

Г.М. Бодиенкова, Т.И. Иванская, А.В. Лизарев

## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

*АФ-НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Ангарск)*

*Представлены результаты исследований, указывающие на важную роль нарушений иммунорегуляции в патогенезе вибрационной болезни. Показана роль иммунной системы во взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. Определены диагностически значимые показатели оценки профессионального риска, прогностически неблагоприятные признаки развития болезни.*

**Ключевые слова:** иммунитет, вибрационная болезнь, иммунный и гормональный статус, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и тиреоидная системы

## IMMUNOLOGICAL PATHOGENESIS OF VIBRATION-INDUCED DISEASE

G.M. Bodienkova, T.I. Ivanskaya, A.A. Lizarev

*Research Institute of Industrial Medicine and Human Ecology, Scientific Centre of Medical Ecology, Eastern-Siberian Scientific Centre of RAMS, Angarsk*

*The study results indicating an important role of immune regulation disturbances in the pathogenesis of vibration-induced disease are represented in this paper. The immune system role is shown in the relationship of hypothalamus-hypophysis-adrenal and thyroid systems. The diagnostic indices of occupational risk assessment as well as prognostically unfavourable signs of disease development have been determined.*

**Key words:** immunity, vibration-induced disease, immune and hormonal status, hypothalamus-hypophysis-adrenal and thyroid systems

Интенсивное воздействие на человека совокупности социально-экологических, экономических и др. факторов способствует ухудшению состояния здоровья работающего населения, снижению средней продолжительности жизни, нарастанию груза генетической патологии. В Восточно-Сибирском регионе располагаются крупнейшие предприятия, на которых основной профессиональной вредностью является воздействие вибрации (предприятия по добыче и переработке полезных ископаемых, сырья для стройиндустрии, древесины, развиты машиностроение, авиационная промышленность и др.). Десятки тысяч работающих на этих предприятиях являются приоритетной группой риска, поскольку подвергаются воздействию вибрации в условиях производства и неблагоприятным факторам внешней среды, в связи с чем суммарная нагрузка на организм у них существенно выше. Результаты обширных иммунологических исследований, выполненных в институте, позволили подтвердить, что система иммунитета одна из первых реагирует на различные неблагоприятные факторы производственной среды и, следовательно, является важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов, обуславливающих адаптацию организма в целом. В связи с этим, проблема определения уровня естественной иммунореактивности организма работающих, особенно на том этапе, когда выявленные изменения еще не привели к развитию серьезной патологии и носят обратимый характер, приобретает особо важное значение.

Многолетние и многочисленные исследования по оценке иммунного статуса у работающих в условиях воздействия общей и локальной вибрации на предприятиях Иркутской, Читинской, Сахалинской областей, Бурятии и Красноярского края позволили установить общие закономерности и механизмы, лежащие в основе развития вибрационной болезни. А также показать роль нарушений иммунорегуляции в осуществлении гормональных реакций. Проведено клинко-иммунологическое обследование 787 работающих в контакте с локальной и общей вибрацией, в том числе — 502 пациента с вибрационной болезнью и 285 «практически здоровых» работающих.

Установлено, что у работающих в контакте с локальной и общей вибрацией отмечается значительная вариативность негативных эффектов: от начальных донозологических изменений до клинически выраженных профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний.

Разнонаправленные изменения иммунитета характеризуют различный уровень адаптационных возможностей организма. Вместе с тем, у здоровых рабочих в большинстве случаев выявленные изменения характеризуются достоверным возрастанием общего количества Т-лимфоцитов в крови, преимущественно за счет Т-лимфоцитов-хелперов, возрастанием В-лимфоцитов. На фоне В-лимфоцитоза уровень Ig A и Ig G в сыворотке крови снижается. Отмечено и усиление фагоцитарной активности нейтрофилов. Дальнейшее формирование и исходы реакций организма при продолжающемся воздействии физических фак-

торов зависят как от специфики фактора, продолжительности воздействия, так и от определенного генотипа и «фонового» состояния естественной реактивности организма до начала работы.

