

УДК616-001.34-057:616.24-007.271

В.А. Капустник, О.Л. Архіпкіна
Харківський національний медичний університет

ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВІБРАЦІЙНІЙ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

У статті наведені дані власних досліджень стосовно вивчення стану імунної системи у хворих на вібраційну хворобу від дії локальної вібрації та хронічного обструктивного захворювання легень. Показані зміни у клітинному та гуморальному ланцюгах імунітету, моноцитарно-макрофагальній системі та рівня цитокінів TNF- β и IL-10.

Ключові слова: *вібраційна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, імунна система.*

Не викликає сумніву той факт, що несприятлива дія вібрації викликає неспецифічні зміни у роботі імунної системи у зв'язку з її високою чутливістю як однієї з найважливіших гомеостатичних систем. У теперішній час відома деяка кількість робіт, присвячених вивченню впливу вібрації на функціональний стан імунної системи та зміни імунологічних показників, які оцінюють у рамках загального адаптаційного синдрому [1, 2]. Проте дослідження у даному напрямку малочисленні та у більшості випадків суперечать одне одному, що обумовлює неможливість їх використання для уточнення патогенетичних механізмів та у якості діагностичних критеріїв.

Відомо, що значна роль у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) відводиться імунопатологічним реакціям. Відповідно до сучасної концепції патогенезу, ХОЗЛ має запальну природу та розглядається як хронічне, дифузне, неалергічне, персистуюче запалення бронхів, паренхіми та судин легень [3, 4]. Крім того, у патогенезі ХОЗЛ як хронічного прогресуючого процесу істотне місце займають порушення цитокінового балансу [5]. Ці міжклітинні месенджери здатні керувати напрямком імунної відповіді організму, тому їх розбалансована робота здатна порушувати діяльність основних систем [6]. Таким чином, сама суть

ХОЗЛ припускає виникнення та існування супутньої патології.

Взаємодія несприятливих факторів виробництва та наявність супутньої патології спотворюють системну відповідь організму, опосередковану через біологічно активні речовини. У цьому аспекті на перший план виступає проблема адаптації та імунологічного захисту. На сьогоднішній день існують лише поодинокі роботи щодо вивчення імунного статусу у хворих на вібраційну хворобу (ВХ). У той самий час кількість досліджень при поєднаній патології незначна, що й обумовлює актуальність імунологічної оцінки хворих на ВХ та ХОЗЛ.

Метою дослідження було вивчення імунологічного статусу хворих на ВХ та ВХ, поєднану з ХОЗЛ.

Матеріали та методи. Клінічною базою для проведення дослідження був НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. До обстеження було залучено 118 дорослих пацієнтів із заключним діагнозом вібраційної хвороби від дії локальної вібрації I та II ступеня. Серед них 66 хворих на ВХ страждали також на ХОЗЛ I ступеня (основна група), а інші 52 хворих мали ізольований перебіг ВХ (група зіставлення). 30 здорових добровольців-чоловіків склали групу контролю.

Фенотипові характеристики клітин крові визначали за вмістом CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺,

© В.А. Капустник, О.Л. Архіпкіна, 2013

CD16⁺, CD20⁺ за допомогою anti-human моноклональних антитіл фірми BD Pharmingen (USA) на проточному цитофлуориметрі FACS Calibur (Becton Dickinson, USA). Статистичний облік даних виконувався за допомогою програми WinMDI 2.8. Визначення імуноглобулінів у сироватці крові здійснювали за методом Манчіні з використанням стандартної та моноспецифічної сироватки до імуноглобулінів А, М та G виробництва Інституту епідеміології та мікробіології ім. Н.Ф. Гамалеї (Росія, Москва), агару Difco (USA). Фагоцитарну активність лейкоцитів оцінювали за основними показниками: фагоцитарним індексом та фагоцитарним числом [7]. Абсолютний показник фагоцитарної активності клітин (АПФАН) являв собою абсолютне число поглинутих лейкоцитами коків [8]. Вміст цитокінів TNF- α та IL-10 у сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі StatFax 2100 (USA) за допомогою наборів реагентів для кількісного визначення цитокінів у біологічних рідинах людини та культуральних середовищах відповідно до інструкції фірми виробника «ВекторБест» (Росія, Новосибірськ).

