

На правах рукописи

БУШУЕВА

Татьяна Викторовна

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У РАБОЧИХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ
ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ**

3.2.4. — Медицина труда

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Екатеринбург—2024

Работа выполнена в федеральном бюджетном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный консультант

доктор медицинских наук

Рослая Наталья Алексеевна**Официальные оппоненты:**

Стрижаков Леонид Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», заместитель директора.

Шпагина Любовь Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации.

Масягутова Ляйля Марселевна — доктор медицинских наук, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий отделом медицины труда.

Ведущая организация

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «___» часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.055.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание ученой степени кандидата наук, созданного на базе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора по адресу: 620014 г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30; научной медицинской библиотеке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России им. проф. В.Н. Климова по адресу: 620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 5а, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 99.0.055.02
канд. мед. наук, доц.



Адриановский
Вадим Иннович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Заболевания пневмококковой этиологии — группа повсеместно распространенных антропонозных болезней, обусловленных *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Разнообразие нозологических форм пневмококковой инфекции (от легких — отит, ринит, синусит до инвазивных — менингит, пневмония с бактериемией, сепсис, эндокардит), распространяющаяся антибиотикорезистентность, высокая смертность заболевших (от 6,4 до 40 %) и существенные финансовые затраты на лечение диктуют необходимость рациональной профилактики (А. А. Кузин, 2019; А. В. Рудакова, Н. И. Брико, 2022).

По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония занимает 4 место среди ведущих причины смертности трудоспособного населения. Лидирующее место в ряду бактериальных возбудителей пневмонии остается за *S. pneumoniae*, доля которого составляет, по данным S. Shoar, D.M. Musher (2020), от 33 до 50 % всех случаев с установленной этиологией. Существенный вклад в повышенную восприимчивость к инфекционным антигенам вносят вредные факторы производственной среды и трудового процесса. У работников, контактирующих с промышленными аэрозолями, изменяются механизмы иммунного реагирования, а комменсальные формы микроорганизмов трансформируются в патогенные (Р. Е. Fournier, Р. Parola, 2021). Спорадические и вспышечные случаи пневмококковой пневмонии продолжают регистрироваться по всему миру: у рабочих судостроительных верфей и сварщиков в Швеции, Франции и Англии, у рабочих, контактирующих с асбестом в Китае, у работников металлургических предприятий, контактирующих с железом, хромом и никелем в Корее (К. Torén, 2022). Воздействие аэрозолей признано одним из факторов риска развития хронической бронхиальной обструкции (К. Torén, 2022; К. Torén, P.D. Blanc, 2022; С. А. Бабанов, 2018; Л. А. Паначева и Л. А. Шпагина, 2020; С. А. Бабанов, Л. А. Стрижаков, 2019; С. А. Бабанов, А. Г. Байкова, Л. А. Стрижаков, 2022; Л. А. Шпагина, 2022). Вирусные и бактериальные инфекции, среди которых преобладают *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, являются основной причиной обострения ХОБЛ (А.Г. Чучалин, 2022).

Среди базовых защитных систем, определяющих устойчивость человека к неблагоприятным факторам среды обитания или их комплексу, в последнее время наибольшее внимание уделяется взаимодействию иммунной системы и микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки (О. В. Долгих, 2022; Л. А. Стрижаков, 2020; Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, 2013).

Массовые иммунологические исследования позволяют установить наличие и степень выраженности адаптационных реакций одной из регуляторных систем организма — иммунной (Л.А. Стрижаков, С. А. Бабанов, 2020; Н.О. Милованкина, Н.А. Рослая, 2011; Н. В. Уланова, Е. И. Лихачева, 2009).

Колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей пневмококками является первым и неизбежным этапом развития инфекционного процесса (K. Torén, P. D. Blanc, R. N. Naidoo 2020, 2022), исход которого зависит от адекватности иммунного ответа. Аэрополлютанты нарушают гомеостаз, существующий между комменсальными бактериями и факторами местной иммунной защиты (M. Suzuki, 2017). Поэтому в условиях нарастающей техногенной нагрузки важно продолжить изучение механизмов взаимодействия иммунной системы хозяина и микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки дыхательных путей (О. В. Долгих, 2022; Л. А. Стрижаков, С. А. Бабанов, 2020; Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, 2013). Скрининговые иммунологические исследования позволяют установить наличие и степень выраженности адаптационных иммунологических реакций (М. П. Костинов, 2021; А. В. Лебедева, Н. А. Рослая, 2015; Н. О. Милованкина, 2009; Н. В. Уланова, Е. И. Лихачева, 2009). Изучение иммунного статуса в условиях воздействия факторов производственной среды дает возможность адекватно реагировать на иммунный дисбаланс, разрабатывать подходы к выявлению активности патологически измененных клеток и процессов (О.В. Долгих, 2022).

Степень разработанности темы исследования. Показана повышенная восприимчивость больных пневмокониозами к пневмококковой инфекции (Б. А. Кацнельсон, О. Г. Алексеева, 1995). Нарушение синтеза антител, изменение функции нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, играющих роль в формировании иммунитета против возбудителей респираторных инфекций, показано в работах Б.А.

Кацнельсона и Л.И. Приваловой (1995). Результаты исследований последних лет показывают, что вероятность возникновения легочной инфекции, в т.ч. пневмококковой (ПИ), увеличивается у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. В Англии зарегистрирована избыточная смертность от пневмонии у сварщиков (К. Torén, 2020, 2022).

Информацию о роли иммунной системы в развитии пневмококковой инфекции при бессимптомном носительстве *S. pneumoniae* у практически здоровых работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава, в доступной литературе мы не встретили.

В 2012 г. в календарь иммунизации Великобритании введена рекомендация плановой вакцинации 23-валентной полисахаридной вакциной для сварщиков как лиц, имеющих высокий профессиональный риск развития ПИ (J Evid Based Med, 2013). В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции введена в календарь профилактических прививок в 2014 г., являясь обязательной для детей с 2-х месяцев до 5 лет. Взрослые вакцинируются в рамках календаря прививок по эпидемиологическим показаниям.

Выбор и обоснование критериев иммунокомпromетированности и иммунокомпетентности среди лиц из групп риска является необходимым этапом при планировании вакцинации (М. П. Костинов, 2019). В медицинской литературе большое внимание уделяется исследованиям иммунного ответа при инвазивных пневмококковых заболеваниях детского населения и практически нет данных о состоянии иммунной системы у заболевших взрослых, работающих в контакте с промышленными аэрозолями (R. E Thomas, 2021).

Таким образом, отсутствие комплексных исследований о состоянии иммунной системы, методически доступных способов оценки, а также научно обоснованной системы профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, диктует необходимость проведения исследований в этом направлении.

Диссертационная работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Совершенствование методов и критериев гигиенической оценки профессиональных рисков заболеваний у

работников ведущих отраслей промышленности и сельского хозяйства» на 2021–2025 гг.

Известно, что среди иммунокомпromетированных пациентов заболеваемость инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции значимо выше, чем среди иммунокомпетентных.

Механизмы, приводящие к повышению заболеваемости инвазивными формами пневмококковых инфекций, на сегодняшний день изучены недостаточно. В связи с этим становятся важными поиск и научное обоснование критериев формирования иммунокомпromетированных групп для проведения специфической профилактики.

Работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора 26.12.2016 г.

Цель исследования — научное обоснование концепции специфической профилактики пневмококковой инфекции у работающих в условиях промышленных аэрозолей на основе анализа результатов комплексного клинико-функционального, иммунологического, молекулярно-генетического обследований.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ заболеваемости пневмонией среди населения трудоспособного возраста Уральского федерального округа и Свердловской области, а также у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

2. Изучить и обосновать выбор критериев формирования иммунокомпromетированных групп среди изучаемого контингента.

3. Изучить влияние промышленных аэрозолей разного состава на распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* и уровень генетической нагрузки детерминантами резистентности к антибиотикам (Mef, ErmB) у работников изучаемых контингентов.

4. Изучить состояние клинико-иммунологического статуса у стажированных работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава, в зависимости от носительства *Streptococcus*

pneumoniae.

5. Изучить влияние микроэлементного состава мокроты на иммунный ответ работников изучаемых контингентов в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*.

6. Разработать и научно обосновать концепцию специфической профилактики заболеваний органов дыхания с обоснованием критериев для иммунизации против пневмококковой инфекции работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведен сравнительный анализ заболеваемости пневмонией среди населения трудоспособного возраста Уральского федерального округа и работающего населения Свердловской области, а также работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

2. Впервые проведено изучение иммунного статуса в зависимости от типа аэрозоля и микробной колонизации *S. pneumoniae*.

3. Впервые разработаны и научно обоснованы критерии формирования иммунокомпromетированных групп среди работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава.

4. Впервые установлено, что у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, достоверно чаще выявляется носительство *S. pneumoniae* и повышение уровня нагрузки генами резистентности к антибиотикам.

5. Впервые определены особенности формирования фенотипов иммунного ответа при воздействии аэрозолей разного состава, а также выявлены различия иммунного ответа не только от вида промышленного аэрозоля, но и от статуса носительства *S. pneumoniae*.

6. Впервые разработана, апробирована и запатентована методика определения микроэлементного состава индуцированной мокроты и получены новые научные данные о степени его влияние на иммунный статус и бактериальную нагрузку *S. pneumoniae*.

7. Впервые предложена научно обоснованная концепция специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей и проведена комплексная оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у работников изучаемых контингентов. Впервые проведена оценка профилактической эффективности по иммунным показателям.

Теоретическая значимость работы:

1. На основании результатов исследования показано, что промышленные аэрозоли, независимо от их состава, снижают иммунологическую резистентность, способствуют повышению восприимчивости к вирусно-бактериальным инфекциям, появлению генов устойчивости к макролидам, а фенотип иммунного ответа зависит от вида воздействующего на работника аэрозоля.

2. Получены новые данные, позволяющие оценить вклад иммунологических факторов в формирование микробной колонизации *S. pneumoniae*, появление генов устойчивости к макролидам и повышение уровня генетической нагрузки детерминантами резистентности к антибиотикам (*Mef*, *ErmB*) у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей разного состава.

3. Расширены представления о влиянии элементного состава мокроты на иммунный статус работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих металлы в зависимости от статуса носительства *S. pneumoniae*.

4. Показана целесообразность углубленного иммунологического обследования работников, отобранных по результатам иммунологического скрининга, для обоснования иммунокомпрометированности и последующей вакцинации против пневмококковой инфекции.

Практическая значимость работы:

1. Предложенный алгоритм, включающий иммунологические показатели формирования группы, подлежащей обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции, позволит повысить ее эффективность.

2. Применение скрининговых критериев позволит отбирать иммунокомпрометированных лиц на этапе ПМО.

3. Полученные результаты о состоянии иммунного ответа и наличии генов резистентности к макролидам будут полезными при выборе схемы специфической профилактики или лечения пневмококковой инфекции.

4. Впервые проведен анализ микроэлементного состава мокроты. Разработана и запатентована методика измерений массовой концентрации элементов, содержащихся в респираторной фракции аэрозолей, в индуцированной мокроте человека, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и обработкой данных по гранулометрическому составу, методика аттестована (свидетельство № 88-16207-037-RA.RU.310657-2022) и зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства средств измерений и утверждена Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой. Методика применяется в рамках реализации государственной программы, утвержденной Указом Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».

Формы внедрения в практику. Разработанные методы внедрены в работу центров профпатологии ГБУЗ СО «СОКБ № 1», медико-санитарной части ОАО «Ураласбест» (г. Асбест), медико-санитарной части «Тирус» (г. Верхняя Салда), НПО «Клиника терапии и диагностики профзаболеваний» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (г. Екатеринбург). Материалы исследований и вытекающие из них рекомендации включены в образовательный курс ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, кафедры гигиены и медицины труда ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационной работы основана на системном подходе изучения клинко-патогенетических особенностей пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. Методологические принципы согласуются с отечественными и зарубежными исследованиями профессиональной патологии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость пневмонией населения трудоспособного возраста в УрФО достоверно выше, чем в РФ, а работающего населения в промышленных городах Свердловской области значимо выше среднеобластных показателей. Риск развития ВП повышается при действии аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД) в классе работы 3.2 и выше.

2. Воздействие промышленных аэрозолей разного состава вызывает иммунологические сдвиги с формированием разных типов иммунного ответа, способствующих микробной колонизации, в том числе *S. pneumoniae*, появлению генов устойчивости к макролидам, ухудшению респираторного здоровья работников со стажем более 10 лет.

3. Бессимптомное носительство *S. pneumoniae* усугубляет влияние промышленных аэрозолей, при этом формирование вторичной иммунной недостаточности у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей смешанного действия, связано с уровнем металлов в мокроте.