Развитие вибрационной болезни сопровождалось снижением уровня иммуносупрессии, нарушением в системе иммунорегуляции, о чем свидетельствует достоверное снижение средних значений количества Т-лимфоцитов с супрессорной активностью и возрастание Т-лимфоцитов-хелперов, дисбаланс иммуноглобулинов, снижение функциональной активности фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению с практически здоровыми работающими, в тех же условиях и среднерегionalными значениями (рис. 1). Важную роль в патогенезе вибрационной болезни играет и нарушение цитокиновой регуляции. Следует отметить, что клетки иммунной системы вырабатывают целый спектр регуляторных медиаторов (цитокинов), способных оказывать выраженное воздействие на активность органов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. У более половины обследованных пациентов с вибрационной болезнью выявлена гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ФНО $\alpha$  (рис. 2). Выявленное состояние иммуносупрессии у работающих с виброопасным инструмен-

том, несостоятельность функционирования иммунокомпетентных клеток при продолжающемся воздействии вибрации может предрасполагать к развитию аутоиммунной патологии. В настоящее время одной из актуальных задач является выявление аутосенсibilизации к антигенам собственных тканей, исследование роли аутоиммунных реакций в иммунопатогенезе формирования вибрационной болезни. Продолжительное угнетение иммунной системы под действием вибрации может приводить к постепенному накоплению клеток костно-хрящевой, нервной и др. тканей со структурными изменениями, на которые начинают вырабатываться антитела [1, 3]. В наших исследованиях показано, что у 58,3 % обследованных больных выявлена гиперчувствительность организма к антигенам из хрящевой ткани. Заслуживает внимание факт обнаружения у работающих на авиационном заводе с виброопасными инструментами аутоантител к антигенам из нервной ткани (рис. 3). Так, у практически здоровых работающих со стажем до 2 лет аутоантитела к энцефалитогенному протеину определены в 20 % случаев, у высокостажированных рабочих и рабочих с вегетативной полинейропатией конечностей аутоантитела к энцефалитогенному протеину

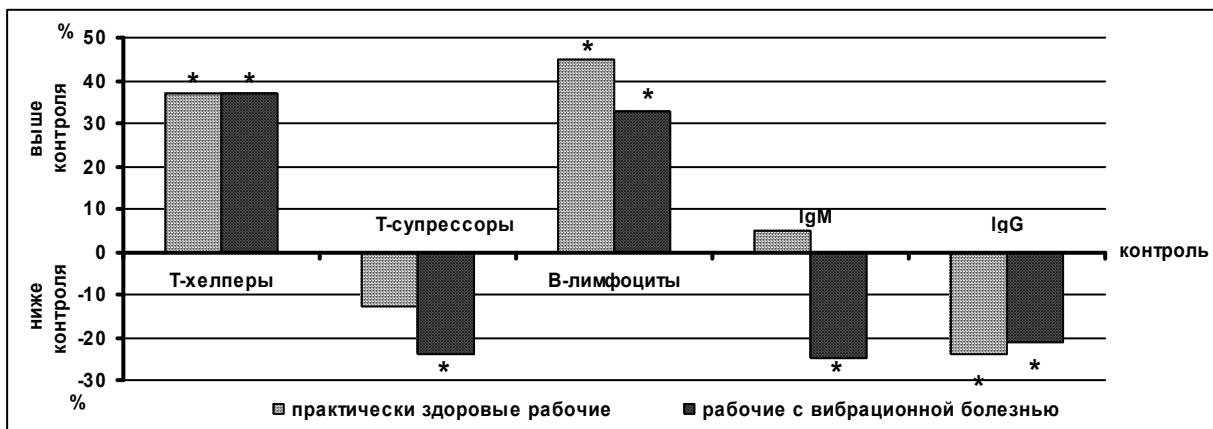


Рис. 1. Изменение некоторых показателей иммунитета у рабочих, контактирующих с вибрацией (в % от контроля).

