

МЕТОДОЛОГИЯ ИММУНОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ И ЭКОЛОГИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ХИМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ

А.В. Голубков, С.В. Петленко*, М.Б. Иванов*, Е.Г. Богданова*,
Д.А. Синячкин*, Л.В. Пикалова*

*985 Центр Госсанэпиднадзора округа Минобороны России
195043, г. Санкт-Петербург, ул. Ковалевская, д.20, корп.2. Тел. 527-98-27*

*ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова»
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д.6, лит.Ж
Тел./факс. 541-81-42*

Резюме. В статье рассматриваются вопросы совершенствования существующей системы иммуноэпидемиологического мониторинга лиц, подвергающихся длительному воздействию комплекса факторов химической опасности. В качестве объективного показателя оценки структурно-функционального состояния иммунной системы на популяционном уровне предложено использовать расчетную величину – «индекс дезинтеграции иммунной системы», которая отражает сохранение и направленность устойчивых корреляционных связей между отдельными элементами иммунной системы лиц группы риска в сравнении с аналогичными показателями практически здоровых людей.

Ключевые слова: иммуноэпидемиологические исследования, токсиканты, экология, химическая опасность

METHODOLOGY OF IMMUNOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES AT PROFESSIONAL AND ECOLOGICAL INFLUENCE OF FACTORS OF CHEMICAL HAZARD

A.V. Golubkov, S.V. Petlenko, M.B. Ivanov, E.G. Bogdanova,
D.A. Sinyachkin, L.V. Pikalova

*CENTRE OF THE STATE DEFENSE DISTRICT OF RUSSIA
FEDERAL STATE INSTITUTION "MILITARY-MEDICAL ACADEMY. KIROV "*

Abstract. In this clause questions of perfection of system immunoepidemiological monitoring of the persons, exposed to long influence of a complex factors of chemical hazard are considered. As an objective parameter of an estimation of a structurally functional condition of immune system on level of population it is offered to use settlement quantity – “an index of decomposition of immune system” which reflect preservation and orientation of between separate elements of immune system of persons of group of risk in comparison with similar parameters of practically healthy people.

Keywords: immunoepidemiological investigation; toxicants; ecology; chemical hazard.

Актуальность проблемы

Современная многоотраслевая хозяйственная структура с огромным количеством крупных, средних и мелких промышленных и сельскохозяйственных предприятий, создает помимо целевых промышленных продуктов человеческой деятельности

значительное количество разнообразных химических отходов производства и потребления [1, 2]. Как в России, так и за рубежом основной нерешенной научной проблемой является оценка длительного воздействия на людей малых и сверхмалых доз химических ксенобиотиков различных классов, а так же других факторов химически опасных объектов [3, 8]. В практическом здравоохранении все сильнее ощущается нехватка методов объективной и адекватной оценки влияния на иммунную систему человека пролонгированного низкодозового воздействия токсичных соединений [5, 6].

Многолетний опыт иммуноэпидемиологических исследований позволяет сделать вывод о том, что изменение состояния иммунной системы может выступать в качестве объективного критерия воздействия на организм человека неблагоприятных экологических факторов, в том числе и химической природы [4, 6, 7].

Хотя, в большинстве случаев, нарушения иммунной системы, индуцированные экологическим воздействием факторов химической опасности не несут непосредственной угрозы для жизни, их недооценка является серьезной ошибкой [5, 6, 10]. Кумуляция изменений отдельных компартментов иммунной защиты может реализоваться нарушениями структурной целостности и функциональной полноценности иммунной системы в целом [6, 8]. Изменения иммунологической реактивности могут служить предпосылкой для развития целого ряда тяжелых соматических заболеваний [3, 5, 9]. По нашему мнению иммуноэпидемиологический мониторинг должен стать неотъемлемой частью системы медицинского обеспечения как работников химически опасных объектов, так и лиц, проживающих в непосредственной близости.

