контролем ($1,978\pm 0,083$) г/л ($S=4,01$, $pS<0,001$, $MW=4,24$, $pMW<0,001$ соответственно), что может свидетельствовать о повышении на-

пряжения местного иммунного ответа. Концентрация IgM составляла ($1,142\pm 0,019$) г/л по сравнению с контролем ($0,921\pm 0,042$) г/л ($S=5,33$, $pS<0,001$, $MW=4,45$, $pMW<0,001$ соответственно) и достоверно отличалась у больных и здоровых горнорабочих.

Выводы. У горнорабочих с пневмококоном имеет место вторичный иммунодефицит с уменьшением количества Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций и NK-лимфоцитов, одновременно с увеличением содержания интерлейкина 6 в сыворотке крови.

У больных имеет место увеличение уровней иммуноглобулинов А, М, G, что может свидетельствовать об активации В-лимфоцитов.

Установлено, что фагоцитарное звено характеризуется при пневмококоном уменьшением количества фагоцитированных нейтрофилов и захваченных ими стафилококков.

Уменьшение ИАН в спонтанном НСТ-тесте у больных пневмококоном свидетельствует, что фагоциты имеют низкую резервную активность внутриклеточных ферментов и во время активации могут приводить к значительной гибели нейтрофилов и развитию недостаточности фагоцитарного звена иммунитета.

O.Yu. Nikolenko, D.O. Lastkov, S.V. Grishchenko

IMPAIRED IMMUNITY IN COAL MINE WORKERS WITH PNEUMOCOCONIOSIS

Abstract. 137 coal mine workers with pneumoconiosis and 47 relatively healthy control group miners were examined. A decrease in the phagocytic activity of neutrophils was revealed in the reaction of phagocytosis with staphylococcus strain 209 and in the HCT test. The number of T- and B-lymphocytes was reduced, but the functional activity of B lymphocytes was increased (increased amount of IgA, IgM, IgG). Patients had elevated levels of interleukin 6.

Key words: pneumoconiosis, phagocytosis, T- and B-lymphocytes, immunoglobulins IgA, IgM, IgG, interleukin 6

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабанов С., Стрижаков П., Будащ Д., Байкова А., Вострокнутова М. Пневмококономозы: модификация представлений, молекулярно-генетические маркеры, фармакотерапия. Врач. 2019. 30 (2), 19–26.
2. Ахметшина В.Т., Гареева Л.Ф., Абдрахманова Е.Р., Сагадеева Р.Ф. Анализ распространенности пневмококономозов в республике Башкортостан. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:14–20
3. Ковалева А.С., Серова Н.С., Бухтияров И.В. Компьютерная томография в диагностике и дифференциальной диагностике пневмококономоза // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т. 11, № 3. С. 38–43, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-38-43>.
4. Панев Н.И., Казницкая А.С., Коротенко О.Ю., Герасимова Г.А., Морозова О.А., Кунгурова С.О. Клинико-экспериментальные исследования иммуновоспалительных механизмов антракосиликоза. Мед. труда и пром.экол. 2020. 60 (6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-364-370>.
5. Майлян Э.А., Чайковская И.В., Соболева А.А., Лесниченко Д.А., Костецкая Н.И. Уровни отдельных ци-

- токинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у женщин в постменопаузе, имеющих хронический генерализованный пародонтит и остеопороз Актуальные проблемы медицины. 2021. Т. 44. № 1. С. 79-91.
6. Майлян Э.А., Клемин В.А., Ворожко А.А. Иммунологические показатели в динамике протезирования акриловыми протезами Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. № 3 (71). С. 106-109.
 7. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 36-42.
 8. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1 // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 45-51.
 9. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза Проблемы остеологии. 2013. Т. 16. № 3. С. 3.
 10. Майлян Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфизмов генов *il-6*, *tnfsf11* и *tnfrsf11b*. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2018. Т. 41. № 2. С. 235-244
 11. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Калуга А.А., Гольченко В.М. Влияние гипокситерапии на содержание отдельных цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 4. – С. 501-508.
 12. Майлян Э.А., Чурилов А.В., Джеломанова Е.С., Лесниченко Д.А. Уровни отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 1. – С. 33-41.
 13. Федуличев П.Н., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Клибэр А.С. Цитокиновый статус при остеоартрите коленных суставов у женщин постменопаузального возраста Университетская клиника. 2024. № 1 (50). С. 5-9.
 14. Резниченко Н.А., Золото Е.В., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Немсадзе И.Г., Прилуцкий А.С., Багрий А.Э., Трунова О.А., Прохоров Е.В. Корреляции цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков. Медицинский вестник Юга России. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 92-100.