

Внедрение системы комплексного обследования иммунного статуса персонала химического производства

Радзивил Т.Т.¹, Орадовская И.В.², Антипин В.Т.³

Application of a system of immune status' complex inspection in personnel of chemical production

Radzivil T.T., Oradovskaya I.V., Antipin V.T.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Государственный научный центр — Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

³ Центральная медико-санитарная часть № 81 Федерального медико-биологического агентства, ЗАТО Северск, Томская обл.

© Радзивил Т.Т., Орадовская И.В., Антипин В.Т.

Проведены скрининговые обследования работников предприятия химической промышленности с целью раннего выявления иммунодефицитных состояний, субклинических форм заболеваний щитовидной железы, онкологических заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта и патологии молочных желез. Определяли в сыворотке крови уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина, онкологические органоспецифические маркеры, основные субпопуляции лимфоцитов. В результате исследований выявлены основные иммунопатологические синдромы, которые требуют иммунокорригирующих мероприятий у практически здоровых лиц; субклинические формы заболеваний ЩЖ, раки различной локализации. Доказана необходимость введения данных видов исследований в периодические медицинские осмотры, ежегодно осуществляемые на предприятиях атомной промышленности.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, щитовидная железа, скрининг, онкомаркеры.

Screening examinations of chemical industry workers aimed at early revealing immunodeficiency status, subclinical forms of thyroid gland diseases, oncologic diseases, diseases of a gastrointestinal tract and pathology of mammary glands. Levels of a thyrotrophic hormone (TTH) and of free thyroxine, oncologic organ-specific markers, basic subpopulations of lymphocytes were determined blood serum. The study results revealed basic immune-pathologic syndromes which require immune corrective measures in practically healthy people; subclinical forms of thyroid gland diseases, cancers of various localization. Necessity of introduction the given kinds of studies in periodic medical surveys which are annually performed in enterprises nuclear industry.

Key words: thyrotrophic hormone, thyroid gland, screening, oncologic indices.

УДК 616-057:66

Введение

Известно, что иммунная система (ИС) является одной из центральных систем организма, основная функция которой — поддержание постоянства внутренней среды организма; она определяет состояние здоровья человека и защищает от развития инфекционных, вирусных, аллергических, опухолевых заболеваний [1, 2]. Нормально функционирующая ИС предупреждает преждевременное старение организма, интегрирует реакции всех его систем на безграничное число экзогенных и эндогенных факторов и тем самым поддерживает состояние здоровья в постоянно меня-

ющейся окружающей среде. Возможность влияния неблагоприятных экологических, различных техногенных и антропогенных факторов на систему иммунитета не вызывает сомнений [3, 4, 6]. К ним относятся и суровые климатические условия, характерные для Сибири. Нарушения в иммунной системе, вызванные вышеназванными причинами, приводят к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости, что имеет реальные экономические последствия.

Следует учитывать, что различные патологические состояния, развивающиеся при нарушении функции ИС в постнатальном периоде (так называемые вторичные иммунодефицитные состояния), являются, в свою очередь, тем

пусковым механизмом, который обуславливает более глубокие сдвиги в функционировании иммунной системы, что приводит к затяжному течению заболеваний, хронизации воспалительных процессов, развитию целого ряда осложнений, не поддающихся традиционной терапии [5]. Поэтому определение сбоев в ИС, особенно на ранних, доклинических стадиях развития иммунопатологии, имеет иммуноэпидемиологическую значимость, так как способствует выявлению производственных и экологических факторов, негативно влияющих на систему иммунитета. Выполнение этих задач возможно в процессе проведения скрининговых исследований.

Скрининг — не диагностический процесс, а, по определению ВОЗ, идентификация заболевания или дефекта с помощью тест-исследований, которая осуществляется быстро (в течение нескольких часов) и в массовом порядке и приводит к «сортировке», отделению «возможно больных» от «возможно здоровых». Наличие или отсутствие симптомов не играет роли.

Цель исследования — изучение способности основных компонентов иммунной системы осуществлять свои эффекторные функции, выявление группы риска по иммунной недостаточности (ИН) на предприятии, работники которого подвергаются воздействию различных антропогенных факторов, выявление основных заболеваний, в том числе онкологических, на ранних, доклинических стадиях для своевременного проведения иммунореабилитационных мероприятий для сохранения работоспособности контингента.