4. Проведение специфической профилактики среди иммунокомпromетированных лиц позволяет снизить заболеваемость внебольничной пневмонией у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями, и качественно улучшить состояние их здоровья.

Степень достоверности. Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки, представительностью и достоверностью исходных данных, использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационного исследования, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины труда и экологии человека» (г. Уфа, 2017 г.); Втором Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Актуальные вопросы производственной медицины» (г. Пермь, 2020 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Научное сопровождение деятельности Роспотребнадзора» (г. Екатеринбург, 2019 г.); на российских национальных конгрессах с международным участием «Профессия и здоровье» (г. Москва, 2013 г., г. Самара, 2019 г., г. Владивосток, 2021 г., г. Нижний Новгород, 2023 г.); Российском Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2019, 2022 гг.); Всероссийском научном конгрессе с международным участием «Эрисмановские чтения» (г. Москва, 2023 г.); Второй международной конференции «Врач–Пациент–общество: Иммунология и Генетика 2022» (г. Екатеринбург, 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Екатеринбург, 2012, 2014 гг.); IX Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2023 г.); VI Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения и перспективы развития охраны здоровья населения» (г. Ташкент, 2024 г.).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4/2024 от 27. 06. 2024 г.).

Исследование выполнено в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы на 2021–2025 годы «Научное обоснование системы обеспечения санитарно-гигиенического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» по теме «Влияние изменения микробиоты верхних дыхательных путей в результате воздействия промышленных аэрозолей на здоровье работающих», номер государственной регистрации НИОКТР 121121300182-2.

Личный вклад автора. Автором лично определены цель и задачи работы, проведена информационная проработка темы исследования, выполнен сбор и занесены результаты клинического и лабораторного обследований в базы данных, проведены статистическая обработка и анализ, обобщены полученные результаты и сделаны выводы. Доля личного участия автора составляет в получении и накоплении научной информации — 90 %, в обобщении, анализе, интерпретации материалов — 100 %.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, из них 11 статей, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, 8 — индексируемых в единой библиографической и реферативной базе Scopus. Получен 1 патент на изобретение, 4 патента на промышленный образец.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 229 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы включает 282 источника, из них 108 отечественных и 174 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В разделе **введение** обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрывается научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций, отражающих эпидемиологию пневмококковой инфекции у населения трудоспособного возраста, влияние промышленных аэрозолей на риск развития респираторных инфекций, роль нарушений иммунной системы в патогенезе ПИ и вопросы профилактики пневмококковых заболеваний. На основании обзора литературы сделан вывод, подтверждающий актуальность выбранной темы исследования.

Во **второй главе** представлены результаты ретроспективно-проспективного открытого контролируемого когортного исследования, проведенного с применением эпидемиологических, молекулярно-генетических, аналитических, клинико-иммунологических, статистических методов исследований. Дана характеристика групп обследованных работников. Количественная характеристика объектов, материалов и объемов исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Объекты, объемы исследования

Направление исследования	Объект исследования	Объем исследований
Первый этап		
Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией	Заболеваемость внебольничной пневмонией работающего населения Свердловской области 2006–2016 гг.	«Информационная система эпидемиологического надзора»: – форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Свердловской области» — 22 статистические формы; – экстренные извещения об инфекционном заболевании, пищевом отравлении, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививки (ф. № 058/у) на внебольничные пневмонии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» — 304
Второй этап		
Оценка состояния здоровья	ф.046у Работники изучаемых контингентов	3123 карты, подлежащего периодическому медицинскому осмотру 1746 консультаций терапевт, отоларинголог, стоматолог (Приказ МЗ РФ от 12.04.2011 г. № 302н (2012-2013г.г.); приказ МЗ РФ от 28.01.2021 № 29н (2021-2023 гг.) 236 работников, 52 (группа контроля): анкетирование SNOT-22
Оценка состояния органов дыхания	Функция внешнего дыхания Рентгенография органов грудной клетки	1746 исследований 1746 исследований
Иммунологический скрининг	Пробы крови, слюны	3596 исследований (1746 + 52 контроль × 2 теста), микроскопия, иммуноферментный анализ
Носительство <i>S.pneumoniae</i>	Соскобы со слизистой оболочки зева	327 работников, 52 (группа контроля), ПЦР
Третий этап		
Оценка состояния здоровья	Работники изучаемых контингентов	354 консультации пульмонолога, КТ-органов грудной клетки

Продолжение таблицы 1

Гуморальное звено иммунитета	Пробы крови	1062 исследование (354 пробы × 3 класса иммуноглобулинов), иммуноферментный анализ
Фагоцитарное звено	Пробы крови	Микроскопия 354 мазков
Клеточное звено иммунитета	Пробы крови	2478 исследований: иммунофенотипирование лимфоцитов (354 пробы × популяций 7)
Гены резистентности к антибиотикам	Соскобы со слизистой оболочки зева	184 ПЦР-исследования
Гены резистентности к антибиотикам	Соскобы со слизистой оболочки зева	184 ПЦР-исследования
Микроэлементный состав мокроты	Индукцированная мокрота	28 проб: марганец, железо, цинк, свинец, кадмий, мышьяк, олово, сурьма, стронций, медь, селен, молибден, вольфрам, ванадий, хром, никель, барий, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, гранулометрический состав
Специфические антитела к вакцинальным антигенам	Пробы крови	27 проб, иммуноферментный анализ
Вакцинация и оценка эффективности	Работники изучаемых контингентов	597 работников, вакцинация 23 валентной противопневмококковой вакциной, 3-летняя динамика заболеваемости пневмонией, динамика состояния органов дыхания в течение года

На 1 этапе проведен анализ заболеваемости пневмониями лиц трудоспособного возраста в Уральском федеральном округе (УрФО) за 2013–2019 гг. по данным официальной статистической информации. Кроме того, проанализирована заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) 304 рабочих, подвергающихся воздействию аэрозолей преимущественно фиброгенного действия за 2006–2016 гг. Данные получены из «Информационной системы эпидемиологического надзора» в разделе экстренных извещений об инфекционном заболевании, пищевом отравлении, остром профессиональном отравлении,

необычной реакции на прививки (ф. №058/у) на внебольничные пневмонии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». Произведен расчет абсолютных и относительных (на 100 000 человек населения соответствующего возраста) среднемноголетних уровней заболеваемости (СМУ) пневмониями в целом по УрФО и его субъектам, рассчитаны медианные значения (Me), проведена оценка различия показателей заболеваемости в субъектах УрФО и в целом по РФ.

На 2 этапе по результатам ПМО проанализировано 3123 карты (ф.046У), оценено состояние здоровья работников 400 профессий, занятых в 5 отраслях экономической деятельности: добыча полезных ископаемых, обрабатывающее производство, лесозаготовки, транспортировка и хранение, строительство. Проведен иммунологический скрининг 1746 работникам, подвергающимся воздействию аэрозолей разного состава. В зависимости от состава аэрозоля, выделяющегося в воздух рабочей зоны, все обследованные работники были разделены на группы:

– 1 группа — 253 (14 %) работника, подвергавшихся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения и минеральные волокна (хризотил-асбест, кристаллический диоксид кремния, углерода пыли); средний возраст — $45,9 \pm 0,9$ года, средний стаж — $19,8 \pm 0,9$ года; индекс курящего человека (ИКЧ) — $19,7 \pm 0,7$;

– 2 группа — 797 (46 %) работников, подвергавшихся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения, (железо, диЖелезо триоксид); средний возраст — $44,5 \pm 1,2$ года, средний стаж — $18,6 \pm 0,5$ года; ИКЧ — $19,5 \pm 0,9$;

– 3 группа — 696 (40 %) работников, подвергавшихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль смешанного состава (металлы и кремния диоксид кристаллический от 2 до 10 % и/или >70 %); средний возраст — $45,5 \pm 2,3$ года, средний стаж — $20,1 \pm 1,4$ года; ИКЧ — $19,1 \pm 1,4$;

– контрольная группа (52 человека) сформирована из условно здоровых работников вспомогательных цехов, службы материально-технического снабжения, IT-специалистов, которые практически не подвергались воздействию аэрогенного фактора или это воздействие не превышало уровень воздействия,

соответствующего 2 классу условий труда; средний возраст — $45,5 \pm 2,3$ года, средний стаж — $15,45 \pm 1,8$ года (Таблица 2).

Критерии включения в исследование: возраст 20-65 лет включительно; стаж работы в условиях воздействия АПФД более 5 лет; наличие добровольного информированного согласия работника; отсутствие противопоказаний для вакцинации против пневмококковой инфекции.

Критерии исключения: отказ участвовать в исследовании; наличие острых инфекционных заболеваний; повышение температуры тела свыше $37\text{ }^{\circ}\text{C}$; симптомы острого воспалительного процесса на слизистых.

Таблица 2 — Общая характеристика обследованных работников в зависимости от типа воздействующего аэрозоля, 2 этап, $M \pm m$

Группа	Численность, чел.	Возраст, г.	Стаж, л.	Муж. пол, %	Курильщики (%) / ИКЧ (пачка/лет)
1	253	$45,9 \pm 0,9$	$19,8 \pm 0,9$	89	51,7/ $19,7 \pm 0,7$
2	797	$44,5 \pm 1,2$	$18,6 \pm 0,5$	80	53,6/ $19,5 \pm 0,9$
3	696	$45,8 \pm 0,8$	$20,1 \pm 1,4$	79	58,1/ $20,1 \pm 1,4$
Контроль	52	$45,5 \pm 2,3$	$18,7 \pm 0,9$	100	49,0/ $19,1 \pm 1,4$
Всего	1798	$45,3 \pm 3,5$	$19,3 \pm 0,9$	81	55,0

Выраженность респираторных симптомов и показателей качества жизни работников оценена у 288 работников с помощью опросника Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22), состоящего из 22 пунктов в баллах (0–5).

При сборе жалоб и анамнеза обращали внимание на: рецидивирующие бактериальные инфекции, частоту острых респираторных заболеваний (более 4 раз в год), длительный субфебрилитет неуточненный (более 14 дней), гнойничковые заболевания кожи и грибковые инфекции, рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции, хронические заболевания ЛОР- и внутренних органов, перенесенные хирургические вмешательства за последние 6 месяцев,

травмы, длительную терапию антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, аллергические реакции. При объективном обследовании учитывали состояние органов и тканей иммунной системы (изменение лимфатических узлов, миндалин, селезенки), состояние слизистых оболочек. Иммунологический скринг включал анализ показателей неспецифического иммунитета. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в слюне определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов АО Вектор-Бест г. Новосибирск. Результаты регистрировали на планшетном спектрофотометре со встроенным программным обеспечением Epoch (BioTek Instruments). Бактерицидная активность нейтрофилов крови (НСТ-тест) исследовалась в модификации А.А. Демина (1978).

Носительство *S. pneumoniae* определяли при прохождении ПМО у 327 работников (средний возраст составил $46,3 \pm 0,8$ года, средний стаж — $19,8 \pm 0,9$ года) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) реал-тайм с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов (набор РеалБест ДНК *S. pneumoniae*, г. Новосибирск) на амплификаторе Rotor-Gene Q (Германия). Учет эффективности выделения ДНК обеспечивался одновременным внесением внутреннего контрольного образца. Регистрация результатов проводилась в строгом соответствии с инструкцией к набору. Диагностически значимым считали количество циклов создания дополнительных копий ДНК - Ct (cycle threshold) ≤ 30 .

На 3 этапе в условиях клиники ЕМНЦ были обследованы 354 человека, в т.ч. 253 (48 %) работника 1 группы (работники предприятий добычи и переработки хризотил-асбеста, динасовых огнеупоров, коксохимического производства предприятия черной металлургии), 43 (24 %) — 2 группы (работники конвертерного цеха) и 48 (14 %) — 3 группы (плавильщики анодного участка медеплавильного производства). Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст $44,6 \pm 0,5$; $45,1 \pm 0,7$ и $45,8 \pm 0,8$ г. соответственно; $p > 0,05$), стажу работы (средний стаж $21,3 \pm 0,9$ г; $19,2 \pm 0,8$ и $16,2 \pm 1,2$ г. по группам; $p > 0,05$). Характеристика работников представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Общая характеристика обследованных работников в зависимости от типа воздействующего аэрозоля на 3 этапе, ($M \pm m$)

Группа	Аэрозоли, содержащие	Численность, чел.	Возраст, г.	Стаж, л	Муж., %	Итого
1	Хризотил-асбест	143	46,3±0,5	22,5±0,6	91	253
	Кристаллический диоксид кремния	69	42,9±0,5	15,5±0,7	78	
	Углерода пыли	41	45,6±0,8	19,7±0,8	100	
2	Железо, диЖелезо триоксид	43	44,5±1,2	18,6±0,5	100	43
3	Пыль смешанного состава	48	45,8±0,8	16,2±1,2	100	48

Клиническое обследование включало сбор жалоб, характерных для заболеваний бронхолёгочной и иммунной систем, осмотр с визуальной оценкой кожного покрова, слизистых оболочек, формы грудной клетки, аускультацию и перкуссию легких. К признакам нарушения иммунной системы относили: острые респираторные заболевания более 4 раз в год, хронические заболевания ЛОР-органов с частотой обострения > 2 раз в год, хронические заболевания слизистой оболочки полости рта и пародонта, рецидивирующие гнойничковые и грибковые поражения кожи. Всем обследованным проведены: исследование функции внешнего (ФВД) на аппарате Spirolab III (Италия), компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки по стандартной программе сканом 1,25 мм. Доза МС 2,9 мЗв. (томограф General Electric OPTIMA CT 660).