Результати імунологічного обстеження показали, що в обстежених осіб відбулися зміни імунних показників, які стосувалися клітинної ланки імунітету (Т- та В-лімфоцитів), фагоцитарної активності клітин моноцитарно-фагоцитарної системи та активності цитокінів. Було виявлено, що у хворих обох клінічних груп спостерігалася тенденція до зменшення вмісту лейкоцитів порівняно із контролем ($6,05 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$ в основній групі, $6,25 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$ у групі зіставлення проти $7,1 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ у групі контролю; $p < 0,05$).

У всіх обстежених осіб спостерігалася недостатність Т-системи імунітету. Відбулося зменшення відносної кількості загальних Т-лімфоцитів у клінічних групах стосовно контрольної групи, яке більш вираженим було в основній групі: $46,59 \pm 2,19\%$ – в основній групі, $52,17 \pm 1,53\%$ – у групі зіставлення та $59,16 \pm 3,5\%$ – у контролі. Таким же чином змінювалась і абсолютна кількість CD3⁺. У групі зіставлення вміст клітин склав $1,02 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, що було достовірно нижче контролю ($1,46 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$), а у основній групі було найнижчим – $0,85 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$. Відомо, що розвиток хронічного запального процесу харак-

теризується виснаженням імунної системи, зокрема, зниженням вмісту Т-лімфоцитів, що до того ж визначається і інтенсивністю запального процесу. Таким чином, наявність ХОЗЛ у обстежених осіб поглиблює зміни, викликані дією вібрації.

Т-хелпери є основними регуляторними клітинами імунної відповіді, які керують напрямком імунної відповіді та її ефективністю [9]. Вивчення субпопуляцій Т-лімфоцитів показало зниження Т-хелперів у всіх обстежених осіб у порівнянні з групою контролю. Найбільші зміни CD4⁺ спостерігалися в основній групі, де кількість клітин склала $35,3 \pm 1,62\%$, що було достовірно нижче, ніж у групі зіставлення – $39,72 \pm 1,02\%$. Абсолютний вміст Т-хелперів був зниженим у пацієнтів із ВХ ($0,78 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$) стосовно групи контролю ($1,12 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$). У пацієнтів з поєднаною патологією абсолютний вміст цих клітин склав $0,65 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, що мало достовірну різницю з цим показником у групі зіставлення.

Зменшення рівня Т-супресорів/цитотоксичних спостерігалось у групі з ізолюваним перебігом ВХ ($17,85 \pm 1,02\%$) у порівнянні з контролем ($26,34 \pm 2,03\%$). У хворих основної групи рівень CD8⁺ був достовірно вищим стосовно групи зіставлення ($23,5 \pm 1,64\%$). Така ж тенденція виявлена і при дослідженні абсолютної кількості цих клітин. Так, вміст CD8⁺ у контролі склав $0,65 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, у обстежених осіб групи зіставлення – $0,35 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ і основної групи – $0,43 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$. Таким чином, порівняльний аналіз продемонстрував пригнічення імунної відповіді в обох групах, яке було більш вираженим у хворих з поєднаною патологією. Зниження CD3⁺ та CD4⁺ клітин з одночасним збільшенням CD8⁺ у хворих основної групи порівняно з хворими з ізолюваним перебігом ВХ обумовлене наявністю запального процесу у бронхолегеневій системі, який посилює зміни, викликані вібраційним чинником.

У всіх обстежених осіб спостерігалось зниження рівня CD16⁺. Проте і в цьому випадку більш виражений дефіцит натуральних кілерів мав місце у хворих з поєднаною патологією. Так, кількість клітин у контролі склала $20,83 \pm 1,62\%$, у групі зіставлення – $17,42 \pm 1,02\%$, в основній групі – $15,58 \pm 0,54\%$. При цьому і абсолютний вміст CD16⁺ у хворих з ВХ був меншим, ніж у контролі

($0,34 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,51 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$), а у хворих з ВХ та ХОЗЛ – найменшим ($0,27 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$). Натуральні кілери (CD16⁺) володіють спонтанною цитотоксичною активністю проти інфікованих клітин, чим забезпечують перший рівень захисту. Вони виконують важливу роль у регуляції запального процесу. Саме їх нестача часто буває причиною хронізації запальних процесів [9].

