

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны
здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант —
доктор медицинских наук
Наталья Алексеевна Рослая

Екатеринбург–2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Заболеваемость внебольничной пневмонией и пневмококковая инфекция у населения трудоспособного возраста.....	17
1.2. Иммунологические факторы риска развития пневмококковой инфекции.....	21
1.3. Профессиональные факторы риска развития пневмококковой инфекции и внебольничной пневмонии.....	27
1.3.1. Загрязнение окружающего воздуха и риск респираторных инфекций.....	31
1.3.2. Роль металлов в колонизации слизистой оболочки дыхательных путей <i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
1.4. Профилактика пневмококковой инфекции.....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2. Описание этапов.....	44
2.3. Характеристика обследованных работников.....	47
2.4. Анализ условий труда.....	53
2.5. Методы исследования.....	53
2.5.1. Эпидемиологический метод.....	53
2.5.2. Клинические методы исследования.....	54
2.5.3. Методы лабораторных и функциональных исследований...	56
2.5.3.1. Иммунологические методы исследования.....	56
2.5.3.2. Молекулярно-генетические методы исследования.....	57

2.5.3.3. Определение элементного состава и размеров частиц в индуцированной мокроте.....	58
2.5.3.4. Функциональные методы исследования.....	59
2.6. Оценка эффективности иммунизации 23-валентной противопневмококковой вакциной.....	59
2.7. Методы математической обработки материала.....	61
Глава 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА.....	63
3.1. Анализ заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста в Уральском федеральном округе.....	64
3.2. Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией в промышленных городах Свердловской области.....	67
3.3. Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией среди работников предприятия по добыче и переработке хризотил-асбеста.....	72
Глава 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ НА ЭТАПЕ ПЕРИОДИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОСМОТРА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННОЙ ГРУППЫ.....	77
4.1. Клинический статус обследованных работников.....	77
4.2. Результаты скринингового иммунологического обследования работников изучаемых контингентов.....	82
4.3. Изучение распространенности носительства <i>Streptococcus pneumoniae</i>	87
4.3.1. Результаты клинико-иммунологического обследования работников в зависимости от статуса носительства <i>Streptococcus pneumoniae</i>	87
4.4. Алгоритм выбора группы иммунокомпрометированных работников для обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции.....	97

Глава 5.	РЕЗУЛЬТАТЫ УГЛУБЛЕННОГО КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ АЭРОЗОЛЕЙ РАЗНОГО СОСТАВА.....	99
5.1.	Особенности иммунного статуса работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (хризотил-асбест, кремний диоксид кристаллический, углерода пыли).....	99
5.2.	Особенности иммунного статуса работников, подвергающихся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (железосодержащую).....	106
5.3.	Показатели иммунного статуса у работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей.....	109
5.4.	Примеры результатов клинико-иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей разного состава.....	112
Глава 6.	СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ РАЗНОГО СОСТАВА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА STREPTOCOCCUS PNEUMONIA.....	121
6.1.	Результаты иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (хризотил-асбест, углерода пыли), в зависимости от статуса носительства Streptococcus pneumonia.....	121
6.1.1.	Результаты иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (железосодержащую) в зависимости от статуса носительства Streptococcus pneumonia...	125

6.1.2. Результаты иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей смешанного состава, в зависимости от статуса носительства <i>Streptococcus pneumoniae</i> ...	127
6.2. Обоснование и выбор иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции работников 1 группы.....	136
6.2.1. Обоснование и выбор иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции работников 2 группы.....	138
6.2.2. Обоснование и выбор иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции работников 3 группы.....	140
6.3. Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава.....	142
6.4. Оценка эффективности специфической вакцинации работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей	144
6.5. Алгоритм оценки эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями.....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
ВЫВОДЫ.....	172
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	175
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	179
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	214

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 [54; 92].

По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония занимает 4 место среди ведущих причин смертности населения трудоспособного возраста. Лидирующее место в ряду бактериальных возбудителей пневмонии остается за *S. pneumoniae*, доля которого составляет, по данным Shoar S., Musher D. M. [246], 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 [179]. 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 [153; 268].

Воздействие промышленных аэрозолей признано одним из факторов риска развития хронической бронхиальной обструкции [7; 74; 77; 94; 99]. Вирусные и бактериальные инфекции, среди которых преобладают *Streptococcus pneumoniae*

(*S. pneumoniae*) и *Haemophilus influenzae*, являются основной причиной обострения ХОБЛ [97].