При этом выполнение иммуноэпидемиологических исследований, должно проводиться с использованием разнообразных методов и подходов, позволяющих наряду с индивидуальной (конституциональной) чувствительностью системы иммунитета к комплексу неблагоприятных воздействий химической природы выявить закономерности адаптивного реагирования и оценить структурно-функциональные особенности иммунной системы на популяционном уровне [3, 5, 6, 9]. Несмотря на то, что иммунология является относительно молодой наукой, эволюция иммуноэпидемиологических исследований в России имеет относительно продолжительную историю. Тем не менее, существующие в настоящее время методологические подходы к выполнению подобных исследований имеют существенный недостаток — отсутствие объективного критерия интегральной оценки состояния

иммунной системы лиц, подверженных пролонгированному влиянию неблагоприятных экологических факторов, в том числе и химической природы [3, 4, 7, 10].

Цель исследования

Совершенствование системы иммуноэпидемиологического мониторинга путем исследования закономерностей реагирования иммунной системы человека при формировании токсического процесса в ответ на пролонгированное воздействие факторов химической природы.

Материалы и методы

При выполнении исследования проведен математический и научный анализ состояния иммунной системы 2898 лиц, подвергающихся пролонгированному (от 3 до 18 лет) воздействию неблагоприятных экологических факторов химической природы. В качестве контрольных показателей рассмотрены усредненные данные основных показателей иммунной системы 389 практически здоровых людей, не имеющих профессионального и экологического контакта с химическими ксенобиотиками. В качестве модельной ситуации длительного воздействия факторов химической природы на иммунную систему человека использованы данные лабораторного обследования 128 жителей ПГТ Красный Бор, расположенного в пределах санитарно-защитной зоны предприятия по захоронению и уничтожению промышленных токсичных отходов. Все обследованные из состава населения ПГТ Красный Бор по длительности проживания в условиях напряженной экологической ситуации, обусловленной комплексным загрязнением среды обитания компонентами промышленных токсичных отходов, были разделены на 3 группы (до 5 лет, 5-10 лет, более 10 лет). По возрастному и гендерному признакам, материально-бытовым условиям и социальному статусу группы сравнения были полностью репрезентативными, различаясь только по времени проживания на территории, загрязненной различными токсикантами (таблица 1). Это позволило оценивать изменения иммунной системы в группах сравнения как динамику адаптивного реагирования на пролонгированное воздействие неблагоприятных экологических факторов, обусловленных загрязнением среды обитания токсичными веществами.

Условия и характер трудовой деятельности и проживания лиц контрольной и основной групп были сходными, за исключением воздействия экологически

неблагоприятных факторов, обусловленных загрязнением окружающей среды промышленными токсичными отходами.

Таблица 1

Характеристика групп сравнения из числа обследованного населения ПГТ Красный Бор

Группы сравнения	I группа	II группа	III группа
Время проживания	До 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет
Численность групп	41	44	43
Мужчины/женщины (%)	46,3 / 53,7	45,4 / 54,6	44,1 / 55,9
Средний возраст	31,4±5,2	34,6±6,3	37,9±6,8
Средняя зарплата	13.800±2.200	14.300±3.100	12.700±2.800
Рабочие/служащие (%)	39,0 / 61,0	34,1 / 65,9	30,2 / 69,8

В качестве методологической основы исследования была выбрана трехэтапная схема иммуноэпидемиологического мониторинга, показавшая свою эффективность при проведении массовых обследований людей в очагах техногенных аварий и катастроф, стихийных бедствий и зон экологического неблагополучия [3, 5, 6, 7, 8]. Данная система является развитием концепции иммуноэпидемиологического мониторинга, предложенной Р.В.Петровым, Р.М.Хаитовым, И.В.Орадовской, В.С.Смирновым, и несколько более полно адаптированной нами к задачам экотоксикологии. Существенным моментом выбранной схемы являлось использование на этапе скрининга анкеты-опросника для выявления из всей массы обследованных, лиц, составляющих группу риска развития иммунологической недостаточности (ИН). Помимо медицинских данных, анкетный опрос позволяет оценить характер трудовой деятельности, наличие и продолжительность воздействия неблагоприятных экологических и профессиональных факторов, социальный статус, материально-бытовые условия, вредные привычки, анамнестическую заболеваемость, наследственность и конституциональные особенности обследованных лиц. Анкета позволяет быстро и объективно определить наличие состояний, ассоциированных с нарушениями иммунологической реактивности. Благодаря анкетированию была получена информация по санитарно-гигиеническим условиям проживания и продолжительности воздействия неблагоприятных экологических факторов, наличие признаков и основных клинических проявлений иммунологической недостаточности (инфекционный, аллергический, аутоиммунный, иммунопролиферативный синдромы), а также сопутствующих хронических заболеваний у лиц групп сравнения.