Кількість В-лімфоцитів є доволі значущим показником гомеостазу, тому його коливання служать важливим критерієм розвитку імунопатології. Проведене дослідження вказує на наявність змін у гуморальній ланці імунітету. Так, у протилежність вмісту Т-клітин відбулося збільшення загальної кількості В-лімфоцитів у обстежених осіб у порівнянні з контролем. Збільшення кількості В-лімфоцитів спостерігалось у хворих на ВХ ($17,35 \pm 0,51\%$) у порівнянні з контролем ($11,34 \pm 0,8\%$), а у хворих, які одночасно страждали на ВХ та ХОЗЛ, воно було найбільшим ($21,85 \pm 1,09\%$). Абсолютний вміст CD20⁺ зростав відповідно: $0,28 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ – у контролі, $0,34 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ – у групі порівняння та $0,4 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ – в основній групі.

У обстежених осіб спостерігалися зміни в гуморальній ланці імунітету. Рівень імуноглобуліну А достовірно зменшувався у хворих групи зіставлення стосовно контрольної групи ($2,13 \pm 0,11$ та $3,27 \pm 0,29$ г/л відповідно). У обстежених з патологією бронхолегеневої системи вміст даного імуноглобуліну склав $1,71 \pm 0,13$ г/л, що було достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ВХ. Відомо, що захист слизової оболонки дихальних шляхів здійснюється секреторним Ig A, а його продукція та концентрація часто корелюють із вмістом сироваткового Ig A, який ми визначали. Зниження кількості даного імуноглобуліну, викликане дією вібрації, створює сприятливе тло для активізації інфекційних факторів.

Підвищення рівня Ig M відбувалося лише в основній групі стосовно групи зіставлення ($2,41 \pm 0,18$ проти $1,97 \pm 0,14$ г/л). Аналогічні зміни спостерігалися при вивченні Ig G, вміст якого у обстежених із ВХ та ХОЗЛ склав $2,41 \pm 0,18$ г/л, а у обстежених групи зіставлення – $1,97 \pm 0,14$ г/л.

Відомо, що фактори неспецифічного захисту організму відіграють важливу роль у

забезпеченні резистентності до багатьох патогенів. Дослідження стану клітин моноцитарно-фагоцитарної системи імунітету виявило достовірно зменшення фагоцитарного індексу в обстежених групи зіставлення стосовно групи контролю ($69,12 \pm 4,13$ проти $81,35 \pm 3,96\%$; $p < 0,05$). Між клінічними групами достовірна різниця була відсутня. Фагоцитарне число знижувалось у всіх обстежених та найменшим було в основній групі. Цей показник у контролі склав $8,21 \pm 0,64$, у групі зіставлення – $4,73 \pm 0,39$ та в основній групі – $3,81 \pm 0,33$. Визначення абсолютного показника фагоцитарної активності нейтрофілів (АПФАН) показало його зменшення у порівнянні з контролем у пацієнтів групи зіставлення у 2,41 рази, а у пацієнтів основної групи – у 3,23 рази. Виявлені зміни достовірно вказують на пригнічення моноцитарно-фагоцитарної системи та дозволяють говорити про більш істотне пригнічення фагоцитарної функції у обстежених з поєднаною патологією.

Визначення рівня цитокінів у обстежених хворих обумовлене їх регулюючою роллю у міжклітинних та міжсистемних взаємодіях [6, 10]. Більшість досліджень щодо оцінки цитокінового профілю проводяться для виявлення типу реагування імунної системи на ті чи інші подразнюючі фактори. В умовах розвитку імунозапального процесу у рамках «фізіологічного коридору» рівень цитокінів у периферичній крові знаходиться у збалансованому стані і лише і пікограмових концентраціях. Визначення рівнів цитокінів показало зріст рівня запального цитокіну TNF- α у хворих обох груп, проте найбільші зміни констатовані у обстежених основної групи. Так, вміст TNF- α у хворих основної групи склав $86,27 \pm 4,91$ пг/ 10^6 , а у хворих групи зіставлення – $67,99 \pm 4,53$ проти $42,59 \pm 1,98$ пг/ 10^6 у контролі. Зменшення рівня протизапального IL-10 було у обох групах. У групі зіставлення рівень інтерлейкіну склав $28,54 \pm 2,23$ пг/ 10^6 , що було нижче, ніж у групи контролю – $33,04 \pm 2,51$ пг/ 10^6 . Максимальне зниження вмісту IL-10 спостерігалось в основній групі – $22,18 \pm 1,65$ пг/ 10^6 .