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 [32; 44; 87].

Массовые иммунологические исследования позволяют установить наличие и степень выраженности адаптационных реакций одной из регуляторных систем организма — иммунной [44; 61; 71; 85].

Колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей пневмококками является первым и неизбежным этапом развития инфекционного процесса [153; 216], исход которой зависит от адекватности иммунного ответа. Аэрополлютанты нарушают гомеостаз, существующий между комменсальными бактериями и факторами местной иммунной защиты [109]. Поэтому в условиях нарастающей техногенной нагрузки важно продолжить изучение механизмов взаимодействия иммунной системы хозяина и микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки дыхательных путей [32; 44; 87]. Скрининговые иммунологические исследования позволяют установить наличие и степень выраженности адаптационных иммунологических реакций [24; 25; 61; 71]. 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 [32].

Степень разработанности темы исследования

Показана повышенная восприимчивость больных пневмокониозами к пневмококковой инфекции [76]. 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) [76]. 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 [153; 216].

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 [258]. 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 иммунокомпрометированности и иммунокомпетентности среди лиц из групп риска является необходимым этапом при планировании вакцинации [108]. 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 [265].

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 значительно 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 клинико-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 значительно 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.

Глава 1.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Заболеваемость внебольничной пневмонией и пневмококковая инфекция у населения трудоспособного возраста

Заболевания пневмококковой этиологии — группа повсеместно распространенных антропонозных болезней, которые этиологически обусловлены передаваемыми воздушно-капельным путем бактериями — *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [14; 52; 81]. Пневмококковая инфекция (ПИ) является актуальной проблемой современного здравоохранения в силу повсеместного распространения *S. pneumoniae*, и отличается тенденцией к росту заболеваемости внебольничными пневмониями взрослого населения, высокими показателем летальности и расширением спектра антибиотикорезистентности [52].

Во всем мире показатели заболеваемости и смертности от пневмококковой пневмонии (ПП) по-прежнему значительны. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила *S. pneumoniae* в группу из 12 приоритетных патогенов и признала, что ПП является одной из ведущих причин смертности трудоспособного населения, занимая 4-е место после сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и злокачественных новообразований [14; 81].

Повсеместная распространенность микроорганизма, разнообразие нозологических форм, существенные финансовые затраты на лечение пациентов с пневмококковой инфекцией диктуют необходимость рациональной профилактики [54].

Пневмококковая пневмония представляет собой двухуровневую модель: на первом этапе происходит колонизация пневмококком носоглотки человека

(бессимптомное носительство), далее, по мере развития инфекции, *S. pneumoniae* вызывает развитие неинвазивных форм заболеваний, таких как отит, ринит, синусит, и при проникновении в стерильные ткани организма способен вызывать развитие инвазивных форм пневмококковых заболеваний, таких как менингит, сепсис, эндокардит, пневмония с бактериемией [51; 104]. Наиболее распространенной формой пневмококковой инфекции у взрослых является пневмония и пневмония с бактериемией. Пневмонии могут служить фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Динамические изменения параметров, которые связаны с природными и социальными условиями развития эпидемического процесса, имеют особое значение в существенном возрастании заболеваемости и остаются актуальными для населения болезнями [100].

Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых колеблется от 1–11,6 ‰ у лиц молодого и среднего возраста, до 25–44 ‰ — в старших возрастных группах [142]. В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВП, из них > 1,5 млн человек нуждаются в госпитализации [177]. Уровень заболеваемости ВП широко варьируется между странами и по регионам внутри стран, чему, вероятно, способствуют социально-экономические условия [43].

В представленных обзорах среди взрослого населения Европы *S. pneumoniae* назван наиболее часто выделяемым возбудителем ВП, который верифицирован в 38 % случаев амбулаторного и 27 % случаев стационарного лечения. По литературным данным, среди стран Европы выявление пневмококка минимальное — в Италии (11,9 %) и максимальное — в Финляндии (68,3 %) [142].