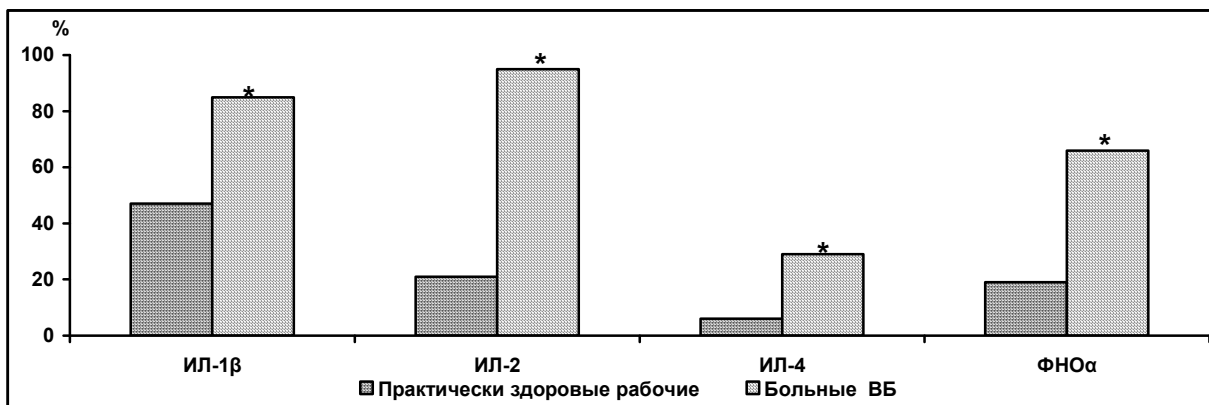


Рис. 2. Частота выявления гиперпродукции цитокинов у работающих в контакте с локальной вибрацией.

выявлены в 51,7 % и 50 % случаев. Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 выявлены у малостажированных рабочих в 16,0 %, высокостажированных — 17,2 % и рабочих с вегетативной полинейропатией конечностей в 10,1 % случаев. Рядом авторов как повышенные, так и пониженные уровни антител к антигенам из собственных тканей расцениваются как прогностически неблагоприятный признак [4, 7, 9]. Следовательно, раннее выявление аутоантител к антигенам из нервной ткани может служить одним из донологических диагностических показателей развития патологических процессов в нервной ткани, а в последующем и тяжести течения процесса.

Оценивая показатели иммунного статуса у больных ВБ, сформировавшейся в результате воздействия общей и локальной вибрации, установлены однонаправленные изменения. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что у больных ВБ, сформировавшейся от воздействия общей вибрации изменения иммунологических показателей более выражены. Как правило, нарастают нарушения и в иммунной системе и с усилением тяжести заболевания (рис. 4).

При этом, следует подчеркнуть, что у больных ВБ не выявлено каких-либо существенных различий нарушения иммунного статуса в зави-

симости от региона проживания и профессиональной принадлежности.

В последние годы многими авторами патогенез вибрационной болезни рассматривается с позиций хронического стресса [6, 8]. Стрессовые реакции способствуют активации системы гипоталамуса — передней доли гипофиза — коры надпочечников, тиреоидного звена и возбуждению симпатической нервной системы. К настоящему времени установлено множество прямых и обратных связей между иммунной, эндокринной, нервной системами [1, 5, 6, 10]. Указанные системы функционируют как единый структурно-функциональный блок, выполняющий в организме базисные функции по адаптации. В этой связи представляло научный и практический интерес проанализировать состояние иммунной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (ГГНС), их интеграции между собой при вибрационном повреждении. А в последующем оценить роль иммунной системы в этом взаимодействии. В результате исследований установлено, что у больных ВБ, по сравнению с практически здоровыми работающими в тех же условиях, уровень трийодтиронина ( $T_3$ ) в сыворотке крови значительно ниже. Вместе с тем, содержание тироксина ( $T_4$ ) у обследуемых достоверно не изменялось. Следует пола-