Исследование иммунного статуса включало: фенотипирование лимфоцитов на проточном цитометре Epix-XL (Beckman Coulter) с применением стандартных моноклональных антител для определения основных субпопуляций в соответствии с протоколом производителя: CD3+, CD4+8-, CD8+4-, CD16/56+3-, CD19+3-, CD3+25+, CD3+HLA-DR, $\gamma\delta$ T-лимфоцитов (Beckman Coulter). Иммуноглобулины (Ig) классов A, M, G в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением реагентов АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, в точном соответствии с инструкцией производителя. Результаты регистрировали на планшетном спектрофотометре с встроенным программным

обеспечением Epoch (BioTek Instruments). Активность фагоцитоза нейтрофилов определяли по методу В.М. Берман и Е.М. Славской в модификации Е.А. Олейниковой (М. С. Омарова, 1974 г.).

Гены резистентности к антибиотикам Mef и ErmB определяли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов в режиме реального времени. Выделение ДНК проводили с помощью набора «НК-сорбент» (ООО Литех, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для сравнения бактериальной нагрузки применяли показатель Ct (cycle threshold).

Уровень специфических антител (иммуногенность) определяли методом иммуноферментного анализа. В качестве твердофазного носителя использовали планшеты с сорбированными на поверхности человеческими моноклональными антителами к гамма-цепям IgG (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для сорбции использовали 1 дозу 23-валентной противопневмококковой вакцины (ППВ23), которую разводили 1:1 фосфатно-солевым буфером (ФСБ). В каждую лунку планшета добавляли 100 мкл разведенной вакцины, инкубировали 2 часа в термостате, при 37 °С, затем 16 часов в холодильнике, при +4 °С., после чего лунки отмывали ФСБ 3-кратно, вносили анализируемые сыворотки, далее методику проводили в соответствии с инструкцией к набору. Полученные результаты выражали в усл. единицах.

Определение металлов в индуцированной мокроте проведено в соответствии с разработанной и запатентованной методикой, изложенной в МУК «Измерение массовой концентрации элементов, содержащихся в респирабельной фракции аэрозолей, в индуцированной мокроте человека, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и обработкой данных по гранулометрическому составу», свидетельство об аттестации № 88-16207-037-RA.RU.310657-2022.

Вакцинация проведена 597 работникам (78,5 % муж.), средний возраст — $42,21 \pm 0,75$ г., стаж работы — $13,98 \pm 0,68$ г. Большинство из них (83,0 %) более 3 раз в год болели острыми респираторными заболеваниями, 5,0 % страдали ХОБЛ

легкой степени тяжести, 12,0 % являлись реконвалесцентами перенесенной в течение предыдущего года ВП.

Эпидемиологическая эффективность оценена при сравнении динамики заболеваемости ВП на предприятии с показателями взрослого населения, соответствующего ГО.

Оценка клинической эффективности проводилась с учетом динамики клинических симптомов, ФВД, частоты и длительности вирусных инфекций, обострений ХОБЛ, пневмонии в течение года до и через 6, 12 мес. после вакцинации.

Иммунологическую эффективность (иммуногенность) исследовали, определяя наличие специфических антител (IgG) и динамику показателей клеточного и гуморального иммунного ответа.

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных данных STATISTICA, версия 10.0. При проверке нормальности распределения применяли критерий Колмогорова – Смирнова (при $n \geq 50$) и критерий Шапиро-Уилка (при $n \leq 50$). Результаты представляли в виде средних и ошибки среднего. Для определения статистически значимых отличий между группами применяли Т-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни для ненормально распределенных параметров, уровень значимости был принят меньше 0,05. Для оценки силы и направления связи определяли коэффициент корреляции Спирмена. Для устранения влияния возрастной и стажевой неоднородности в сравниваемых группах применяли метод стандартизации. Для выявления связи двух факторов (стаж и принадлежность к группе; принадлежность к группе и пневмококковое носительство) проводили двухфакторный анализ ANOVA. Расчет чувствительности показателей, специфичности и поиск точки отсечения проводили методом ROC-анализа с применением программного пакета MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium (А. М. Беляев, 2023).

Для анализа распространенности отклонений от допустимого интервала полученные результаты иммунного статуса сопоставляли с референсным

диапазоном, указанным в инструкциях к тест-системам, примененным в работе и в национальном руководстве по аллергологии и иммунологии (Хаитов Р. М., 2009).

Относительный риск (RR) с 95 % доверительным интервалом (CI) рассчитывали при сравнении показателей состояния здоровья (наличие респираторных симптомов и жалоб) у работников разных групп с контролем.

Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего эффекта применяли критерий Фишера с угловым преобразованием, позволяющий сравнивать выборки с результатами в виде долей.

В третьей главе приведены результаты изучения заболеваемости пневмонией трудоспособного населения УрФО (2013–2019 гг.). Установлено значимое превышение показателя в сравнении с РФ ($379,5 \pm 14,9$ против $328,9 \pm 26,4$ ‰ ; $p=0,02$). Заболеваемость возрастала на протяжении всего анализируемого периода со средним темпом прироста ($T_{\text{пр.}} = 4,7\%$) от $344,5 \pm 18,4$ в 2013 г. до $454,5 \pm 14,6$ в 2019 г. Показатели, достоверно превышающие средние по округу и по России, зафиксированы в Челябинской ($442,8 \pm 13,6$ ‰ ; $p = 0,03$) и Свердловской областях ($385,4 \pm 23,3$ ‰ ; $p = 0,04$). Минимальные значения СМУ заболеваемости наблюдались в Тюменской области ($294,7 \pm 19,8$ ‰), где 16 % работающего населения заняты в сфере добычи полезных ископаемых, часто работающих вахтовым методом; максимальные — в Челябинской области ($442,8 \pm 13,6$ ‰), где 22 % работающего населения сосредоточены на предприятиях обрабатывающей промышленности.

В Свердловской области СМУ заболеваемости ВП работающего населения в 14 из 68 городских округов (ГО) превышал среднеобластной показатель от 1,6 до 2,6 раза. Максимальные значения СМУ регистрировались в городах с предприятиями добывающей промышленности (Асбестовский ГО), достигая $689,7 \pm 59,7$ ‰ , и в отдельных ГО с развитой металлургической, обрабатывающей промышленностью, достигая $652,3 \pm 36,6$ ‰ (ГО Нижний Тагил). Минимальные уровни заболеваемости в Свердловской области регистрировались в сельскохозяйственных муниципальных округах (МО) — от $166,1 \pm 41,3$ ‰ до $391,9 \pm 46,1$ ‰ (Рисунок 1).

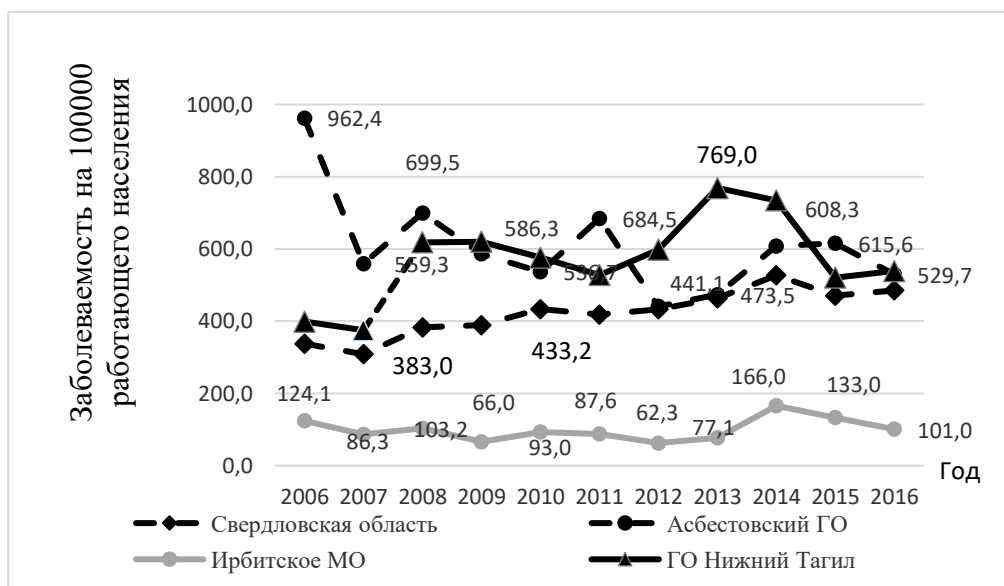


Рисунок 1 — Заболеваемость ВП у работающего населения промышленно-развитых городских округов и муниципального образования

На градообразующем предприятии Асбестовского городского округа (добыча и переработка хризотил-асбеста) заболеваемость внебольничной пневмонией за анализируемый период носила волнообразный характер с колебаниями от $307,96 \pm 63,64$ до $1032,97 \pm 158,88$ на 100 тыс. работников. Уровень заболеваемости, достоверно превышающий уровень на вспомогательных участках, фиксировали в профессиях с КУТ 3.3: на асбестообогатительной фабрике — $837,9 \pm 153,4$ против $472,5 \pm 174,6$ ‰; $p < 0,5$; тогда как на участке добычи и транспортировки (КУТ 2.0) превышение не носило статистической значимости — $655,7 \pm 77,7$ ‰. Максимальный уровень заболеваемости был у дробильщиков (КУТ 3.3) — $852,9 \pm 149,9$ ‰ и машинистов расфасовочно-упаковочных машин — $709,1 \pm 109,9$ ‰ (КУТ 3.2). В такой профессии, как грузчики асбеста (КУТ 3.2), переболели 100 % работников.

В четвертой главе представлены результаты клинико-иммунологического скрининга, проведенного на этапе ПМО для обоснования критериев формирования иммунокомпрометированной группы.

Респираторные жалобы (кашель, одышка, приступы затрудненного дыхания) предъявляли 11,5 % работников. Частота жалоб у рабочих несколько различалась в

зависимости от вида действующего аэрозоля, но значимых различий не имела (11,7 %, 8,2 % и 9,5 % по группам соответственно).

В большей степени наличие и выраженность респираторных симптомов были связаны с интенсивным курением: 81,2 % лиц, предъявлявших жалобы, являлись курильщиками с ИКЧ более 10 пачка-лет.

Кашель имел разнообразный характер — сухой, с небольшим количеством мокроты, приступообразный, вплоть до развития приступов удушья. Другие жалобы предъявлялись значительно реже. Изменения при аускультации выявлены в 3,8 % случаях, единичные сухие хрипы выслушивались у 3,3 % пациентов (5,0 %, 2,6 %, 4,6 % по группам соответственно). Функция внешнего дыхания у 88,2 % работников находилась в пределах должной величины. Изолированное нарушение бронхиальной проходимости наблюдалось всего в 2,7 % случаев, смешанные нарушения выявлены у 3,2 % работников, достоверно чаще в 3 группе (8,7 % против 0 и 5,6 % в 1-й и 2-й группах). При рентгенологическом обследовании в 92,3 % случаев патологических изменений не обнаружено. Усиление и намечающаяся сетчатая деформация легочного рисунка выявлены у 2,7 % рабочих, при этом изменения выявлялись достоверно чаще в третьей группе (5,4 % против 3,3; 1,5 % случаев в 1-ой и 2-ой группах соответственно; $p < 0,05$). Диффузное усиление легочного рисунка и уплотнение корней легких зарегистрированы у 5,0 % обследованных с тенденцией к повышению частоты встречаемости у рабочих 3 группы (5,0; 4,6 и 6,1% соответственно по группам). Заболевания бронхолегочной системы (ХОБЛ и хронический бронхит) выявлялись в 1 и 3 группах (5,0 % и 0,72 % соответственно), болезни верхних дыхательных путей — только у работников 3 группы (2,3 %).