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на наявність дисрегуляторних змін в імунній системі усіх обстежених осіб із ВХ. Ми спостерігали зниження загальної кількості лімфоцитів та вмісту всіх субпопуляцій Т-лімфоцитів. Зменшення

кількості імунокомпетентних клітин вказує на порушення імунореактивності організму, а саме клітинного ланцюга імунітету. Виявлені зміни можуть бути обумовлені дією на організм такого пошкоджуючого фактору, як вібрація. За умовитривалого та інтенсивного впливу вібрації на організм людини спостерігається загибель клітин у різних органно-тканинних субстратах, у тому числі й імунній системі, внаслідок чого змінюється кількість клітин, які забезпечують реалізацію імунореактивності організму, а саме Т-лімфоцитів. До того ж відомо, що такі імунокомпетентні клітини, як Т-лімфоцити, забезпечують трофічні функції у різних органно-тканинних субстратах [9]. Особливе значення зниження такого роду активності Т-лімфоцитів набуває саме при ВХ, у значній мірі обумовленій трофічними порушеннями структурно-функціональної організації органів та тканин *in situ*. Більш суттєві порушення констатовані при поєднаній патології. Зниження CD3⁺ та CD4⁺ з одночасним збільшенням CD8⁺ у хворих основної групи у порівнянні з хворими з ізольованим перебігом ВХ обумовлене наявністю запального процесу у бронхолегеневій системі. У обстежених основної групи спостерігався дефіцит натуральних кілерів, що є додатковим фактором виникнення частих респіраторних інфекцій, а відповідно й загострень.

Гуморальна ланка імунітету у хворих на ВХ характеризувалася збільшенням кількості В-лімфоцитів, що виразніше було продемонстровано при поєднаній патології. Оцінка стану клітин моноцитарно-фагоцитарної системи показала зниження функції нейтрофілів за всіма визначеними показниками. Проте у хворих із ХОЗЛ порівняно з хворими з ізольованим перебігом ВХ було виявлено збільшення фагоцитарної активності, що можна розцінити як компенсаторний механізм, направлений на боротьбу з інфекцією.

Дослідження вмісту цитокінів у хворих на ВХ виявило переважання активності запального цитокіну TNF- α зі зниженням активності протизапального цитокіну ІЛ-10. Загальновідомо, що перерозподіл цитокінового профілю організму у бік збільшення вмісту цитокінів запального патерну призводить до активації насамперед субпопуляцій Тх-1-типу [9, 10]. Таким чином, субпопуляція Т-хелперних

клітин, яку ми ідентифікували, хоча за процентним вмістом і не мала суттєвих відмінностей, тим не менш за функціональним статусом у більшій мірі відносилась до Тх-1 клітин з прозапальною активністю. Більш виражені зміни цитокінового балансу були констатовані у хворих з ВХ на тлі ХОЗЛ, що може бути пояснено наявністю вогнища хронічного запалення у цих хворих. Як висвітлено у літературі, важливим є баланс у регуляції апоптозу нейтрофілів між про- та протизапальними цитокінами, який забезпечує своєчасне усунення «надлишкових» гранулоцитів після виконання їх функції у вогнищі запалення. Якщо виникає гальмування апоптозу нейтрофілів, з'являється ризик розвитку персистенції запалення оточуючих тканин, тому що нейтрофіли агресивно продукують цитокіни запалення [11]. У спотвореній дією вібрації імунологічній відповіді створюються умови для розвитку та хронізації запального процесу. Процеси активації клітин та посилення продукції цитокінів сприяють захисту організму та бажані на початкових етапах запалення. Згодом відбувається протилежне: ступінь активації перестає бути адекватним та захисний механізм набуває властивостей патологічного процесу [10].

Як відомо, вібрація чинить загальнобіологічну дію на тіло людини у вигляді прямої дії на клітини та опосередкованої – через нейрогуморальні та нейрорефлекторні механізми. В одній із головних гомеостатичних систем – імунній – у відповідь на дію вібрації розвиваються дегенеративно-дистрофічні процеси у лімфоїдних органах, що викликає вторинну імуносупресію [12]. Патогенез ВХ традиційно розглядається з позиції хронічного стресу: збудження симпатичної ЦНС та активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної, тиреоїдної систем. Злагоджена дія імунної, нервової та ендокринної систем забезпечує гомеостатичні реакції людини, тому порушення хоча б одного з ланцюгів призводить до змін у цілому організмі. Регулююча дія нервової системи на імунну відбувається під дією нейромедіаторів на імунокомпетентні клітини. Зміни нейроендокринної системи при ВХ добре вивчені та не підлягають сумніву. Розвиток вторинного дисрегуляторного стану імунокомпетентної сфери у обстежених осіб, можливо, є наслідком прямої дії глюко-