В Российской Федерации в 2019 году заболеваемость пневмониями составила 518,9 на 100 тысяч населения при среднемноголетнем показателе заболеваемости 401,7 ‰ (2014–2018 гг.). В 2021 г. произошел рост заболеваемости в 2,9 раза в сравнении со среднемноголетним показателем за предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции 10-летний период (2010–2019 гг.), в том числе по причине пневмококковой инфекции (ПИ) — почти

в 1,5 раза (8,87 в 2021 г. против СМП 6,34 на 100 тыс. населения) [66]. По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», заболеваемость взрослого населения России пневмониями всех этиологий повышается [26]. По данным Брико Н.И. (2021 г.), число зарегистрированных случаев и заболеваемость пневмококковой пневмонией имеют тенденцию к росту. Темпы прироста существенно превышают таковые по бактериальным пневмониям другой этиологии и ВП в целом. Причиной этого, вероятно, является увеличение масштабов проведения этиологической расшифровки. Так, количество регионов, в которых были зарегистрированы случаи ВП с установленной пневмококковой этиологией, выросло с 69 в 2011 г. до 78 в 2019 году [13; 14].

В большинстве публикаций эпидемиология внебольничной пневмонии анализируется в отношении заболеваемости детского населения, жителей старше 65 лет, лиц, имеющих хронические заболевания или находящихся в определенных коллективах (дома инвалидов, дома для престарелых) и военнослужащих [90; 191; 197; 257; 265]. Актуальной остается проблема заболеваемости и смертности от пневмонии среди лиц, имеющих хронические заболевания, которые повышают восприимчивость к инфекции и ухудшают прогноз. Особенно неблагоприятна ситуация среди больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Согласно опубликованным наблюдениям, каждый 10 пациент с ХОБЛ умирает от перенесенной внебольничной пневмонии в 30-дневный срок [260]. В систематических обзорах, анализирующих роль возможных факторов риска развития внебольничной пневмонии у лиц старше 18 лет, доказанными являются следующие: наличие хронических заболеваний легких, курение, возраст, заболевания полости рта, прием оральных стероидных препаратов, заболевания почек, наличие «пассивного» курения, вакцинация против гриппа и предшествующее использование антибиотиков не влияли на заболеваемость. Остается недостаточно убедительной роль сердечно-сосудистой патологии,

половой принадлежности, сахарного диабета и заболеваний печени, что требует дальнейшего изучения [219; 239]. Rodriguez F. показал, что микрофлора биопленок слизистой полости рта и наличии зубных протезов является независимым фактором риска развития внебольничной пневмонии [226].

Лидирующее место в ряду бактериальных возбудителей пневмонии остается за *Streptococcus pneumoniae*, доля которого составляет, по данным S. Shoar, D. M. Musher (2020), от 33 до 50 % всех случаев с установленной этиологией [246].

Уровень смертности заболевших внебольничной пневмонией и проходящих лечение в амбулаторных, стационарных условиях или интенсивной терапии, колеблется от 6,4 до > 40 % [276].

Современное представление о носительстве имеет «педиатрический» подход, недооценивающий носительство у взрослых. Исследование материала, взятого не только со слизистой носоглотки, но и из ротоглотки, а также слюны, в совокупности с применением современных молекулярно-генетических методов позволяют улучшить обнаружение возбудителя и понимание его эпидемиологической роли [178]. По данным литературы, основным резервуаром *S. pneumoniae* являются дети, длительность носительства у которых может продолжаться от 2 недель до 4-х месяцев [13].

Имеются сведения о повышении частоты колонизации пневмококком носоглотки у взрослых в семьях с детьми. Анализ циркуляции пневмококка внутри членов одной семьи, где есть дети, выделяющие возбудителя, показал, что инфицированы 10 % преимущественно не вакцинированных взрослых [11]. Однако исследований, изучающих распространенность бессимптомного носительства среди населения трудоспособного возраста, в доступной литературе мы не встретили.

1.2 Иммунологические факторы риска развития пневмококковой инфекции

Прескриптивный скрининг имеет важное значение в развитии методических подходов в сфере донозологической диагностики, так как объединяет диагностический и прогностический подходы к оценке состояния здоровья населения.

Механизмы повышения заболеваемости инвазивными формами пневмококковых инфекций на сегодняшний день изучены недостаточно. Среди иммунокомпromетированных пациентов заболеваемость инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции значимо выше, чем среди иммунокомпетентных.

Иммунокомпromетированный пациент — это пациент, имеющий повышенный риск возникновения инфекций в результате первичных или вторичных дефектов иммунной системы [8; 28]. Иммунная недостаточность в совокупности с вирулентностью микроорганизмов является решающим звеном исхода колонизации носоглотки пневмококками [17].