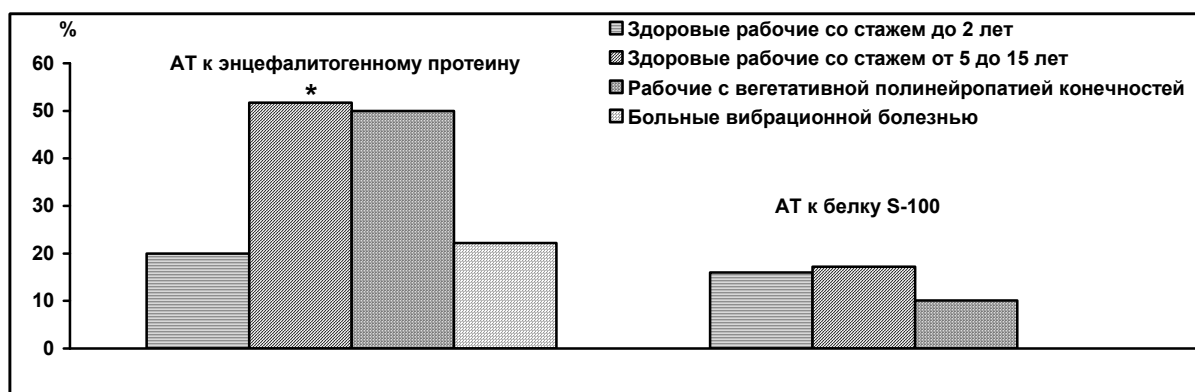


Рис. 3. Частота выявления повышенных уровней аутоантител к антигенам из нервной ткани у работающих в контакте с локальной вибрацией.

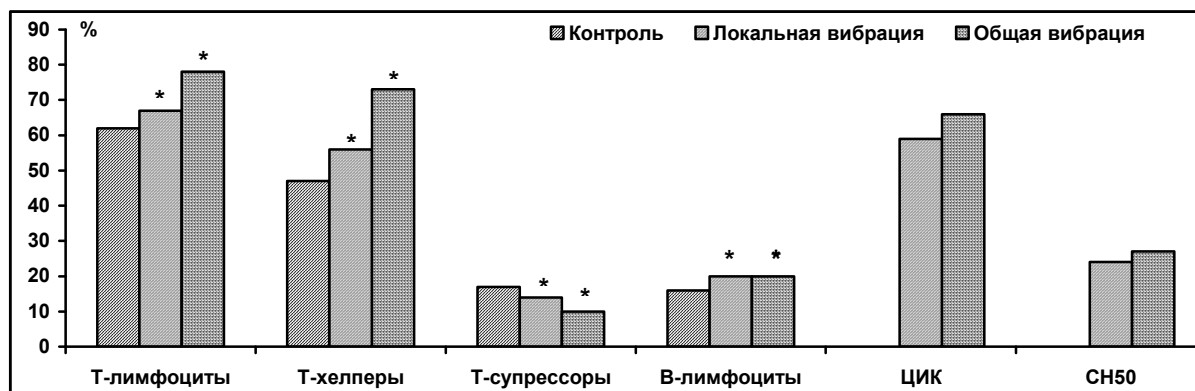


Рис. 4. Изменения некоторых показателей иммунитета у больных вибрационной болезнью, сформировавшейся от воздействия общей и локальной вибрации.

гать, что недостаточность  $T_3$  существенно отражается на состоянии иммунного статуса, поскольку в группе лиц со сниженным содержанием трийодтиронина ( $T_3$ ) в сыворотке крови нарушения иммунного гомеостаза более значимы. Это подтверждает тот факт, что тимус и щитовидная железа по отношению к иммунным процессам являются синергистами, а  $T_3$  — ведущим фактором нейрогуморальной регуляции Т-клеточного иммунитета при внутренних заболеваниях. Тимус является железой внутренней секреции и одновременно важнейшим органом иммунной системы, в котором происходят дифференцировка и созревание Т-клеток. Взаимодействие тимуса с другими железами внутренней секреции, в частности со щитовидной железой, определяет адекватность иммунных реакций. Что касается уровня кортизола — гормона коры надпочечников — в сыворотке крови обследуемых, то следует отметить, что средние значения этого показателя у больных ВБ почти в 2 раза превышали аналогичные у лиц контрольной группы. Причем у 37,0 % больных уровень кортизола составил более 750 н/моль/л.