Для выявления нарушений, индуцированных неблагоприятными воздействиями химической природы, по общепринятым методикам проводилось углубленное исследование состояния иммунной системы, включающее оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов, содержание основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, функциональной активности лимфоцитов и полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов. Основными задачами данного этапа исследования были: оценка характера реагирования иммунной системы населения проживающего вблизи химически-опасного объекта, проведение сравнительного анализа уровня и структуры заболеваемости с акцентированием внимания на так называемой иммунозависимой патологии, а также совершенствование существующей системы иммуноэпидемиологического мониторинга благодаря применению нового подхода к оценке состояния иммунной системы на популяционном уровне.

Статистическую обработку проводили с применением стандартного пакета статистических программ «STATISTICA 6.0». В процессе анализа, массивы данных, имеющие параметрический характер распределения значений в выборке, подвергали статистической обработке с расчетом средних показателей, средней стандартной ошибки и сигмальных отклонений. Достоверность разности двух средних или относительных величин оценивали по показателю t-критерия Стьюдента. Достоверность различий между группами выявляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и критерия χ^2 . Критический уровень достижения нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 или 0,01. Для статистического анализа данных, имеющих непараметрический характер распределения показателей в оцениваемом интервале, выявления внутри- и межгрупповых взаимосвязей использовали метод корреляционной зависимости с определением дисперсии и расчетом коэффициентов корреляции по Спирмену и Кендаллу для 95% и 99% уровней значимости.

Основные результаты исследований.

Проведенные исследования показали, что изменения основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также показателей неспецифической резистентности у лиц, проживающих в условиях напряженной экологической ситуации, обусловленной загрязнением среды обитания компонентами промышленных токсичных отходов, зависят от времени экспонирования. Тем не менее, даже продолжительное проживание в непосредственной близости от химически опасного объекта, индуцировало

появление сдвигов отдельных компартментов иммунной системы, локализованных в пределах нормы адаптивного реагирования. При сравнительном анализе среднестатистических данных групп сравнения, большинство изменений иммунной системы лиц, проживающих в ПГТ Красный Бор, носило характер тенденций. Подобная ситуация при выполнении иммуноэпидемиологических исследований зачастую обусловлена различными типами реагирования иммунной системы (гипер- и гипоиммунным) или разнонаправленными изменениями показателей на комплексное неблагоприятное воздействие. В связи с этим, использование средних величин, характеризующих состояние отдельных элементов иммунной системы для оценки состояния популяционного иммунитета, на наш взгляд является не корректным.

Для интегральной оценки состояния иммунной системы лиц, подверженных профессиональному или экологическому воздействию разнообразных неблагоприятных факторов была предложена расчетная величина, названная «индексом дезинтеграции иммунной системы» (ИДИС). Данная величина является произведением двух коэффициентов, названных нами соответственно «коэффициентом структурности» (КС) и «коэффициентом инверсии» (КИ). Математический смысл коэффициента структурности заключается в изменении количества устойчивых корреляционных связей между элементами иммунной системы практически здоровых лиц и лиц группы риска. Соответственно коэффициент инверсии отражает изменение соотношения прямых и обратных связей в иммунной системе лиц группы риска.