Одним из индикаторных показателей иммунной регуляции функциональных изменений в организме при воздействии АПФД является состояние кислород-зависимых систем фагоцитов, от сбалансированной работы которых зависит и способность противостоять инфекционным антигенам (J. Chesca, 2020). Показатели бактерицидности нейтрофилов у работников всех основных групп достоверно не отличались (1 группа — $2,67 \pm 0,2$; 2 группа — $2,73 \pm 0,1$; 3 группа — $2,67 \pm 0,1$ %; контроль — $3,53 \pm 1,1$ %), но недостаточность

чаще встречалась в 1 и 2 группах по сравнению с третьей (77, 73, 17 % соответственно по группам; $p < 0,005$). Существенное влияние стажа на бактерицидную функцию нейтрофилов выявлено только во второй группе и характеризовалось повышением активности НСТ-теста от $2,11 \pm 0,2$ при стаже до 10 лет, до $5,31 \pm 1,7$ % — при стаже более 20 лет; $p = 0,07$. Уровень sIgA в слюне значимо по группам не отличался: $380,4 \pm 29,6$ мкг/мл — в группе 1; $361,8 \pm 14,9$ мкг/мл — в группе 2; $365,17 \pm 17,7$ мкг/мл — в группе 3 и $364,3 \pm 22,5$ мкг/мл — в контрольной. Уровень sIgA соответствовал референсным значениям у 5 % обследованных работников первой группы, ОШ-отклонения при сравнении с контролем — 28,5 (95 % ДИ 10,7–76,3), во второй группе — у 13 %, ОШ-отклонения при сравнении с контролем — 10,1 (95 % ДИ 4,9–20,4), в третьей — у 32 %, ОШ отклонения при сравнении с контролем — 3,2 (95 % ДИ 1,8–5,7). Превышение уровня референсного значения более чем на 30 % выявлено у 50, 77 и 59 % по группам соответственно. Выраженное снижение (> 30 % от референсного значения) в первой группе выявляли чаще, чем во второй и третьей группах (18, 4 и 3 % соответственно по группам; $p < 0,005$).

Динамика нарастания антител в зависимости от стажа выявлена во всех группах, но достоверно отличалась только во второй группе, достигая максимального значения при стаже более 20 лет (Таблица 5).

Таблица 5 — Уровень секреторного иммуноглобулина А, мкг/мл в слюне по группам; $M \pm m$

Стажевые группы, л.	1 группа	2 группа	3 группа
≤ 10	$359,5 \pm 39,8$	$347,7 \pm 14,3^*$	$363,2 \pm 21,8$
10-20	$379,5 \pm 49,2$	$417,6 \pm 28,6$	$424,2 \pm 30,7$
≥ 20	$431,9 \pm 75,3$	$517,3 \pm 40,9^*$	$418,4 \pm 47,1$
контроль	$364,5 \pm 22,5$		

Примечание: * — различия достоверны внутри одной группы с разным стажем; $p < 0,005$.

При воздействии неорганических аэрозолей, содержащих минеральные волокна, у работников с нарушением ФВД sIgA был снижен ($168,6 \pm 54,6$ против $364,3 \pm 22,5$ мкг/мл в контроле; $p < 0,005$).

По результатам нашего исследования распространенность носительства пневмококков в группах была выше, чем в контроле, в среднем от 2,6 до 6 раз и составляла в первой группе 16 %, во второй — 9 %, в третьей группе — 33 % (ОШ 3,7, ДИ 1,2–8,9 в 1; ОШ 2,5, ДИ 0,7–6,6 во 2; ОШ 9,3, ДИ 3,5–25,2 в 3).

При бессимптомном носительстве *S. pneumoniae* формируется хроническое инфекционное воспаление слизистых оболочек, что характеризуется появлением респираторных жалоб и ухудшением общего самочувствия. Анкетирование с применением Sinonasal Outcome Test-22 продемонстрировало значимую выраженность респираторных симптомов у носителей ($2,1 \pm 0,7$ балла) при сравнении со здоровыми работниками ($0,92 \pm 0,5$), $p = 0,009$, и снижение показателей качества жизни ($3,0 \pm 2,1$ и $1,5 \pm 0,5$ соответственно; $p = 0,031$).

Снижения уровня sIgA в слюне чаще наблюдали у носителей в 1 группе. Повышение бактерицидной активности нейтрофилов чаще выявляли у носителей в третьей группе (Таблица 6). По причине больших колебаний уровней показателей значимых различий средних показателей не получено.

Таблица 6 — Частота отклонений от референсных значений иммунологических показателей, определенных на этапе скрининга, %

Группы		sIgA		НСТ-тест	
		ниже референсного диапазона	выше референсного диапазона	ниже референсного диапазона	выше референсного диапазона
1	носители	40*	60	40	0
	здоровые	2	62	25	0
2	носители	25	44	75	0
	здоровые	9	59	56	18
3	носители	25	44	63	19*
	здоровые	9	59	63	3

Примечание: * — отличия достоверны между носителями и здоровыми работниками; $p \leq 0,05$.

По результатам ROC-анализа, в качестве критерия иммунокомпрометированности для работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения и минеральные волокна, выбран sIgA. Площадь под кривой составляет 0,9. Диагностическая

эффективность теста — 86%. При уровне $\leq 119,7$ мг/мл чувствительность составила 71 % (95 % ДИ 41,9–91,6) и специфичность — 100 % (95% ДИ 79,4–100,0) (Рисунок 2).

Для работников, подвергающихся воздействию неорганических аэрозолей, преимущественно содержащих железо и дижелезо триоксид, наибольшая специфичность и чувствительность получена для лейкоцитов — 0,75 (95 % ДИ 0,591–0,867), для относительного количества CD8 — 0,72 (95 % ДИ 0,56–0,844), для абсолютного количества — 0,81 (95 % ДИ 0,659–0,919). При значении лейкоцитов $\leq 5,9 \times 10^9$ /л чувствительность составляет 75 % (95 % ДИ 19,4–99,4), специфичность — 66,7 % (95 % ДИ 49,8–80,9), диагностическая эффективность — 70,9 % (Рисунок 3).

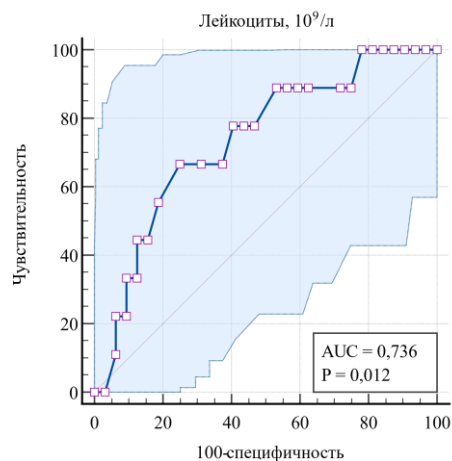
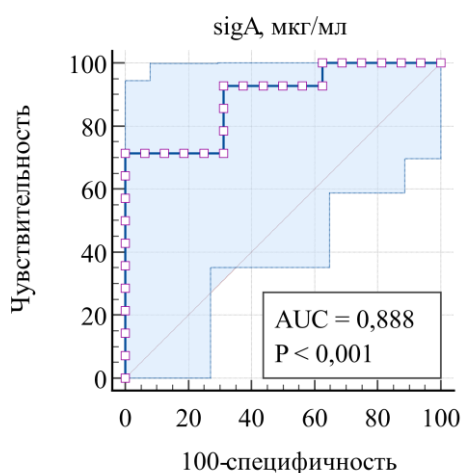


Рисунок 2 — Определение диагностической чувствительности и специфичности секреторного иммуноглобулина А в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*. Рисунок 3 — Результаты ROC-анализа определения чувствительности и специфичности лейкоцитов в зависимости от статуса носительства *S. pneumoniae*, ROC-анализ

При относительном количестве CD8 лимфоцитов $\leq 21,3$ % диагностическая эффективность — 80,8 %, при специфичности 61,5 % (95 % ДИ 44,6–76,6) и чувствительности 100 % (95 % ДИ 39,8–100,0) (Рисунок 4).

Для абсолютного количества CD8-лимфоцитов ≤ 357 клеток в мкл диагностическая чувствительность — 100 % (95 % ДИ 39,8–100,0),

специфичность — 69,23 % (95 % ДИ 52,4–83,0), диагностическая эффективность — 84,6 % (Рисунок 4).

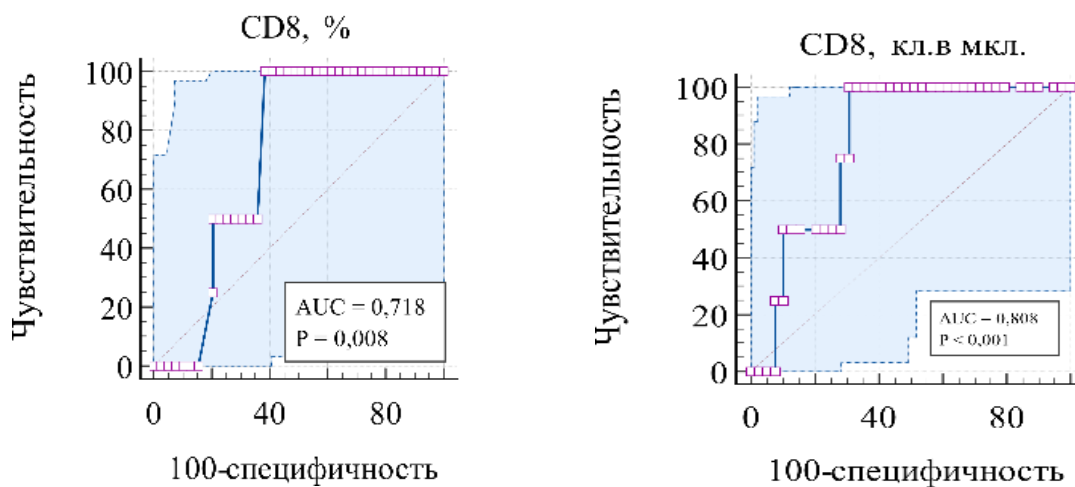


Рисунок 4 — Результаты ROC-анализа определения диагностической чувствительности и специфичности CD8 %, CD8 кл. в мкл в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*

Для работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей, наибольшая чувствительность получена для IgM. Площадь под кривой — 0,7 (95 % ДИ 0,582–0,782). При уровне $\leq 1,687$ максимальная диагностическая эффективность составляет 65,1 % (95 % ДИ 74,8–95,3), чувствительность — 86 % (95 % ДИ 74,8–95,3), специфичность — 43 % (95% ДИ 27,7–59,0).

В результате проведенных на скрининговом этапе клинико-иммунологических исследований разработан и запатентован алгоритм формирования иммунокомпрометированной группы для вакцинации против пневмококковой инфекции, представленный в виде схемы из трех последовательных этапов. Указанное на первом этапе Руководство Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» было действующим на момент формирования списков для проведения начального этапа работы.

В схеме заявляемого промышленного образца 1 этап включает обоснование формирования поименных списков для вакцинации; 2 этап — скрининг состояния здоровья, состоящий из перечня функциональных, лабораторных исследований и специалистов-консультантов, скрининговые иммунологические критерии для

включения работника в группу, подлежащую расширенному иммунологическому обследованию; 3 этап включает рекомендации по углубленному исследованию иммунного статуса с последующим формированием групп иммунокомпетентных или иммунокомпрометированных работников для выбора типа вакцины (Патент на промышленный образец № 116211, дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 22.08.2019 г.).

В пятой главе представлены результаты исследования клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у обследованных работников в зависимости от вида аэрозоля.