Материал и методы

Объектом исследования являлись работники Сибирского химического комбината (СХК) (495 человек, в том числе 327 мужчин и 168 женщин, в возрасте от 20 до 70 лет), расположенного в Томской области. Ведущие факторы риска — радиационный, химический, психосоциальный. Обследование персонала проводили сплошным безотборочным методом. Стаж работы на предприятии составил от 4 до 43 лет (средний — 26,7 года). В группу сравнения были включены практически здоровые доноры, не работающие на предприятии, и сотрудники городских учреждений (84 человека). Кроме того, среди работников СХК 1 250 человек обследованы на раковоэмбриональный антиген, 1 980 женщин — на ран-

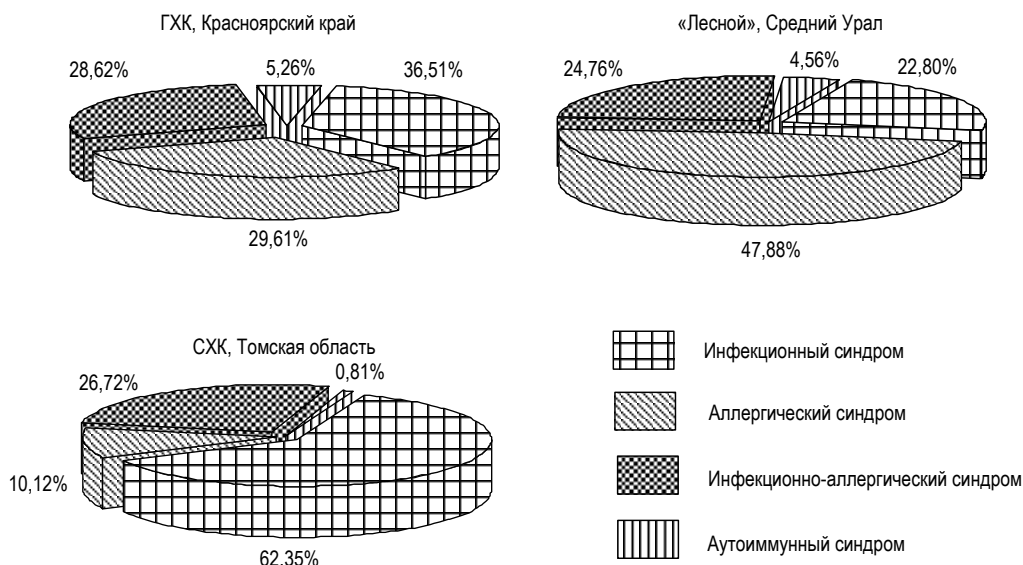
нее выявление рака молочной железы и 1 204 человека — на раннее выявление онкопатологии желудочно-кишечного тракта.

Клинико-иммунологическое обследование персонала осуществляли с помощью унифицированной диагностической карты, разработанной в Институте иммунологии ФМБА (г. Москва), для долабораторной диагностики иммунной недостаточности [5]. Оценку иммунного статуса проводили по унифицированной методике по тестам 1-го и 2-го уровней [7]. В периферической крови определяли количество лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, Т-лимфоцитов ($CD3^+$), субпопуляций хелперов (индукторов) ($CD4^+$), цитотоксических (супрессорных) Т-лимфоцитов ($CD8^+$) и натуральных киллеров ($CD16^+/56^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$). Т- и В-лимфоциты определяли методом лазерной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител фирмы «Immunotech» (Чехия). Гуморальные показатели иммунитета исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с анализом концентраций в периферической крови IgG, IgA, IgM, а также выявляли уровень общего IgE с помощью коммерческих наборов фирмы «Dr. Foote» (Германия) методом иммуоферментного анализа. С помощью вышеуказанных тестов определяется количество основных иммунокомпетентных клеток и их функциональная активность. Концентрацию гормонов щитовидной железы, онкологические маркеры изучали с помощью электрохемилюминесцентной технологии на автоматическом анализаторе «Elecsys 1010» («Roch», Швейцария).

Уровень статистической значимости различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного иммунологического обследования и анализа амбулаторных карт персонала химического комбината установлено, что величина группы риска (ГР) по иммунной недостаточности составляет 57,4%. Этот показатель близок к таковому среди обследованных групп, работающих на химических предприятиях Среднего Урала (рисунок), и достоверно ниже, чем у работников Горно-химического комбината, расположенного в Красноярском крае.