Таким образом, формула для расчета ИДИС будет выглядеть следующим образом:

$$\text{ИДИС} = \left[1 - \frac{\text{КС}_1}{\text{КС}_2} \times \frac{\text{КИ}_1}{\text{КИ}_2} \right] \times 100 \%$$

где КС₁ – это общее количество устойчивых корреляционных связей между элементами иммунной системы практически здоровых лиц (группа контроля); КС₂ – это общее количество устойчивых корреляционных связей между элементами иммунной системы в группе (группах) сравнения; КИ₁ – количество прямых корреляционных связей между элементами иммунной системы в группе (группах) сравнения; КИ₂ – количество обратных корреляционных связей между элементами иммунной системы в группе

(группах) сравнения. Таким образом, данный коэффициент позволяет провести интегральную оценку состояния иммунной системы лиц группы риска, относительно практически здоровых лиц. При этом учитывается как общее состояние структурности иммунной системы, так и изменение направленности корреляционных связей, которое в большинстве случаев и определяет характер иммунопатологического процесса (иммунологическая недостаточность или гипериммунное состояние). ИДИС отражает процент сохраненного адекватного иммунного реагирования в ответ на различные экзо- и эндогенные воздействия самой разнообразной природы. На основании математического анализа и последующей обработки полученных данных были построены корреляционные модели иммунной системы всех категорий обследованных. Корреляционная матрица нормально функционирующей иммунной системы (группа контроля) представлена на рисунке 1.

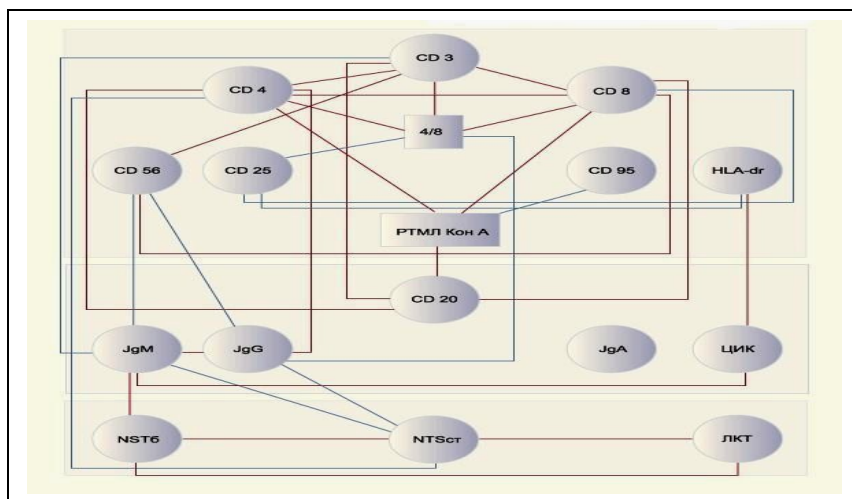


Рисунок 1. Структура устойчивых корреляционных связей иммунной системы практически здоровых людей (контрольная группа). Красные соединительные линии между элементами – прямые связи, синие – обратные.

Структурно-функциональное состояние иммунной системы людей при относительно непродолжительном (до 5 лет) воздействии комплекса факторов химически опасного объекта по количеству устойчивых связей даже несколько превосходит иммунную систему здоровых людей (рисунок 2), тем не менее, направленность связей имеет ярко выраженный дисбаланс в сторону повышения количества обратных корреляций $KИ = 0,32$. У данной группы лиц расчетная величина индекса дезинтеграции находилась в пределах 84 %. Такой остаточный резерв нормального реагирования

приводит к резкому изменению функционального состояния иммунной системы. В данной группе обследованных, отражением подобной иммунологической «дефицитности» может служить значительное увеличение доли иммунозависимой патологии. Так, в общей структуре заболеваемости этой группы суммарный уровень респираторных вирусных инфекций и аллергических заболеваний составил 52,3 %, что более чем в 10 раз превышает заболеваемость этими нозологиями в группе контроля.