О.И. Гоголевой, Н.Н. Малютиной, показано, что биологические эффекты вибрации могут быть обусловлены как прямым действием вибрации на клетку и субклеточные структуры, так и опосредованно через нейрогуморальные механизмы [6]. В настоящее время регуляция иммунной, как и любой другой физиологической системы, представляется естественной и необходимой. Ярким примером регулирующего влияния нервной системы на иммунную является действие нейромедиаторов (ацетилхолин, адреналин и др.) на иммунокомпетентные клетки с последующим изменением функции их иммунных рецепторов. Система иммунитета выступает в качестве регулируемого. Имеет место и обратное влияние, при

котором регулирующая нервная система выступает в качестве регулируемой. В литературе известно большое количество лимфокинов, непосредственно оказывающих влияние на различные отделы нервной системы. Задача состоит в раскрытии механизмов этой регуляции.

На основании наших исследований и анализа данных литературы, представления о связи между иммунной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системами можно представить следующим образом (рис. 5). Под действием стимула происходит активация периферических мононуклеарных клеток с выбросом медиаторов иммунной системы (цитокинов), воздействующих на гипоталамус, который посылает сигнал гипофизу, побуждая выделять в кровь АКТГ и другие пептиды. ИЛ-1, продуцируемый, как макрофагами, так и астроцитами и микроглией мозга, индуцирует секрецию гипоталамического кортиколиберина, оказывающего влияние на функциональную активность гипофиза. ИЛ-1 участвует в представлении антигенов, стимулирует метаболизм норадреналина в мозговой ткани, влияет на уровень эндорфинов и АКТГ в крови. Они, в свою очередь, воздействуют на надпочечники с последующим выбросом глюкокортикоидов. Эти гормоны, поступая в различные органы, готовят их к функционированию. При этом оказывают тормозящее влияние на иммунциты. Поэтому не исключено, что различные формы течения вибрационной болезни могут определяться степенью соотношения влияния регулируемых структур и, в частности, влиянием иммунной системы на нервную.

Изложенные материалы, касающиеся закономерностей и механизмов формирования вибрационной болезни, могут быть полезными как в понимании развития некоторых сторон патогене-

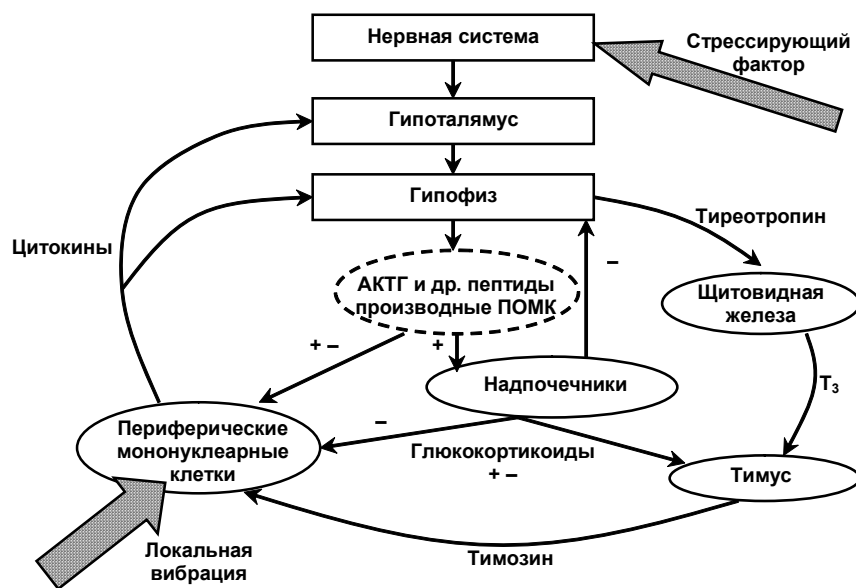


Рис. 5. Концептуальная схема взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и иммунной систем у пациентов с вибрационной болезнью.