У работников всех изучаемых групп формируется недостаточность иммунокомпетентных клеток, регулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеточного звена, что подтверждается достоверным снижением CD3+25 у работников всех групп, достигая минимальных значений в 3 группе ($38,39 \pm 12,1$; $23,84 \pm 5,1$; $8,79 \pm 1,44$ кл./мкл. по группам соответственно; $p < 0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7 — Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у работников в зависимости от типа воздействующего аэрозоля ($M \pm m$)

Показатель	Показатели 1 группы (n = 224)	Показатели 2 группы (n = 44)	Показатели 3 группы (n = 48)	Контрольная группа (n = 52)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$2,04 \pm 0,1$	$1,83 \pm 0,2$	$2,21 \pm 0,1$	$2,26 \pm 0,1$
CD3, кл./мкл	$1479,27 \pm 97,3$	$1272,3 \pm 49,4^\times$	$1642,67 \pm 73,9$	$1608,46 \pm 63,3$
CD8, кл./мкл	$437,9 \pm 30,1^*$	$437,91 \pm 23,5^*$	$513,19 \pm 37,6^\times$	$571,96 \pm 30,1$
CD16/56, кл./мкл	$232,13 \pm 29,6^\times$	$437,9 \pm 23,5^*$	$526,03 \pm 31,2^*$	$387,12 \pm 18,3$
CD3+25, кл./мкл	$38,39 \pm 12,1^*$	$23,84 \pm 5,1^*$	$8,79 \pm 1,44^{*\times}$	$145,69 \pm 1,1$
CD3+HLA-DR, кл./мкл	$148,6 \pm 29,6^{*\times}$	$45,5 \pm 4,31^*$	$11,39 \pm 0,12^*$	$82,93 \pm 36,9$
IgA, г/л	$1,59 \pm 0,1^{*\times}$	$2,79 \pm 0,2^*$	$2,95 \pm 0,2^*$	$3,11 \pm 0,2$
IgM, г/л	$1,45 \pm 0,1^*$	$1,32 \pm 0,2$	$1,51 \pm 0,3$	$1,73 \pm 0,1$
IgG, г/л	$14,95 \pm 0,9^\times$	$18,67 \pm 0,5^\times$	$15,49 \pm 0,6^*$	$13,31 \pm 0,5$
НСТ, %	$21,8 \pm 1,1^\times$	$3,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2^*$	$7,71 \pm 0,7$

Примечание: * — разница показателей достоверна при сравнении с контрольной группой; $p < 0,05$; \times — разница показателей достоверна при сравнении обследуемых групп; $p < 0,05$.

У работников первой группы в отличие от других групп наблюдается активация регуляторного звена, характеризующаяся достоверным повышением количества иммунокомпетентных клеток в популяции CD3+HLA-DR, участвующих в распознавании антигенов, поступающих в организм ($148,6 \pm 29,6$; $45,5 \pm 4,31$; $11,39 \pm 0,12$ кл./мкл по группам соответственно; $p < 0,001$), активацией процесса образования активных форм кислорода в нейтрофилах ($21,8 \pm 1,1$; $3,0 \pm 0,2$; $4,0 \pm 0,2$ %; $p < 0,05$), указанные изменения больше характерны для формирования аутоиммунного ответа. Обращает внимание достоверное снижение количества натуральных киллеров, участвующих в реализации защиты против вирусов, внутриклеточных бактерий и злокачественных клеток ($232,13 \pm 29,6$; $437,9 \pm 23,5$; $526,03 \pm 31,2$ кл./мкл по группам соответственно; $p=0,00$). Иммунный статус у обследованных работников второй группы характеризовался снижением количества клеток в популяции зрелых Т-лимфоцитов ($1272,3 \pm 49,4$ против $1642,67 \pm 73,9$ кл./мкл в третьей ($p < 0,0001$) и $1479,27 \pm 97,3$ кл./мкл во второй; $p > 0,05$), тенденцией к снижению общего количества лимфоцитов по сравнению с другими группами ($1,83 \pm 0,2$; $2,04 \pm 0,1$; $2,21 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ по группам соответственно; $p > 0,05$), повышением уровня IgG ($18,67 \pm 0,5$ против $14,95 \pm 0,9$ г/л в первой группе и $15,49 \pm 0,6$ в третьей; $p < 0,0005$). Данный тип ответа можно характеризовать как иммунодефицитный с вовлечением клеточного звена. У работников третьей группы гипореактивный иммунный ответ проявлялся снижением активированных лимфоцитов (CD3+25 и CD3+HLA-DR), регулирующих пролиферацию, дифференцировку Т-клеток и распознавание антигенов, поступающих в организм. Следует отметить, что в отличие от 1 и 2 групп у работников 3 группы повышено количество натуральных киллеров (CD16/56), оказывающих цитотоксический эффект на измененные собственные клетки организма.

Воздействие хризотил-асбеста приводит к более выраженной иммунной реакции, чем воздействие диоксида кремния кристаллического, что проявляется снижением цитотоксических лимфоцитов, подавляющих активность Т-хелперов, а также лизирующих измененные клетки (CD8 $437,9 \pm 30,1$ против $571,9 \pm 30,1$ в контроле; $p < 0,05$). При этом у работающих в КУТ 3.3 регистрируется минимальное количество CD8 ($468,12 \pm 27,6$ кл./мкл; ДИ 95% 411,9–524,3) по сравнению с

работниками в КУТ 3.2 — $621,5 \pm 22,8$ кл/мкл; ДИ 95% 576,5–666,5; $p = 0,002$). Повышено количество нейтрофилов с образованием свободных радикалов (НСТ $21,79 \pm 1,2$ против $7,71 \pm 0,7$ %; $p < 0,05$), при этом ослаблено гуморальное звено за счет достоверного снижения В-лимфоцитов ($190,63 \pm 16,4$ кл/мкл против $249,76 \pm 20,2$ в контрольной группе), IgA ($1,27 \pm 0,1$ против $3,11 \pm 0,2$ г/л в контрольной группе) и IgG ($5,86 \pm 0,7$ против $13,96 \pm 0,5$ г/л в контрольной группе).

При увеличении стажа работы формируется недостаточность клеточного звена за счет снижения количества зрелых Т-лимфоцитов: до 10 лет — $1720,79 \pm 193,4$ кл/мкл (95 % ДИ 1247,6–2193,6) и более 20 лет — $1328,17 \pm 92,3$ кл/мкл (ДИ 95 % 1134,9–1521,4); $p = 0,04$. Т-хелперов с $1054,54 \pm 46,4$ (ДИ 95 % 808,9–1299,7) при стаже работы менее 10 лет до $770,93 \pm 72,7$ кл/мкл (ДИ 95 % 615,01–926,9) при стаже 10–20 лет ($p = 0,04$), так и В-лимфоцитов от $286,19 \pm 72,6$ (ДИ 95 % 108,4–463,9) у малостажированных до $64,59 \pm 27,6$ кл/мкл (ДИ 95% 105,3–223,9) при стаже более 10 лет ($p = 0,03$). У работников, контактирующих с аэрозолями, содержащими углерода пыли, выявлено снижение активированных лимфоцитов, необходимых для пролиферации и дифференцировки клеточного звена (CD3+25+: $25,27 \pm 7,6$ против $145,69 \pm 1,1$ кл/мкл; $p < 0,05$), естественные киллеры (CD16/56: $265,93 \pm 20,5$ против $387,12 \pm 18,3$ в контроле; $p < 0,05$), что может способствовать нарушению иммунологического надзора за мутирующими клетками.

Иммунный статус у обследованных работников второй группы характеризовался снижением количества клеток в популяции зрелых Т-лимфоцитов ($1272,3 \pm 49,4$, против $1642,67 \pm 73,9$ кл/мкл в третьей ($p < 0,0001$) и $1479,27 \pm 97,3$ кл/мкл во второй; $p > 0,05$), тенденцией к снижению общего количества лимфоцитов по сравнению с другими группами ($1,83 \pm 0,2$; $2,04 \pm 0,1$; $2,21 \pm 0,1 \times 10^9$ /л по группам соответственно; $p > 0,05$). По сравнению с контролем выявлено снижение зрелых Т-лимфоцитов ($1520,65 \pm 57,8$ против $1608,46 \pm 63,3$ кл/мкл по группам соответственно; $p < 0,05$). Данный тип ответа можно охарактеризовать как иммунодефицитный с вовлечением клеточного звена (Таблица 7). Изменения гуморального звена свидетельствуют о хроническом иммунном воспалении, которое проявляется повышенным уровнем IgG как по группам, так и в сравнении с

контрольной группой ($18,67 \pm 0,5$ против $14,95 \pm 0,9$ г/л в первой группе и $15,49 \pm 0,6$ в третьей, $13,96 \pm 0,5$ г/л в контрольной группе; $p < 0,005$).

У работников третьей группы гипореактивный иммунный ответ проявлялся снижением активированных лимфоцитов (CD3+25 и CD3+HLA-DR), регулирующих пролиферацию, дифференцировку Т-клеток и распознавание антигенов, поступающих в организм. Следует отметить, что в отличие от 1 и 2 групп у работников 3 группы повышено количество натуральных киллеров (CD16/56), оказывающих цитотоксический эффект на измененные собственные клетки организма (Таблица 7).

По результатам обследования работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей (группа 3), формируется гипореактивный иммунный ответ, характеризующийся снижением уровня IgM ($1,15 \pm 0,1$ против $1,73 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$) и количества лимфоцитов, участвующих в пролиферации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток (CD3+25+: $8,79 \pm 1,4$ против $145,69 \pm 1,1$ кл/мкл; $p < 0,05$). Уровень IgM снижался у работников с увеличением стажа: до 10 лет — $1,51 \pm 0,3$ г/л (95 % ДИ 0,96–2,06), более 20 лет — $0,97 \pm 0,1$ г/л (95 % ДИ 0,7–1,28); $p = 0,03$. В отличие от работников первой и второй групп у работников третьей группы выявлено снижение $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, участвующих в формировании иммунного ответа на слизистых, в зависимости от стажа (Рисунок 5).

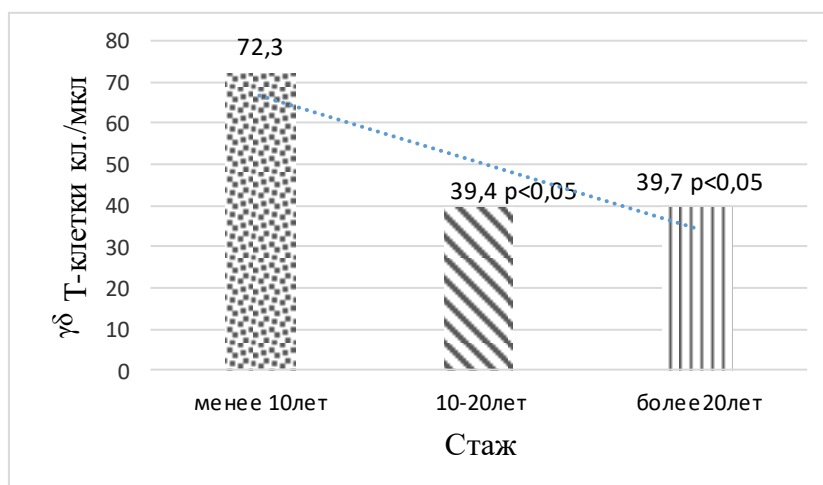


Рисунок 5 — Изменение количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов у работников, подвергающихся воздействию аэрозоля комбинированного действия в зависимости от стажа

В 6 главе приведен анализ результатов исследования иммунной системы у работников изучаемых групп в зависимости от статуса носительства *S. pneumoniae*, изучена распространенность генов антибиотикорезистентности, проанализированы результаты изучения микроэлементного состава индуцированной мокроты и влияние обнаруженных металлов на иммунный статус и бактериальную нагрузку.

У носителей *S. pneumoniae* 1 группы, при сравнении с иммунным статусом здоровых работников этой же группы, выявлено снижение иммунного ответа (CD3+HLA-DR+: $2,1 \pm 0,1$ против $11,39 \pm 0,7$ кл/мкл; $p < 0,05$). Повышенный уровень IgG ($27,84 \pm 1,9$ против $12,78$ г/л у здоровых; $p < 0,05$) отражает формирование хронического иммунного воспаления при длительной персистенции пневмококков. Сокращение популяции естественных киллеров ($68,5 \pm 11,1$ против $94,85 \pm 8,2$ кл/мкл у здоровых; $p < 0,05$) приводит к снижению противобактериальной защиты в результате нарастающего дефицита, секретируемого интерферон-гамма, перфоринов и гранзима В и неэффективного формирования иммунологической памяти о первичном контакте с возбудителем (Минаков А. А., 2023).

Построенная модель множественной линейной регрессии с пошаговым включением показала, что из всех иммунологических показателей наибольший и значимый вклад вносят $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты, CD16/56, CD4-лимфоциты. Построенная регрессионная модель имеет следующие параметры: коэффициент детерминации 0,39, $F(3,18) = 3,81$, $p = 0,03$, и описывается формулой:

$$CT_{S. pneumoniae} = 30,0 + 0,029 \times \gamma\delta\text{-Т} + 0,13 \times \text{CD16/56} - 0,0034 \times \text{CD4} \quad (1)$$

где CT — прогнозируемый уровень бактериальной нагрузки *S. pneumoniae*; $\gamma\delta$ -Т, CD16/56, CD4 — абсолютное количество лимфоцитов в соответствующей популяции кл/мкл, 30,0 — свободный член.