Количественное распределение основных иммунопатологических синдромов в группах риска для персонала Сибирского химического комбината и других предприятий

Анализ количественного распределения основных иммунопатологических синдромов среди обследованного персонала показал, что ведущим синдромом ИН является инфекционный (рисунок). Его частота составляет 62,35% (177 человек из 284) от величины группы риска и 37,8% от всего обследованного контингента (187 человек из 495). Эти данные значительно превышают таковые среди персонала комбинатов Красноярского края и Среднего Урала. В структуре заболеваний, входящих в данную ГР, на первом месте находятся хронический бронхит как монозаболевание, так и в сочетании с патологией ЛОР-органов; рецидивирующий герпес различной локализации; грибковые поражения кожи.

По сравнению с персоналом предприятий Среднего Урала среди работников СХК выявлено относительно равномерное долевое распределение патологии аллергического и инфекционно-аллергического характера. Частота встречаемости клинических проявлений ИН с ведущим аллергическим синдромом составила 10,12%, инфекционно-аллергическим — 26,72%. Эти показатели резко отличаются от таковых у работников комбинатов Среднего Урала и Красноярского края [7]. Частота аутоиммунной патологии в данном исследовании составила 7,1%. Данную группу образовали лица, страдающие сахарным диабетом, ревматоидным артритом, псориазом, подагрой.

Частота аутоиммунной патологии в структуре клинических проявлений иммунопатологических синдромов (ИПС) сопоставима у работников комбинатов Красноярского края и Среднего Урала и значительно превосходит таковую среди персонала Кировского комбината.

При скрининговом обследовании выявлена группа риска по ИН с ведущим лимфопролиферативным синдромом, которая составила 1,8% от величины ГР (5 человек из 284). Это лица, страдающие онкологическими заболеваниями (рак почек — 2 человека, рак щитовидной железы — 2 человека, рак легких — 1 человек). Результаты лабораторно-иммунологического обследования персонала представлены в табл. 1.

При первичной оценке ИС персонала химического предприятия по основным показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета выявлены различия по сравнению с показателями практически здоровых доноров, не работающих на данном предприятии, по нескольким параметрам: повышены содержание лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, абсолютное содержание CD3⁺-лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание Т-хелперов (индукторов) (CD4⁺), относительное содержание натуральных киллеров (CD16⁺/56⁺), активированных

Т-лимфоцитов и снижение концентрации IgA.

Таблица 1

Иммунологические показатели персонала химического комбината
Томской области, $M \pm m$

Иммунологический показатель	Персонал (n = 495)	Доноры (n = 84)
Лейкоциты	$6,41 \pm 0,08^*$	$5,04 \pm 0,13$
Лимфоциты, абс.	$2,70 \pm 0,04^*$	$1,92 \pm 0,06$
Лимфоциты, %	$42,68 \pm 0,39^*$	$38,36 \pm 0,79$
CD3 ⁺ , %	$67,75 \pm 0,45$	$58,85 \pm 1,06$
CD3 ⁺ , абс.	$1,84 \pm 0,04^*$	$1,14 \pm 0,04$
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	$40,91 \pm 0,44^*$	$39,51 \pm 0,80$
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , абс.	$0,88 \pm 0,01^*$	$0,45 \pm 0,02$
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	$25,25 \pm 0,42$	$25,82 \pm 0,43$
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , абс.	$0,37 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ /CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	$1,81 \pm 0,04^*$	$1,96 \pm 0,09$
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ 56 ⁺ , %	$17,13 \pm 0,45^*$	$8,01 \pm 0,58$
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	$6,59 \pm 0,25^*$	$3,14 \pm 0,26$
CD19 ⁺ , %	$10,74 \pm 0,29$	$10,71 \pm 0,43$
CD19 ⁺ , абс.	$0,19 \pm 0,05$	$0,20 \pm 0,01$
IgA, г/л	$1,71 \pm 0,04^*$	$2,05 \pm 0,05$
IgM, г/л	$0,87 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,06$
IgG, г/л	$10,52 \pm 0,21$	$11,59 \pm 0,33$
IgE, МЕ	$110,29 \pm 6,55$	—