за, так и, что особенно важно, обосновании новых подходов к наиболее эффективным патогенетически обоснованным методам профилактики и лечения. Поскольку по многочисленным наблюдениям, даже спустя 10–15 лет после прекращения контакта с вибрацией и активно проводимого лечения, выздоровления у больных не наступает.

Кроме того, значительный интерес представляет вопрос и о роли иммуногенетических факторов в механизмах стрессирующего действия вибрации.

В последние годы в литературе появились единичные сообщения о связи HLA-антигенов с вибрационной болезнью. Однако опубликованные данные о связи антигенов системы HLA с предрасположенностью к вибрационной болезни у лиц, проживающих и работающих в различных регионах, противоречивы. Нами проведено иммуно-генетическое обследование 109 человек (мужчин в возрасте от 20 до 60 лет), проживающих в регионе Восточной Сибири и подвергающихся воздействию в условиях производства локальной вибрации. Для определения HLA-маркеров риска развития профессиональной патологии, в нашем случае, мы сочли целесообразным в качестве группы сравнения использовать не контрольную группу (распределение HLA-антигенов у практически здорового населения Восточной Сибири), как это принято многими авторами, а лиц, работающих длительное время в тех же условиях, что и обследованные больные вибрационной болезнью, но не имеющих каких-либо признаков вибрационной патологии (рис. 6).

У больных вибрационной болезнью, сформировавшейся от воздействия локальной вибрации по сравнению с лицами, работающими в тех же условиях и не подверженными развитию заболевания чаще выявлен антиген HLA-DR<sub>1</sub>, реже — анти-

гены HLA-DR<sub>7</sub>, HLA-A<sub>28</sub> и HLA-B<sub>8</sub>. Установлено специфическое распределение иммуногенетических маркеров среди больных различной степени тяжести. Наличие в фенотипе HLA-B<sub>16</sub> увеличивает риск развития выраженных форм вибрационной болезни. Устойчивость к развитию артрозов у больных вибрационной болезнью может быть обусловлена наличием в фенотипе антигенов HLA-DR<sub>1</sub> и HLA-A<sub>28</sub>. Кроме того, показано, что аллельные варианты генов HLA-комплекса ассоциированы с параметрами иммунного статуса больных вибрационной болезнью. Т.е. нарушение иммунной системы у работающих в контакте с локальной вибрацией проявляются на различных уровнях иммунной регуляции, начиная с генетического.

Таким образом, нарушение иммунореактивности организма работающих в условиях воздействия локальной и общей вибрации, является важным фактором патогенеза формирования профессиональной патологии. Применение как стандартных иммунологических показателей, так и определение цитокинов является перспективным для оценки неблагоприятного влияния физических факторов на организм работающих, поскольку они реально отражают как адаптационные возможности организма, так и тяжесть течения процессов у больных с вибрационной болезнью. Кроме того, совокупность полученных данных, позволяет предложить донозологические показатели оценки профессионального риска, прогностически неблагоприятные признаки. Установленные механизмы взаимодействия иммунной, тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем дают ключ к пониманию отдельных звеньев патогенеза вибрационной болезни, хронизации этого процесса и обоснованию новых подходов к наиболее эффективным методам профилактики и лечения.