У носителей *S. pneumoniae* во 2 группе выявлены признаки ослабления локального иммунного ответа ($\gamma\delta$ -Тклетки: $14,62 \pm 4,7$ против $36,19 \pm 7,4$ у здоровых работников и $32,75 \pm 6,1$ кл/мкл и в контрольной группе; $p < 0,05$), клеточная супрессия (CD3+25+: $10,15 \pm 3,6$ против $27,2 \pm 5,2$ кл/мкл у здоровых работников; $p < 0,05$) и появляются признаки хронического иммунного

воспаления, характеризующиеся повышением концентрации IgG ($22,9 \pm 1,7$ против $17,9 \pm 0,7$ г/л у здоровых работников; $p < 0,05$).

В 3 группе у носителей формируется хронический воспалительный процесс, характеризующийся переключением синтеза антител: снижением IgM ($0,88 \pm 0,5$ против $1,4 \pm 0,1$ г/л в группе контроля; $p = 0,03$) и повышением IgG ($18,2 \pm 2,8$ против $15,9 \pm 0,5$ г/л в группе контроля; $p = 0,02$).

Влияние промышленных аэрозолей приводит к адаптации микроорганизмов, проявляющейся генетической перестройкой и появлением резистентности к антибиотикам (Семенов С.А., 2020).

Распространенность носительства гена *Mef*, кодирующего белки эффлюксной помпы, выкачивающей антибиотики из бактериальной клетки, не отличалась между группами обследованных работников, составляя 100 %. Уровень нагрузки детерминантами резистентности *Mef* при сравнении с контролем повышен среди носителей *S. pneumoniae* в изучаемых группах, что, возможно, связано с активацией эффлюксной помпы защиты пневмококка от химического стресса (А. S. Khalid, 2024), обусловленного воздействием аэрозолей (носители 1 группы — $20,0 \pm 2,7$; второй — $19,2 \pm 1,7$, третьей — $23,79 \pm 2,1$, контрольная группа — $25,9 \pm 3,2$ Ст; $p < 0,05$).

Распространенность гена *ErmB*, кодирующего 23S рРНК-метилазу, модифицирующую области связывания антибиотика в микроорганизмах, у обследованных работников первой и третьей групп выше, чем в группе контроля (85,4; 86,0 против 74 % по группам соответственно; $p > 0,05$), а во второй группе значимо ниже (34 %), что свидетельствует о возможном влиянии аэрозолей на механизмы адаптации микроорганизмов (D. B. Kell, 2020). Максимальный уровень нагрузки был выявлен у носителей в 3 группе ($21,76 \pm 1,7$ против $27,1 \pm 2,7$ в первой группе; $25,5 \pm 3,3$ во второй и $30,3 \pm 3,4$ Ст в контрольной группе; $p < 0,05$), что отражает действие металлов, содержащихся в аэрозолях на микроорганизмы (M. S. Akbari, 2022).

Микроэлементы в биологических секретах человека, обладая высокой биологической активностью, вступают в метаболические процессы и оказывают разнообразные физиологические или патологические эффекты. Возможно, что

цинк, концентрация которого в мокроте повышена у носителей *S. pneumoniae* ($1094,1 \pm 423,7$ против $10,1 \pm 0,11$ мкг/дм³ у здоровых работников; $p < 0,05$), поддерживает колонизацию слизистой за счет участия в работе ферментных систем микроорганизма (E. F. Vosma, 2021).

Отдельные микроэлементы могут проявлять токсические эффекты по отношению к микроорганизмам, в частности более низкая концентрация сурьмы у носителей ($3,45 \pm 0,8$ против $6,73 \pm 1,1$ мкг/л; $p < 0,05$) демонстрирует, вероятнее всего, эффект ее бактерицидного действия (R. N. Duffin, 2020). Механизмы цитотоксичности в полной мере пока не изучены, но большинство исследований связывают ее с развитием окислительного стресса и нарушением функциональности белков (I. Moreno-Andrade, 2023; Z. Lai, 2022). Следует отметить, что мы не нашли в литературных источниках данных о содержании сурьмы в мокроте у здоровых людей и попытались сопоставить с концентрацией в крови и слюне, которая описана другими авторами (кровь — $0,15\text{--}13,55$ мкг/дм³; слюна — $0,51\text{--}2,73$ мкг/дм³) (R. G. Cooper, 2009; M. Filella, 2013). В нашей работе концентрация этого элемента у здоровых работников была в 1,9 раза выше, чем у носителей *S. pneumoniae* ($6,73 \pm 1,1$ против $3,45 \pm 0,8$ мкг/дм³; $p < 0,05$), но при этом соответствовала среднему диапазону, наблюдаемому другими авторами в крови, и была выше в 2,5 раза по отношению к концентрации в слюне. Вероятно, повышение концентрации сурьмы в мокроте тормозит колонизацию *S. pneumoniae* слизистой орофарингеальной области.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие зависимости у носителей *S. pneumoniae* между марганцем и количеством натуральных киллеров ($r = -0,68$; $p \leq 0,05$), марганцем, железом и лимфоцитами, участвующими в процессе пролиферации и дифференцировке Т-клеток ($r = 0,57$ и $r = 0,62$; $p \leq 0,05$), ванадием и В-лимфоцитами ($r = -0,67$; $p \leq 0,05$), свинцом и лимфоцитами ($r = -0,59$; $p \leq 0,05$). Выявлена прямая корреляция концентрации селена и молибдена с sIgA ($r = 0,5$, $p = 0,001$ и $r = 0,3$, $p = 0,04$) и обратная между оловом, свинцом, сурьмой с IgA ($r = -0,4$, $p = 0,01$; $r = -0,3$, $p = 0,03$; $r = -0,3$, $p = 0,04$). У здоровых работников наблюдается обратная корреляция между концентрацией марганца с компонентами топического иммунитета: $\gamma\delta$ -Т-клетками ($r = -0,62$; $p \leq 0,05$) и sIgA

($r = -0,4$; $p = 0,02$). Выявлена корреляция между медью и кадмием с лейкоцитами, имеющая разную направленность ($r = -0,54$ и $r = 0,76$ соответственно; $p \leq 0,05$). Концентрация хрома коррелировала с количеством натуральных киллеров, оказывающих цитотоксический эффект против измененных клеток организма ($r = 0,53$; $p \leq 0,05$), никеля с IgA ($r = 0,6$; $p \leq 0,05$), кадмия с Т-хелперами ($r = 0,56$; $p \leq 0,05$), стронция, молибдена, вольфрама с sIgA ($r = -0,4$, $p = 0,02$; $r = -0,3$, $p = 0,02$; $r = -0,4$, $p = 0,006$).

Значимые корреляции выявлены между элементами в индуцированной мокроте и уровнем бактериальной нагрузки *S. pneumoniae*: ванадий и кадмий имеют обратную ($r = -0,4$, $p = 0,007$; $r = -0,3$, $p = 0,04$ соответственно), а селен, олово и мышьяк — прямую ($r = 0,6$, $p = 0,00$; $r = 0,3$, $p = 0,05$; $r = 0,4$, $p = 0,02$ соответственно).

С помощью множественной линейной регрессии с пошаговым включением доказано, что из всех металлов наибольшее влияние на бактериальную нагрузку пневмококком у обследованных носителей оказывают олово, кадмий, стронций, медь. Построенная регрессионная модель имеет следующие параметры: коэффициент детерминации 0,41, $F(5,21) = 2,87$; $p < 0,04$. Уравнение множественной линейной регрессии описывается формулой:

$$ST \text{ } S. pneumoniae = 29,63 - 0,27 \times C(\text{ванадий}) + 0,04 \times C(\text{олово}) - 5,49 \times C(\text{кадмий}) - 0,007 \times C(\text{стронций}) - 0,001 C(\text{медь}), \quad (2)$$

где ST — прогнозируемый уровень нагрузки *S. pneumoniae*; 29,63 — свободный член; C — концентрация металлов в индуцированной мокроте, мкг/л.

В ходе анализа полученных результатов углубленного иммунологического обследования разработана и запатентована схема диагностики начальных проявлений иммунокомпromетированности у работников изучаемых групп, представленная в виде алгоритма «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпromетированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава» (Патент № 135913; дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской

Федерации 21.03.2023 г.). Алгоритм включает следующие этапы выявления признаков иммунокомпрометированности:

1. Клинический — с участием специалистов разного профиля (этап ПМО и/или дообследования); следует обращать внимание на частоту респираторных инфекций, превышающую 3–4 раза в год, наличие соматической патологии (сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной систем) и аллергических заболеваний.

2. Лабораторный — предусматривает оценку локального клеточного ответа по клиническому анализу мокроты с определением преобладающих клеток и растворимых иммунных факторов: бронхиальный эпителий — 5–20 %, в том числе цилиндрический — 4–15 %, плоский — 1–5 % альвеолярные макрофаги — 64–88 %, нейтрофилы — 5–11 %, лимфоциты — 2–4 %, тучные клетки — 0–0,5 %, эозинофилы — 0–0,5 %. По результатам проведенного исследования делается заключение с выделением следующих типов клеточной реакции: лимфоцитарно-макрофагальный; нейтрофильно-макрофагальный; эозинофильный тип.

Нарушение местного иммунитета определяется по уровню секреторного иммуноглобулина А в мокроте, мг/мл и выделению условно-патогенных микроорганизмов в мазках со слизистой зева, носа или мокроты.

Изменение уровня секреторного иммуноглобулина А характеризует степень нарушения местного иммунитета:

- 1 степень: 75,9–77,05 мкг/мл — гипофункция, 397,7–400,6 мг/мл — гиперфункция;
- 2 степень: 75,8–39,1 мкг/мл — гипофункция, 400,7–496,34 мг/мл — гиперфункция;
- 3 степень: < 75,7 мг\мл — гипофункция, > 496,35 мкг\мл — гиперфункция.

В зависимости от выявленных отклонений предлагается оценить общую реактивность организма по показателям общего анализа крови (количество лейкоцитов — менее $4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов — менее $1 \times 10^9/\text{л}$) и реакции специфической сенсибилизации к выявленным в мокроте металлам, которые определяются с применением метода измерения массовой концентрации элементов масспектрометрией с индуктивно-связанной плазмой и гранулометрическим анализом. Для определения уровня сенсибилизации применяются реакции: специфической аггломерации лимфоцитов,

специфического лейколизиса, специфического торможения лимфоцитов. По итогам проведенного обследования принимается решение о наличии компрометированности у обследованного работника.

Оценка эффективности. Разработанная концепция специфической профилактики, включающая 3 этапа с формированием групп иммунокомпрометированных работников по представленным алгоритмам и их вакцинацией против пневмококковой инфекции с применением 23-валентной полисахаридной вакцины, была применена у 597 работников. Большинство работников (83,0 %) были часто болеющими (более 3 раз в год болели острыми респираторными заболеваниями), 10 пациентов (5,0 %) страдали ХОБЛ легкой степени тяжести, 24 (12,0 %) являлись реконвалесцентами перенесенной в течение предыдущего года ВП.

Анализ социальной эффективности с применением разработанного и запатентованного алгоритма показал снижение показателя СМУ заболеваемости внебольничной пневмонией у работников предприятия по добыче и переработке хризотил-асбеста. По результатам наблюдения в последующие после вакцинации 3 года заболеваемость ВП на предприятии снизилась в 2,2 раза — от 666,6 в 2013 г. до 301,1 ‰. Динамика представлена на рисунке 8.

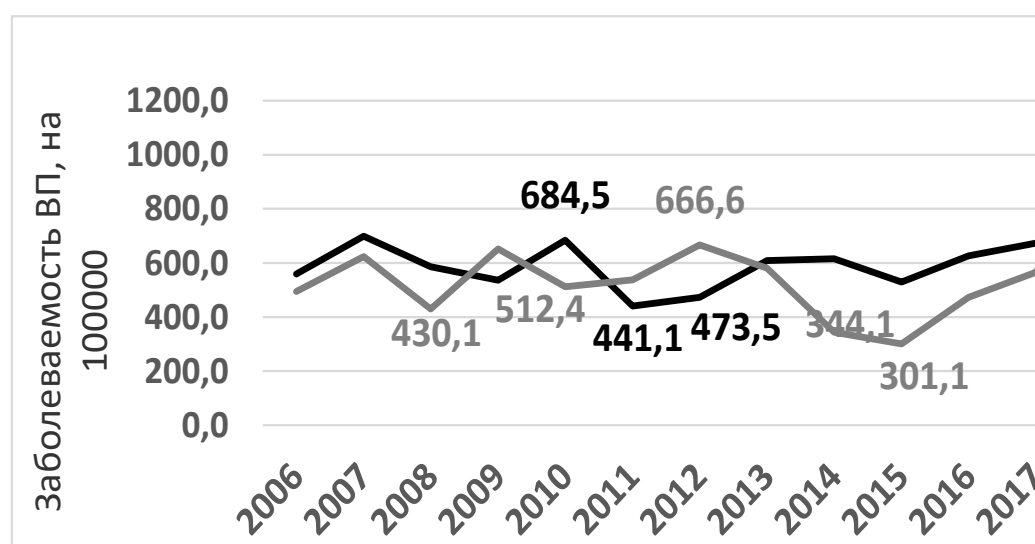


Рисунок 8 — Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией после вакцинации 23-валентной противопневмококковой вакциной работников предприятия по добыче и переработке хризотил-асбеста

В течение года после вакцинации большинство работников отметило улучшение общего состояния и уменьшение жалоб на кашель и одышку, в 2,9 % случаев — исчезновение кашля. Наряду с улучшением клинических данных наблюдалась положительная динамика функциональных показателей. В группе привитых статистически значимо в пределах нормальных величин увеличились ЖЕЛ — от $86,4 \pm 1,4$ % Д до $97,2 \pm 1,7$ % Д ($p < 0,01$) и ФЖЕЛ — от 85,2 % до 89,5 % Д ($p < 0,001$) (Таблица 9).