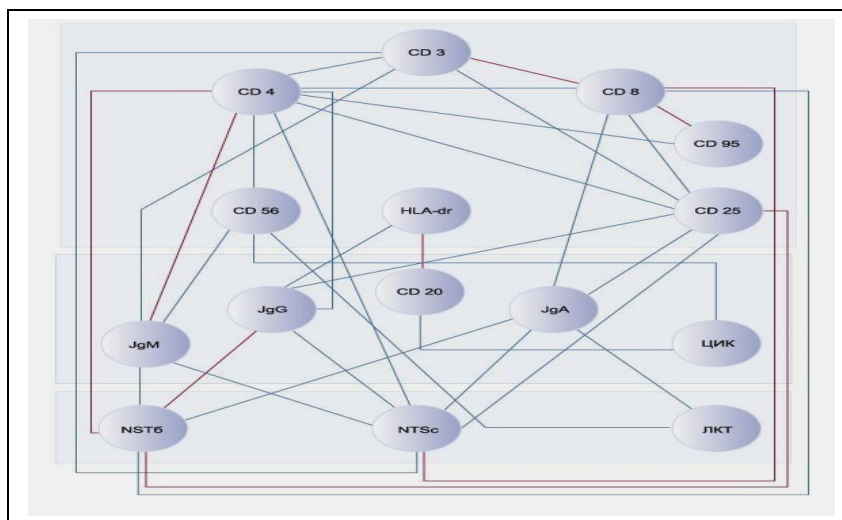


Рисунок 2. Структура межэлементных корреляционных связей иммунной системы лиц проживающих в условиях воздействия химических факторов менее 5 лет. Красные соединительные линии между элементами – прямые связи, синие – обратные.

Корреляционная матрица иммунной системы людей при воздействии комплекса факторов химически-опасных объектов от 5 до 10 лет по количеству устойчивых связей значительно ниже иммунной системы здоровых людей, однако направленность связей имеет тенденцию в сторону повышения количества прямых корреляций $KI = 1,5$. Расчетная величина индекса дезинтеграции в данном случае составляет 43 %. Что соотносится с уровнем заболеваемости иммунозависимой патологии. В данной группе обследованных суммарное представительство таких нозологических форм как вирусная инфекция, рецидивирующий герпес, аллергические заболевания, вегетосенсорные полиневропатии составляют около 15 %, что соответствует представительству данных нозологических форм в группе сравнения.

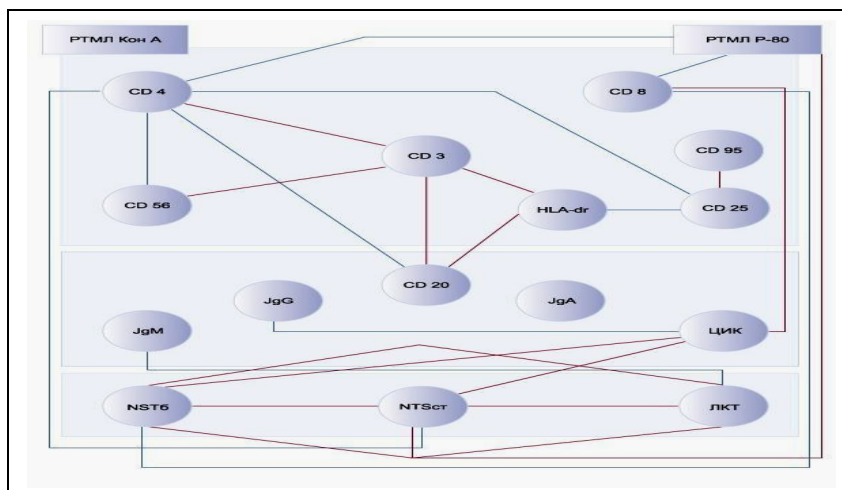


Рисунок 3. Структура межэлементных корреляционных связей иммунной системы лиц проживающих в условиях воздействия химических факторов от 5 до 10 лет. Красные соединительные линии между элементами – прямые связи, синие – обратные.

Картина корреляционной матрицы иммунной системы людей при наиболее длительном воздействии комплекса факторов химически-опасных объектов (более 10 лет) показала, что количество устойчивых связей в 3,4 раза меньше чем в контрольной группе (рисунок 4).