Примечание. Абс. — абсолютное число; * — показатели статистически значимо отличаются от показателей группы доноров на уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Известно, что IgA выполняет барьерные функции в организме по защите от проникновения инфекционных агентов. Одна из основных функций натуральных киллеров состоит в защите организма от вирусов. Сниженная концентрация IgA приводит к увеличению доли инфекционных заболеваний, что выявлено у обследованных. Сопоставление уровня аллергических заболеваний и уровня общего IgE выявило крайне важный для практической медицины факт. Оказалось, что 140 человек (28,3%) основного производства имеют повышенный уровень IgE, причем у 22 обследованных (15,7%) концентрация IgE превышает 1 000 МЕ. Из 495 обследованных лишь 20,0% человек страдают аллергическими заболеваниями, и у них имеется корреляционная связь заболевания с повышенным уровнем IgE. Иначе говоря, у 80,0% работников основного производства отсутствует корреляционная связь между повышенным уровнем IgE и наличием аллергических заболеваний. Эти данные согласуются с результатами исследований, полученных при обследовании персонала

родственного предприятия, расположенного на Среднем Урале [3].

Известно, что нормальный уровень продукции IgE регулируется Т-системой иммунитета, в частности Т-хелперами и Т-супрессорами, и нарушение функции последних способствует гиперпродукции IgE. Не исключена возможность и дисбаланса между функциями Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го типов (Th2). Лимфоциты Th2 продуцируют интерлейкин-4 (IL-4) и активируют синтез В-лимфоцитами IgE. У 8,1% обследованных работников химического комбината выявлены повышенные концентрации IL-4, что коррелирует с повышенными концентрациями IgE у этой группы. С данных позиций факт гиперпродукции IgE можно рассматривать как прогностический, свидетельствующий о донозологических изменениях в ИС и о возможном развитии клинических проявлений аллергии у этих лиц в будущем, если не будут проведены соответствующие лечебно-профилактические мероприятия. Иммунный статус группы практически здоровых лиц, работающих на предприятии, сходен с иммунологической характеристикой всего обследованного персонала по основным клеточным маркерам.

В систему скринингового обследования персонала комбината входили такие показатели, как уровень тиреотропного гормона (ТТГ), простатспецифического антигена (ПСА), кортизола, раковоэмбрионального антигена (РЭА). Обращает на себя внимание тот факт, что у 12,7% обследуемых выявлены повышенные концентрации ТТГ без явных клинических проявлений гипотиреоза. Известно, что щитовидная железа очень чувствительна к воздействию различных техногенных факторов, в том числе и радиационного, что может приводить к нарушению функционирования этого органа с последующим развитием гипотиреозов. Полученные концентрации ТТГ были расценены как маркер субклинического гипотиреоза, и эти лица с повышенной концентрацией ТТГ переданы под наблюдение эндокринолога. При обследовании мужчин старше 50 лет на маркер рака предстательной железы выявлены повышенные концентрации ПСА лишь у 8 человек (1,6%), и полученные концентрации соответствовали параметрам течения доброкачественного процесса.

На раковоэмбриональный антиген обследованы 1 250 человек, из них у 39 человек (3,1%) выявлены повышенные (более 5 нг/мл) значения маркера. Конечно, раковоэмбриональный антиген не является скрининговым маркером, и концентрация его может увеличиваться при воспалительных

процессах в желудочно-кишечном тракте, при доброкачественных процессах различных локализаций, что подтвердили дальнейшие углубленные исследования, проведенные данным пациентам. Так, у 33 обследованных (2,6%), у которых отмечена высокая концентрация РЭА, обнаружена различная патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозии слизистой желудка, гиперплазия слизистой желудка, полипы различной локализации), у 6 женщин (0,5%) с повышенной концентрацией РЭА при маммографическом исследовании диагностирована фиброзно-кистозная мастопатия. Корреляции между уровнем РЭА и стадией онкологического заболевания не выявлено.