Среди базовых защитных систем, определяющих устойчивость человека к неблагоприятным физическим, химическим, биологическим факторам среды обитания или их комплексу, в последнее время наибольшее внимание уделяют его иммунной системе и симбиотической микробиоте, постоянно обитающей на коже и слизистых [8; 28, 37; 95].

На ранних стадиях пневмонии инфекция ограничивается взаимодействием с поверхностью слизистой оболочки, а далее, по мере развития инфекции, происходит нарушение функции эпителиального/эндотелиального барьера и рекрутирование клеток в альвеолы, рекрутирование системных растворимых и опосредованных лейкоцитами иммунных механизмов в альвеолах. Следовательно, как слизистые, так и системные механизмы адаптивного иммунитета потенциально могут играть роль в защите от пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* [232]. Т-хелперы, секретирруя IL-17, опосредуют защиту легких от колонизации *S.*

pneumoniae [227]. Значительное число публикаций посвящено роли иммунной системы в развитии пневмококковой инфекции. В процессе инфицирования происходит колонизация слизистой носоглотки, исходом которой может стать выздоровление или болезнь. Барьерными функциями на пути проникновения возбудителя в дистальные отделы являются анатомо-физиологические особенности верхних дыхательных путей, а также клеточные и гуморальные факторы защиты. Люди с дефектами адаптивного иммунного ответа более восприимчивы к инфекциям, обусловленным *S. pneumoniae*. К ним относятся пациенты с генетическими или приобретенными дефектами синтеза иммуноглобулинов, а также те, кто имеют серьезные недостатки адаптивного иммунитета в результате трансплантации стволовых клеток или ВИЧ-инфекции. Недостаточность классического пути активации комплемента способствует повышенной частоте пневмококковой септицемии, менингита и бактериальной пневмонии. Адаптивная реакция на носоглоточную колонизацию *S. pneumoniae* включает также CD4⁺-клеточные реакции иммунной системы [143; 271].

T.W. Wright в экспериментальной модели заражения добровольцев после интраназального введения *S. pneumoniae* серотипа 6B и формирования стойкого носительства показал роль CD4-лимфоцитов, секретирующих интерлейкин-17, в формировании специфических для *S. pneumoniae* антител [171]. Выявлен эффект активации респираторными патогенами дендритных клеток, которые в медиастинальных лимфатических узлах активируют наивные CD8-лимфоциты. Вновь образовавшиеся эффекторные клетки мигрируют в подслизистый слой полости носа или бронхов и формируют пул тканевых клеток памяти. Предполагается, что поддержание необходимого для защиты от респираторной инфекции уровня тканевых CD8-лимфоцитов зависит от возможности его пополнения за счет клеток, циркулирующих в крови [82; 96; 241]

Исследования, проведенные Puchta, Naidoo, Boyd, Orihuela на мышах, и анализ иммунного реагирования пациентов выявили феномен иммуностарения после колонизации *S. pneumoniae*, в том числе усиление исходного воспаления,

которое, по-видимому, нарушает развитие иммунитета против *S. pneumoniae* [130; 267].

Нейтрофилы принимают участие во всех этапах развития пневмококковой пневмонии, мигрируя в очаг воспаления, фагоцитируют бактерии, продуцируют активный кислород и азотсодержащие метаболиты, формируют внеклеточные антимикробные ловушки, иммобилизирующие бактерии [228; 266]. Ранее В. Simell показал, что после фагоцитоза пневмококки погибают в пределах фагосомы [114].

Экспериментальные исследования показывают, что инфекция, вызванная *S. Pneumoniae*, провоцирует изменение фенотипа поверхностных рецепторов, транскриптома и метаболома альвеолярных макрофагов. Menter в 2014 г. показал возрастные изменения у больных стрептококковой пневмонией на основании иммуногистохимических исследований нейтрофильных гранулоцитов, субпопуляций лимфоцитов и макрофагов в образцах легочной ткани. С увеличением возраста в легких преобладали нейтрофилы, в среднем и молодом возрасте — альвеолярные макрофаги M₁ (провоспалительный фенотип); разницы в присутствии макрофагов M₂ (ремоделирующий, иммуностимулирующий фенотип) не обнаружили [138].

Активация макрофагов с фенотипом M₁ при развитии стрептококковой пневмонии у более молодых пациентов связана с эффективной защитной функцией иммунной системы. Однако чрезмерная или продолжительная M₁-активация может иметь негативный характер, усиливая повреждающие эффекты воспаления [58].