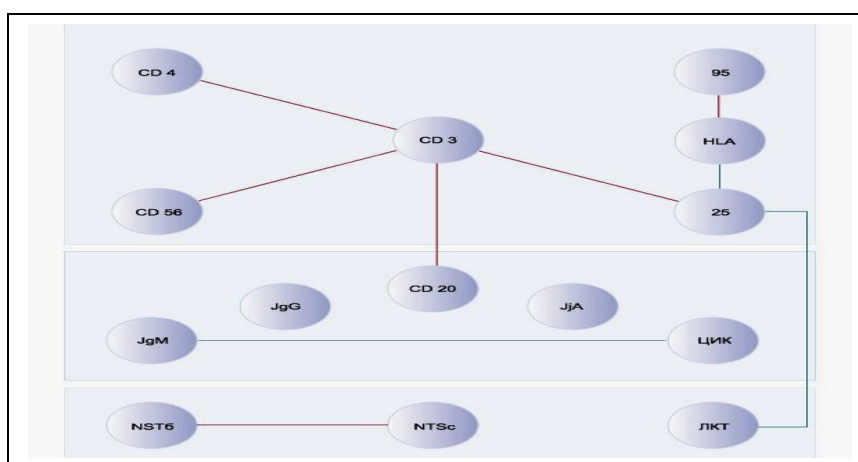


Рисунок 4. Структура межэлементных корреляционных связей иммунной системы лиц проживающих в условиях воздействия химических факторов более 10 лет. Красные соединительные линии между элементами – прямые связи, синие – обратные.

Тем не менее, у этой группы обследованных величина коэффициента инверсии практически полностью соответствовала аналогичному показателю группы практически здоровых лиц. По видимому, благодаря этому расчетная величина ИДИС в данном случае составляет 73%, что свидетельствует о значительно меньшей дегармонизации иммунной системы, чем у лиц, испытывавших прессинг неблагоприятных ксенобиотических

воздействий значительно меньшее время (до 5 лет). Сохранение структурной целостности и функциональной полноценности иммунной системы нашло свое отражение в структуре заболеваемости, где представительство иммунозависимой патологии не имело различий с показателем контрольной группы.

Таким образом, новый подход к оценке состояния иммунной системы людей, подвергающихся экологическому воздействию комплекса факторов химической опасности, основанный на анализе структуры межэлементных устойчивых корреляционных связей с использованием расчетной величины Индекса Дезинтеграции Иммунной Системы, позволяет получить достаточно полное и объективное представление о структурно-количественном и функциональном состоянии системы иммунитета при выполнении иммуноэпидемиологических обследований. Динамика ИДИС может выступать в качестве критерия прогноза течения токсического процесса и служить объективным показателем структурно-функционального состояния иммунной системы на популяционном уровне.

Литература

1. Баринов В.А., Родин Г.А. Использование критериев риска при нормировании радиационного и химического фактора в кораблестроении//Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности.- СПб, 2001.-С. 174.
2. Бастрон А.С., Зурочка А.В., Кремлева Е.С., Ховрин А.А., Погодин Д.В., Зурочка В.А., Грицкевич Ю.С. Особенности состояния иммунной системы по данным комплексного медико-социального иммунологического мониторинга у работников промышленных предприятий Урала и Сибири //Медицинская иммунология – СПб, 2005. – 216 с.
3. Орадовская И.В. Иммунологический мониторинг больших групп населения, включая контингент лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дисс....д-ра мед.наук. – М., 1991. – 48 с.
4. Петров Р.В., Орадовская И.В. Клиническая долабораторная диагностика иммунологической недостаточности в системе массовых иммуноэпидемиологических обследований населения //Материалы Всесоюзной конференции «Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований». – Ангарск, 1987. – С. 215-234.

5. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Орадовская И.В. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях//Иммунология. 1992. - №6. С. 51-62.
6. Смирнов В.С., Петленко С.В., Малков А.Н. Динамика адаптации иммунной системы человека в условиях экологической катастрофы по данным скрининга // I съезд иммунологов России. – Новосибирск, 1992. – 444 с.
7. Смирнов В.С., Петленко С.В., Жекалов А.Н. Иммунологический мониторинг организованных коллективов и влияние различных веществ, обладающих иммуностропным и адаптогенным свойствами на показатели иммунитета и неспецифической защиты у военнослужащих в начальный период службы //Медицинская иммунология, 1999. – Т.1. – №3-4. – С.87-88.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М. Издательство ВНИРО. 1995. - 219 с.
9. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии. Л.: Медицина, 1976. 240 с.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина.-1999.- 607с.