кортикоїдів та інших біологічно активних речовин на функціональний стан лімфоцитів [13]. Взаємодія тимуса, в якому відбувається дозрівання та диференціювання Т-лімфоцитів, з іншими залозами внутрішньої секреції визначає адекватність імунної відповіді людини. Констатований дефіцит Т-клітинної ланки у хворих може бути пов'язаний саме з цим механізмом.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що дія вібрації пригнічує активність імунної системи. Внаслідок цього створюються умови для експансії інфекційних агентів та хронізації запального процесу. Зниження активності імукомпетентних клітин, яке присутнє при ВХ, спотворює формування адекватної імунної відповіді та сприяє тривалій персистенції бактеріальних та вірусних збудників. Наявність антигенних подразників у легеневій системі хворих на ХОЗЛ активує описані зміни, що і пояснює їх наростання у хворих з поєднаною патологією. Таким чином, результати нашого дослідження показу-

ють, що довготривала дія вібрації створює імунологічні передумови для розвитку та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень у працівників вібронебезпечних професій.

Висновки

1. Одним з патогенетичних механізмів розвитку та прогресування вібраційної хвороби є супресія всіх ланок імунної системи.

2. У хворих із вібраційною хворобою, яка поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень, розвивається вторинний дисрегуляторний стан імунокомпетентної сфери.

Перспективи подальших досліджень.

Матеріали дослідження є спробою обґрунтувати загальні імунологічні зміни у хворих з ізольованим перебігом ВХ та у поєднанні з ХОЗЛ. Виникає проблема досконалого вивчення особливостей регулювання імунної відповіді за умови довготривалої дії вібрації, а також складних механізмів формування поєднаної патології.

Список літератури

1. *Абраматец Е. А.* Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни / Е. А. Абраматец, О. Л. Лахман., И. В. Кудяева // Медицина труда и пром. экология. – 2007. – № 11. – С. 30–33.
2. *Антошина Л. И.* Действие вибрации на биохимические показатели, характеризующие окислительный метаболизм, иммунитет, обмен мышечной и соединительной тканей (обзор литературы) / Л. И. Антошина, Л. М. Сааркоппель, Н. А. Павловская // Медицина труда и пром. экология. – 2009. – № 2. – С. 32–37.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2012. www.goldcopd.org
4. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. P. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. – 2004. – V. 59. – P. 574–580.
5. *Wouters E. F. M.* Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD / E. F. M. Wouters // Thorax. – 2002. – V. 57. – P. 1067–1070.
6. *Козлов В. А.* Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 51.
7. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
8. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов / П. В. Стручков, Н. А. Константинова, В. В. Лаврентьев [и др.] // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410–413.
9. *Ройт А.* Иммунология : пер с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
10. *Симбирцев А. С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.
11. *Oppenheim J.* Cytokine reference / J. Oppenheim, M. Feldman. – London : Academic Press, 2000. – 200 p.

12. Бодиенкова Г. М. Патогенетическая роль нарушений иммунореактивности организма в механизмах взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем при вибрационной болезни / Г. М. Бодиенкова, А. В. Лизарев // Медицина труда и пром. экология. – 2005. – № 12. – С. 25–27.

13. Адренергические механизмы регуляции иммунного ответа и функций неспецифических эффекторных клеток при стрессе / Ю. И. Шилов, С. Ю. Шилов, Д. В. Ланин [и др.] // Молекулярные и клеточные основы иммунорегуляции. – 2005. – Т. 7, № 2–3. – С. 127.

В.А. Капустник, О.Л. Архипкина

**НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

В статье представлены данные собственных исследований по изучению состояния иммунной системы у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и хронической обструктивной болезни легких. Показаны изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, моноцитарно-макрофагальной системе и уровня цитокинов TNF- α и IL-10.

Ключевые слова: *вибрационная болезнь, иммунная система.*

V.A. Kapustnik, O.L. Arkhipkina

**DISORDER OF THE IMMUNE SYSTEM AT VIBRATION DISEASE
AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

In the article data of own researches are presented on the study of the state of the immune system for patients with vibration disease caused by local vibration and chronic obstructive pulmonary disease. Changes are shown in cellular and humoral links of immunity, to the monocytic-macrophage system and level of cytokines TNF- α and IL-10.

Key words: *vibration disease, chronic obstructive pulmonary disease, immune system.*