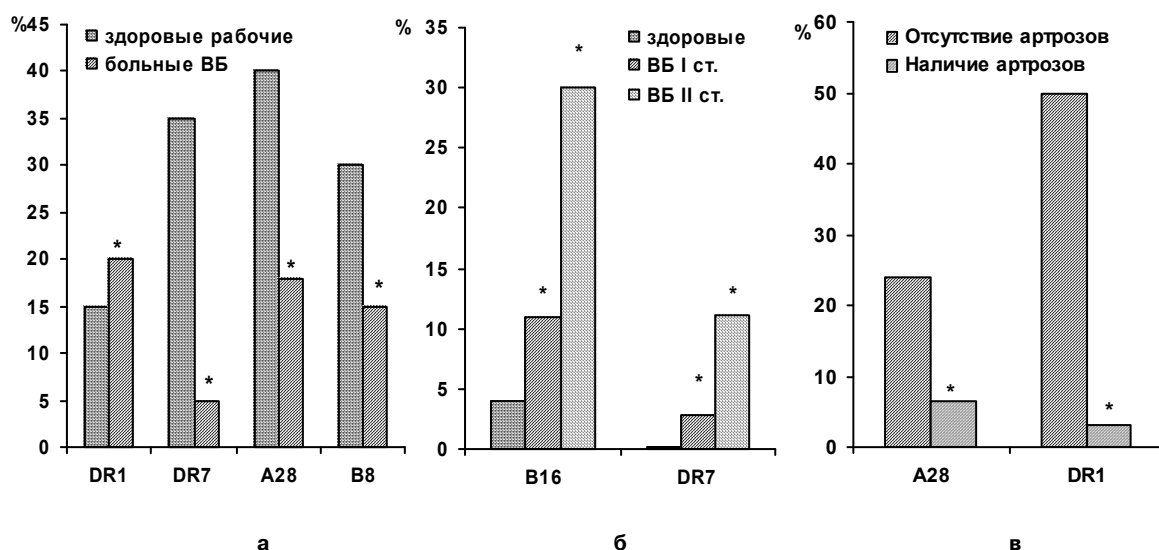


Рис. 6. Распределение HLA-антигенов: а) у здоровых и пациентов с вибрационной болезнью, б) у пациентов с вибрационной болезнью в зависимости от степени тяжести, в) у пациентов с вибрационной болезнью в зависимости от наличия артрозов.

Учитывая, что развитие и клиническое манифестирование профессиональной патологии проявляется позднее, чем регистрируются изменения в иммунном гомеостазе, важное практическое значение имеет создание постоянного мониторинга за состоянием здоровья работающих.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев Г.И. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной / Г.И. Акмаев // Успехи физиологических наук. — 1996. — Т. 27, № 1. — С. 3–17.
2. Актуальные процессы и их роль в клинике внутренних болезней / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова, Т.В. Голубка // Киев: Здоров'я, 1985. — 200 с.
3. Балан Г.М. К патогенезу нейро-сосудистых и мышечных нарушений при вибрационной болезни и принципы ее прогнозирования / Г.М. Балан // Актуальные вопросы профилактики воздействия шума, вибрации, ультразвука в условиях современного производства: Тезисы докл. под редакцией Н.Ф. Измерова, Г.А. Суворова. — 1988. — Т. II, Вып. 33. — С. 14–16.
4. Березин В.А. Специфические белки нервной ткани / В.А. Березин, Я.В. Белик // Киев: Наук. думка, 1990. — 264 с.
5. Воеводин Д.А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе / Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова // Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 95–102.
6. Гоголева О.И. Механизмы нарушения гомеостаза, индуцированного стресс-вибрационным повреждением (обзор литературы) / О.И. Гоголева, Н.Н. Малютина. — Мед. труда и пром.экология. — 2000. — № 4. — С. 20–25.
7. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров. — М., 1997. — 283 с.
8. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессовым воздействиям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. — М.: Медицина, 1988.
9. Моноклональные антитела в нейробиологии / Под ред. М.Б. Штарка, М.В. Старостиной. — Новосибирск: АО «Офсет», 1995. — 228 с.
10. Чернушенко Е.Ф. Взаимодействие иммунной и нервной систем / Е.Ф. Чернушенко, В.В. Абрамов. — Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1988. — С. 165.