Таблица 9 — Динамика основных спирографических показателей у привитых работников ($M \pm m$)

Показатель	До вакцинации	Через 6 мес.	Через 12 мес.
ЖЕЛ, % Д	$86,4 \pm 1,4^*$	$97,6 \pm 1,7$	$97,2 \pm 1,7$
ФЖЕЛ, % Д	$92,3 \pm 1,5$	$107,1 \pm 1,8$	$108,5 \pm 1,8$
ОФВ ₁ , % Д	$94,2 \pm 1,9^*$	$101,1 \pm 2,0$	$102,4 \pm 2,0$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$91,2 \pm 1,8$	$103,8 \pm 2,1$	$104,1 \pm 2,1$

Примечание: * достоверность отличий при $p < 0,05$.

Высокая иммунологическая эффективность проявлялась сохранением антител класса IgG к комплексу антигенов, входящих в состав вакцины у 52 % вакцинированных. Средний уровень антител через 2 года после вакцинации составил $3,12 \pm 1,1$ усл. ед. в мл. У этих работников повышалось количество лимфоцитов ($2,42 \pm 0,2$ против $1,94 \pm 0,1 \times 10^9/л$ — у работников без антител; $p < 0,05$) преимущественно за счет Т-лимфоцитов ($1790,92 \pm 178,1$ против $1397,51 \pm 102,9$ кл. в мкл; $p = 0,05$), что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета. При сравнении уровня нагрузки генами резистентности у работников с антителами выявлено снижение нагрузки геном *ErmB* по сравнению с работниками без антител ($27,37 \pm 0,7$ и $17,22 \pm 3,6$ Ст соответственно; $p < 0,05$). В группе часто болеющих число случаев ОРВИ снизилось в 5 раз (от $3,0 \pm 0,0$ до $0,6 \pm 0,0$ случая на 1 привитого).

Клиническая эффективность подтверждена также снижением в 5 раз частоты обострений ХОБЛ среди привитых (0,2 случая на 1 работника против 1,0 до вакцинации). У 80 % привитых работников с ХОБЛ не было обострений заболевания в течение года после вакцинации. Длительность обострения ХОБЛ через год сократилась в 1,6 раза и составила $14,8 \pm 1,3$ против $23,7 \pm 2,5$ дней на 1

привитого до вакцинации. Частота случаев острого бронхита в группе часто болеющих снизилась в 5,4 раза — от 0,27 до 0,05 случаев на 1 привитого. Как среди реконвалесцентов пневмонии, так и в группе лиц, часто болеющих ОРВИ и страдающих ХОБЛ, не было зарегистрировано ни одного случая пневмонии в течение 12 мес. после вакцинации.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость населения трудоспособного возраста пневмонией в УрФО достоверно превышает показатель по Российской Федерации ($379,5 \pm 14,9$ против $328,9 \pm 26,3$ 0/0000; $p = 0,03$) со средним темпом прироста 4,7 %. В городских округах Свердловской области с преимущественным размещением предприятий добывающей, обрабатывающей отраслей промышленности заболеваемость населения трудоспособного возраста пневмонией значимо превышает среднеобластные значения ($689,7 \pm 59,7$ против $311,04 \pm 9,32$ 0/0000).

2. Воздействие промышленных аэрозолей приводит к напряжению факторов иммунного ответа (повышение sIgA в слюне у 57 % обследованных против 29 % в контроле, а также к снижению бактерицидности нейтрофилов у 66,3 % обследованных против 8 % в контроле при стаже свыше 10 лет в классе работы 3,2 и выше. Критериями формирования иммунокомпromетированных групп при проведении ПМО служат: наличие хронических заболеваний органов дыхания, частые ОРВИ, уровень sIgA в слюне $\leq 119,7$ мкг/мл, количество лейкоцитов $< 5,9 \times 10^9$ /л, значение НСТ-теста < 5 %.

3. Влияние промышленных аэрозолей, независимо от их состава, способствует повышенной восприимчивости к вирусно-бактериальным инфекциям, персистенции *S. pneumoniae* на слизистых дыхательных путей: бессимптомное носительство выявлено среднем у 18,7 % обследованных (от 33,1 до 9,2 % по группам) против 5,0 % в контроле; $p < 0,05$. В зависимости от состава воздействующего аэрозоля повышается уровень нагрузки детерминантами резистентности к антибиотикам: Mef у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (аэрозоли,

содержащие металлы: железо, диЖелезо триоксид) ($19,2 \pm 1,7$ против $25,9 \pm 3,2$ Ст в контрольной группе), и ЕрмВ при воздействии смешанных аэрозолей ($22,3 \pm 2,2$ против $30,3 \pm 2,1$ Ст в группе контроля).

4. Различия в составе промышленных аэрозолей определяют тип иммунного профиля работников. При воздействии аэрозолей, содержащих пыль минерального происхождения, формируется иммунный ответ с аутоиммунным компонентом: повышается количество лимфоцитов с маркером активации (CD3+HLA-DR: $148,56 \pm 29,6$ против $82,93 \pm 36,9$ кл/мкл в контроле), снижается клеточно-опосредованная цитотоксичность за счет уменьшения количества CD8-лимфоцитов ($437,9 \pm 30,1$ кл/мкл против $571,9 \pm 30,1$ кл/мкл в контроле), увеличивается интенсивность образования активных форм кислорода (НСТ $21,79 \pm 1,1$ против $7,7 \pm 0,7$ % в контроле), снижается уровень IgA ($1,59 \pm 0,1$ против $3,11 \pm 0,2$ мкг/мл в контроле).

5. У работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (аэрозоли, содержащие металлы: железо, диЖелезо триоксид), формируется иммунодефицитное состояние с вовлечением клеточного звена за счет снижения общего количества лимфоцитов ($1,83 \pm 0,07$ против $2,26 \pm 0,1 \times 10^9$ /л в контроле), зрелых Т-лимфоцитов ($1272,31 \pm 49,4$ против $1608,46 \pm 63,3$ кл/мкл в контроле), цитотоксических лимфоцитов ($437,91 \pm 23,5$ против $571,96 \pm 30,1$ кл/мкл в контроле), лимфоцитов с рецептором ранней активации ($23,84 \pm 5,1$ против $145,69 \pm 1,1$ кл./мкл.) и признаки развития хронического воспалительного процесса на слизистых (повышение IgG $18,67 \pm 0,5$ против $13,31 \pm 0,5$ в группе контроля).

6. При воздействии смешанных аэрозолей гипореактивный иммунный ответ проявляется снижением активированных лимфоцитов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток (CD3+25+ $8,8 \pm 1,4$ против $145,69 \pm 1,1$ кл/мкл в контроле), усиливаясь при повышении стажа работы преимущественно за счет неспецифических факторов: достоверно снижается уровень IgM (с $1,51 \pm 0,3$ при стаже менее 10 лет до $0,97 \pm 0,1$ г/л при стаже более 20 лет), промежуточных между врожденным и адаптивным иммунным ответом

$\gamma\delta$ T-лимфоцитов, участвующих в защите слизистых оболочек от инфекций (от $72,3 \pm 13,1$ при стаже до 10 лет до $39,73 \pm 10,1$ кл./мкл при стаже более 20 лет).

7. У лиц, являющихся бессимптомными носителями *S. pneumoniae*, влияние промышленных аэрозолей в зависимости от состава проявляется ярче в сравнении со здоровыми работниками: в первой группе снижением лимфоцитов, участвующих в идентификации поступающих антигенов ($CD3+HLA-DR+$ $2,152 \pm 0,12$ против $11,39 \pm 0,7$ кл./мкл. у здоровых работников), нарастанием IgG ($27,84 \pm 1,9$ против $12,78 \pm 2,5$ г/л у здоровых) и снижением лимфоцитов, входящих в систему защиты слизистых ($\gamma\delta$ -T $68,27 \pm 5,6$ против $77,39 \pm 7,13$ кл./мкл. у здоровых работников). При контакте с аэрозолями, содержащими пыль неорганического происхождения (аэрозоли, содержащие металлы: железо, диЖелезо триоксид), — снижением лимфоцитов, регулирующих активность T-клеточного иммунитета ($CD3+25+$ $10,15 \pm 3,6$ против $27,17 \pm 5,2$ кл./мкл.), и защиту слизистых ($\gamma\delta$ -T $14,62 \pm 4,7$ и $36,19 \pm 7,4$ кл./мкл против здоровых), повышением уровня антител IgG, свидетельствующих об усилении хронического воспаления ($22,9 \pm 1,7$ против $17,91 \pm 0,7$ г/л у здоровых). У носителей в третьей группе формируются признаки активации иммунного ответа на этапе распознавания антигенов ($CD3+HLA-DR+$ $160,88 \pm 44,9$ против $55,56 \pm 8,2$ кл./мкл).

8. Содержащиеся в мокроте металлы прямо или обратно коррелируют с показателями иммунной системы (у носителей селен с sIgA в слюне — $r = 0,6$; марганец и железо с $CD3+25+$ — $r = 0,62$ и $r = 0,67$; ванадий с $CD3-CD19$ — $r = -0,67$; ванадий с IgG — $r = 0,58$) и определяют уровень нагрузки *S. pneumoniae* геном Mef.

9. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции приводит к значимому снижению заболеваемости внебольничной пневмонией с 666,6 до 301,1 ‰_{0000} , улучшению показателей ФВД, более высокому уровню клеточного иммунитета и формированию специфического иммунного ответа, 5-кратному снижению ОРВИ среди часто болеющих (от $3,0 \pm 0,01$ до $0,6 \pm 0,01$ случая на 1 привитого; $p < 0,05$), уменьшению числа обострений ХОБЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Медицинским работникам:

1. В план диспансерного наблюдения пациентов групп риска и больных профессиональными заболеваниями органов дыхания целесообразно включать консультацию клинического иммунолога 1 раз в год и вакцинацию против пневмококковой инфекции.

2. Диагностика иммунокомпрометированности при проведении ПМО и диспансеризации должна включать клинические состояния: повышенную заболеваемость ОРВИ, хронические заболевания ЛОР-органов и органов дыхания, гнойничковые заболевания кожи, заболевания слизистой оболочки полости рта, снижение количества лейкоцитов.

3. Для проведения неинвазивного скрининга иммунного ответа целесообразно включение в программы дообследования определение sIgA в слюне.

4. При выявлении признаков напряженности иммунного ответа рекомендовано развернутое иммунологическое обследование.

5. Работники, подвергающиеся действию промышленных аэрозолей, с признаками иммунокомпрометированности должны быть осведомлены о повышенном риске развития пневмонии с возможностью специфической вакцинации против пневмококковой инфекции.

6. При рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях у работников, подвергающихся воздействию АПФД, следует учитывать наличие антибиотикорезистентности, в том числе генетически обусловленной при выборе антибактериальной терапии.

Работодателям:

1. Необходимо организовать вакцинацию против пневмококковой инфекции лиц, подвергающихся воздействию АПФД, с первоочередной вакцинацией иммунокомпрометированных работников в лицензированных медицинских учреждениях.

2. Рекомендуется поощрять работников, участвующих в корпоративных программах профилактики ОРВИ, в том числе с применением вакцинопрофилактики.