По программе раннего выявления рака молочной железы (РМЖ) обследованы 1 980 женщин. Во многих странах мира рак молочной железы является главной причиной смертности женщин в возрасте от 40 до 49 лет. Вероятность, что у 40-летней женщины будет обнаружен инвазивный рак молочной железы или карцинома *in situ* протока молочной железы (КПМЖ), составляет 2%, а вероятность, что она умрет от рака МЖ в следующие 10 лет, составляет 0,3%. Рандомизированные клинические испытания, проведенные в США среди женщин в возрасте от 50 до 69 лет, показали, что ранняя диагностика рака МЖ с помощью маммографии, проводимой с определенным интервалом совместно с клиническим обследованием и без него, снижает количество летальных исходов на 65%.

В результате скрининговых исследований (УЗИ, маммография, пункционная биопсия) у 1 033 женщин (52,2%) выявлена фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ), у 8 — РМЖ (0,4%), из них 3 женщины с начальными стадиями, а 5 — со 2-й стадией РМЖ, 604 женщины (30,5%) здоровы.

Все мужчины и женщины старше 50 лет (1 204 человека) обследованы с целью ранней диагностики колоректального рака, при этом наилучшие результаты достигаются при комбинированном использовании анализа кала на скрытую кровь и колоноскопии. Была сделана попытка провести скрининг на раннее выявление онкопатологии со стороны желудочно-кишечного тракта. Всем обследованным проведена колоноскопия, фиброгастроскопия, анализ кала на скрытую кровь. Результаты представлены в табл. 2. Первое место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта занимает язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, которая выявлена у 156 из 1 204 человек (10,5%), причем у 2,5% обследованных впервые. Второе место занимают эрозии слизистой оболочки желудка (5,6%), третье — полипы тол-

стого кишечника.

Диагноз рака желудка установлен у 8 обследованных, из них у 3 человек — в ранней стадии. Все больные прооперированы.

Таблица 2

Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у обследованных работников СХК

Заболевание	Количество выявленных больных	
	Абс.	% от общего числа обследованных
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	156	10,5
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки впервые выявленная	30	2,5
Полипы желудка	16	1,3
Желчнокаменная болезнь	46	3,8
Полипы толстой, прямой, сигмовидной кишки	58	4,8
Эрозии слизистой желудка	67	5,6
Карциномы желудка	8	0,7
В том числе:		
1-й стадии	3	0,25
3-й стадии	5	0,4

Заключение

Проведенное широкомасштабное скрининговое исследование персонала Сибирского химического комбината показало адекватность методов и подходов к его проведению, высокую информативность использованных методологических приемов, возможность их применения для получения объективных данных, пригодных для аналитических целей. Результаты исследования позволили охарактеризовать основные звенья системы иммунитета у обследованного контингента, сформировать группы риска, выявить частоту распределения основных иммунопатологических синдромов, изучить структуру клинических проявлений ИН, создать основу для осуществления целенаправленной иммунопрофилактики, иммунореабилитации и контроля за их результативностью. В ходе работы была доказана необходимость введения в периодические медицинские осмотры, которые ежегодно проводятся на предприятии, расширенных лабораторных исследований для раннего, порой доклинического выявления заболеваний щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, онкологических патологий с целью сохранения здоровья и работоспособности персонала предприятия атомной промышленности.

Литература

1. Зурочка А.В., Рябова Л.В., Бастрон А.С. Три этапа клинико-иммунологического мониторинга // Клинич. лаб. диагностика. 2005. № 9. С. 43.
2. Орадовская И.В., Радзивил Т.Т., Антипин В.Т., Левенко Ю.Н. Состояние иммунной реактивности у лиц, профессионально контактирующих с плутонием-239 (эпидемиологические и клинико-иммунологические аспекты) // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. № 5. С. 70—81.
- 3.
4. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: Методология и методические рекомендации / Сост. Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин и др. М., 1989.
5. Петленко С.В., Начарова Е.П., Жекалов А.Н. и др. Влияние хронической интоксикации промышленными ксенобиотиками на состояние гуморального иммунитета // Мед. иммунология. 2003. Т. 5. № 3—4. С. 382.
6. Радиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Минск, 1991.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2002 году / Под ред. В.И. Чиссова. М., 2003. С. 175.
8. Шуватова Е.В., Орадовская И.В., Лейко И.А., Феоктистов В.В. Распространенность и структура клинических проявлений иммунопатологии и хронических соматических заболеваний у персонала Горно-химического комбината // Физиология и патология иммунной системы. 2004. № 9. С. 3—15.
9. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 3. № 1. С. 181—189.

Поступила в редакцию 14.08.2006 г.