Работникам, подвергающимся воздействию промышленных аэрозолей разного состава, рекомендуется:

1. Использование средств индивидуальной защиты для снижения вредного воздействия аэрозолей на организм.
2. Соблюдение медицинских рекомендаций, полученных при прохождении ПМО и диспансеризации.
3. Лечение хронических очагов инфекции.
4. Соблюдение схемы вакцинации против пневмококковой инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФД	– аэрозоли преимущественно фиброгенного действия
ВП	– внебольничная пневмония
ГО	– городской округ
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКЧ	– индекс курящего человека
ИФ	– фагоцитарный индекс нейтрофилов
КТ	– компьютерная томография
КУТ	– класс условий труда
МО	– медицинские организации
МР	– муниципальные районы
НСТ	– нитросиний тетразолий
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ОШ	– отношение шансов
ЛОР-органы	– гортань, ухо, нос
ПДК	– предельно допустимая концентрация
ПИ	– пневмококковая инфекция
ПМО	– периодический медицинский осмотр
ПП	– пневмококковая пневмония
ППВ 23	– 23-валентная полисахаридная противопневмококковая вакцина
ПЦР	– метод полимеразной цепной реакции
РФ	– Российская Федерация
СМУ	– среднемноголетний уровень
СОУТ	– специальная оценка условий труда
УрФО	– Уральский федеральный округ
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФСБ	– фосфатно-солевой буфер
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких

Ct	– цикл выхода сигнала амплификации
ermB	– erythromycin-resistance methylase (эритромицин-резистентная метилаза)
Ig A	– иммуноглобулин А
Ig M	– иммуноглобулин М
Ig G	– иммуноглобулин G
γδ-T-лимфоциты	– популяция лимфоцитов, доминирующая на слизистых оболочках
Mef	– macrolide efflux (макролидный эффлюкс)
RR	– относительный риск
sIgA	– секреторный иммуноглобулин А
S. pneumoniae	– Streptococcus pneumoniae (пневмококк)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Вагина Е.Р., Рослый О.Ф., Бушуева Т.В. Дифференцированная программа медицинской реабилитации групп риска развития профессиональной патологии органов дыхания у работников трубопрокатного производства // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – № 5. – С.12-14.

2. Вагина, Е. Р Опыт оздоровления работников группы риска развития профессиональной пылевой патологии / Е. Р. Вагина, Т. В.Бушуева, Е. П. Жовтяк // Профессия и здоровье: материалы IV Всероссийского конгресса, Москва, 25–27 октября 2005 года / Редактор: Н.Ф. Измеров. – Москва: Издательская компания "Дельта", 2005. – С. 195-197.

3. Бушуева, Т.В. Показатели местной иммунной защиты органов дыхания у больных профессиональными заболеваниями легких /Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая // Гигиеническая безопасность и здоровье населения в промышленных регионах России: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Роль государства и бизнеса в охране здоровья населения промышленных городов», Екатеринбург 26-27 октября 2006.— Екатеринбург :Изд-во Уральского, ун-та, 2006. – С.240

4. Бушуева, Т.В Локальный иммунитет органов дыхания у больных профессиональными заболеваниями легких/ Т.В Бушуева, Н.А. Рослая // Мат. V Всероссийского конгресса Профессия и здоровье Москва, 31 октября-2 ноября 2006г. – Москва, 2006.– С. 347-349.

5. Рослая Н.А. Цитокиновый профиль у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания в производстве тугоплавких металлов// Н.А.Рослая, Т.В. Бушуева, Т.Р Дулина // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 9. – С. 47-48

6. Рослая, Н. А. Оптимизация управления здоровьем рабочих пылевых профессий путем реализации программы медицинской реабилитации / Н. А. Рослая, Е. И. Лихачева, Л.Г Терешина., Т.В. Бушуева, В.А. Захаров// Мат. VIII Всероссийского Конгресса Профессия и здоровье Москва, 25-27ноября 2009г. – Москва,2009.–С.422-424

7. Состояние иммунного статуса и методы его коррекции у металлургов, занятых в производстве труб черных металлов / Н.О. Милованкина, Н.А.Рослая,

Т.В. Бушуева, Е.И. Лихачева // Мат. VIII Всероссийского Конгресса Профессия и здоровье Москва, 25-27 ноября 2009г. – Москва, 2009. – С. 331-333

8. Рослая, Н.А. Особенности секреторных факторов защиты слизистых оболочек у рабочих групп риска по развитию бронхолегочной патологии / Н.А. Рослая, **Т.В. Бушуева**, А.К. Лабзова // Мат. XI Всероссийского Конгресса Профессия и здоровье Москва, 27-29 ноября 2012г. – Москва, 2012. – С. 389-391

9. Бушуева, Т.В. Клинико-лабораторное обоснование специфической профилактики пневмококковой инфекции у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей преимущественно фиброгенного действия / Т.В. Бушуева, Ю.В. Грибова, А.К. Лабзова // Журнал инфектологии. – 2014. – №52(6). – С.22-23

10. К вопросу о противоинфекционном иммунитете у рабочих групп риска развития бронхолегочной патологии /Т.В.Бушуева, Н.А. Рослая, Ю.В. Грибова, А.К. Лабзова [и др.] // Мат. Всероссийской научно-практической конференции Ростов-на-Дону, 17-18 апреля 2014г. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 25-26

11. **Спиридонов В.Л. Эффективность проведения иммунизации против пневмококковой инфекции у работников алюминиевого производства / В.Л. Спиридонов, Н.А. Рослая Т.В. Бушуева // Пульмонология. – 2014. –№ 6. – С. 56-59.**

12. Бушуева, Т.В. Иммунологические показания к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у курящих лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей фиброгенного действия / Т.В. Бушуева, А.К. Лабзова, Ю.В. Грибова // Цитокины и воспаление.–2014.– №1(13).– С.90-91.

13. Бушуева, Т.В. Влияние химических факторов производственной среды на иммунологический профиль рабочих металлургических предприятий / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, О.Ф. Рослый // Медико-профилактические мероприятия в управлении химическими рисками: Матер. Всерос. науч.- практ. конф. Екатеринбург, 30-31 октября 2014 г. / под общ. ред. А.Ю. Поповой, В.Б. Гурвича. – Екатеринбург: Изд-во ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2014. – С.14-116.

14. **Бушуева, Т.В. Сравнительный анализ иммунологического профиля рабочих металлургических предприятий / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, О.Ф. Рослый // Гигиена и санитария. – 2015. – №2(94). – С.47-50**

15. **Бушуева, Т.В. Оценка клеточного звена иммунитета у рабочих группы риска развития пылевой патологии легких / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая // Терапевт –2015. –№ 2. – С. 22-25.**

16. Бушуева, Т.В. Иммунный статус и предикторы фиброза легких у рабочих, подвергающихся воздействию аэрозолей, занятых в производстве черновой меди / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, Ю.В. Грибова // Управление риском для здоровья работающих и населения в связи с хозяйственной деятельностью предприятий медной промышленности: Мат. Всерос. науч.- практ. конф., Верхняя Пышма, 7-9 октября 2015г. /под общ.ред. В.Б.Гурвича – Екатеринбург: Изд-во ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2016. – С. 15-19.

17. Комплексные программы управления аэрогенным профессиональным риском у работающего населения / Н.А. Рослая, О.Ф. Рослый, **Т.В. Бушуева**, Н.О. Милованкина // Мат. XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания Москва, 18-21 октября 2016г. – Москва, 2016. – С.122.

18. Рослая, Н.А. Микробиоценоз слизистых верхних дыхательных путей при воздействии цитотоксического аэрозоля / Н.А. Рослая, Т.В.Бушуева, Ю.В. Грибова // Медицина труда и промышленная экология. –2017. –№ 9. – С. 162.

19. Некоторые аспекты иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей у рабочих предприятия, выпускающего динасовые огнеупоры / **Т.В. Бушуева**, Ю.В. Грибова, Н.А. Рослая [и др.] // Медицина труда и экология человека. –2017. – № 3 (11). – С. 60-65.

20. Рослая, Н.А. Правовые аспекты и организация иммунопрофилактики среди работающего населения/ Н.А. Рослая, **Т.В. Бушуева** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции: Роль коморбидных состояний в формировании и течении профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. г. Ханты-Мансийск, 22-23 ноября 2018. С. 38-41.

21. **Бушуева, Т.В. Схема "Алгоритм выбора способа эффективной профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей"/Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, Ю.В. Грибова // Патент на промышленный образец RU 116211, 22.08.2019. Заявка № 2019500076 от 10.01.2019.**

22. Рослая Н.А. Эффективность профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, контактирующих с хризотил-асбестом / Н.А. Рослая, **Т.В. Бушуева**, С.В. Колтунов // Медицина труда и промышленная экология. –2019. –Т. 59. № 9. – С. 734-735.

23. **Бушуева Т.В. Факторы риска развития внебольничной пневмонии у работников основных профессий производства хризотил-асбеста // Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 2(59). – С. 113-116. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-2-113-116.**

24. **Иммунологические факторы риска развития внебольничной пневмонии у рабочих, контактирующих с хризотил-асбестом // Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, А.В. Анкудинова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. –2020. –№ 9 (330). – С. 79-83. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-79-83.**

25. Бушуева, Т.В. Применение иммунологических показателей с целью формирования иммунокомпрометированной группы для вакцинации против пневмококковой инфекции/ Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, А.К. Лабзова // Мат. XI Всероссийского Конгресса Профессия и здоровье Владивосток, 21-24 сентября 2021г. – Москва, 2021. С.–97-101.

26. Заболеваемость болезнями органов дыхания в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Российской Федерации / А. С. Шастин, **Т. В. Бушуева**, В. Г. Газимова [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 11. – С. 11-17. – DOI 10.29296/25877305-2021-11-02.

27. Карпова, Е.П. Клинико-иммунологические особенности носительства streptococcus pneumoniae среди рабочих медеплавильного предприятия / Е.П. Карпова, **Т.В. Бушуева**, М.С. Ведерникова, А.К. Лабзова // Мат. Опыт и перспективы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России Екатеринбург, 6-7 октября 2022г. – Екатеринбург, 2022. С.66-67.

28. Бушуева Т.В. Схема "Иммунологические и биохимические коммуникации в системе хозяин-микроорганизм при воздействии промышленных токсикантов" / Т.В.Бушуева, Ю.В. Грибова, А.К. Лабзова, и др. Патент на промышленный образец RU 132344, 25.07.2022. Заявка № 2021506674 от 30.12.2021.

29. Иммунологический скрининг как этап формирования иммунокомпрометированной профессиональной когорты для вакцинации против пневмококковой инфекции / Т. В. Бушуева, Н. А. Рослая, А. Н. Вараксин [и др.] // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2021. – № 6 (339). – С. 78-83. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-339-6-78-83.

30. Особенности формирования местного иммунитета верхних дыхательных путей у рабочих чёрной металлургии / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, А.Н. Вараксин [и др.] // Гигиена и санитария. –2022. – № 12 (101). – С. 1499-1504. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1499-1504.

31. Бушуева Т.В. Схема "Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава" / Т.В. Бушуева, Е.П. Карпова, А.К. Лабзова Ю.В. Грибова, М.С. Ведерникова, Р.Р. Сахаутдинова, Т.Н. Штин Патент на промышленный образец RU 135913, 21.03.2023. Заявка № 2022505231 от 30.11.2022.

32. Бушуева Т.В. Схема "Иммунологические и биохимические коммуникации в системе хозяин-микроорганизм при воздействии промышленных токсикантов" /Т.В. Бушуева, Ю.В. Грибова, А.К. Лабзова, Е.П. Артеменко, М.С. Ведерникова Патент на промышленный образец RU 132344, 25.07.2022. Заявка № 2021506674 от 30.12.2021.

33. Состояние иммунного ответа и формирование носительства *Streptococcus pneumoniae* как факторы риска здоровью работников коксохимического и конвертерного производства / Т.В. Бушуева, Е.П. Карпова, Н.А. Рослая [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 116–123. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.11.

34. Бушуева, Т.В. Иммунологические факторы персистенции *streptococcus pneumoniae* у работников медеплавильного предприятия / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, Е. П. Карпова // Мат. 17-го Российского Национального Конгресса с международным участием «Профессия и здоровье» Нижний Новгород, 26-29 сентября 2023г. – Нижний Новгород. – С. 96-100.

35. Иммунологические особенности носительства *Streptococcus pneumoniae* среди рабочих медеплавильного предприятия / Е. П. Карпова, Т. В. Бушуева, Ю. В. Грибова, А. К. Лабзова // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2023) : Сборник тезисов, Москва, 04–06 октября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательско-полиграфическое объединение "У Никитских ворот", 2023. – С. 138.

36. Анализ заболеваемости пневмонией населения трудоспособного возраста в Уральском федеральном округе / Т. В. Бушуева, Н. А. Рослая, А.С. Шастин// Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2024. – Т.32№ 8. – С. 17-23.

Бушуева Татьяна Викторовна

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ У РАБОЧИХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ
ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

3.2.4. — Медицина труда

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 99.0.055.02
(протокол № 14 от 24.09.2024), созданного на базе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Подписано в печать 25.09.2024. Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30.