Процесс распространения в организме зависит от состояния иммунной защиты человека-хозяина и конкурентного взаимодействия с другими микроорганизмами. Носительство напрямую зависит от работы мукоцилиарного клиренса и способности возбудителя к адгезии на слизистую оболочку. Бессимптомная колонизация осуществляется за счет связывания пневмококка с N-ацетил-глюкозамином клеточной стенки невоспаленных эпителиальных клеток. Такая способность опосредуется поверхностными белками, например пневмококковым поверхностным адгезином А (PsaA). Кроме того, поверхностные белки способствуют гидрофобным и электростатическим взаимодействиям,

усиливая адгезию к клеткам хозяина за счет неспецифических, физико-химических взаимодействий. Преобразование бессимптомной колонизации в инвазивный процесс требует местной активации воспалительных факторов, таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли. Кроме того, один из белков клеточной поверхности — холинсвязывающий белок А (СbpА) — проявляет повышенную аффинность для иммобилизованной на клетках человека сиаловой кислоты и лакто-N-неотетраозы на клетки человека, активированных цитокинами [148]. СbpА напрямую взаимодействует с полимерным рецептором Ig, который увеличивает миграцию через слизистый барьер [240]. Пневмококковая протеаза IgA1 расщепляет опсонизирующий IgA, что изменяет поверхностный заряд, увеличивая сродство холина клеточной стенки пневмококка к рецептору фактора активации тромбоцитов. Кроме того, СbpА связывается с секреторным компонентом IgA и взаимодействует с компонентом пути, тем самым нарушая иммунный ответ хозяина. Недавно была выяснена функция протеазы IgA1 [237]. Другой пневмококковый фермент — нейраминидаза — улучшает колонизацию путем отщепления N-ацетилнейраминовой кислоты [252].

Недавно исследователи установили участие внеклеточных везикул *S. pneumoniae* в развитии взаимодействия с организмом человека. Было показано, что пневмококковые внеклеточные везикулы интернализуются макрофагами, Т-клетками и эпителиальными клетками. *In vitro* индуцируют активацию NF-κB дозозависимым образом и поляризуют макрофаги человека к альтернативному (M₂) фенотипу [189]. Внеклеточные везикулы пневмококков стимулируют макрофаги поглощать бактерии, такие макрофаги могут действовать как резервуар для пневмококка, увеличивая выживаемость фагоцитированных бактерий [130]. В экспериментальном исследовании на мышах при введении везикул отмечена индукция цитокинов, усиление притока лимфоцитов и макрофагов, которые становятся участниками воспаления и повреждения тканей у мышей [143].

Известно, что промышленные аэрозоли повреждают эпителий слизистых оболочек, нарушают функции мукоцилиарного клиренса, повреждая реснитчатый

эпителий, изменяют вязкость, эластичность трахеобронхиального секрета; кроме того, провоцируют вторичные дефекты иммунной системы [12; 149; 174; 223].

Слизистая оболочка покрывает около 400 м² поверхностей внутренних органов. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) является основным классом антител на поверхности слизистой. По данным литературы, sIgA является первым барьером на пути проникновения микроорганизмов путем иммунного исключения [200]. У взрослых уровень суточного синтеза IgA выше, чем всех других типов антител вместе взятых; большинство этих молекул IgA присутствует в секрете слизистых оболочек в форме димерного SIgA. Физиологическая роль sIgA в целом схожа с ролью антимикробных пептидов. sIgA в меньшей степени оказывает повреждающее действие на микроорганизмы, но препятствует их прикреплению к субстрату, в том числе к рецепторам на поверхности эпителия, нарушает активность поверхностных белков микроорганизмов, нейтрализует токсины. Недостатком sIgA по сравнению с антимикробными пептидами является его специфичность по отношению к конкретным видам микроорганизмов [31; 106; 210].

По данным Wang Y., пневмококковый адгезин SpsA связывается с полимерным рецептором pIgR/SC SIgA, чтобы проникнуть в клетки человека и уклониться от защиты хозяина. Однако механизм распознавания остается неясным [254]. Уход пневмококков от мукоцилиарного клиренса со слизью и предупреждение активации комплемента на слизистой оболочке дыхательных путей обеспечивается матриксной металлопротеазой ZmpA, которая расщепляет IgA слизистой [255].

Повреждающее действие производственных аэрозолей запускает ряд локальных неспецифических иммунологических реакций, приводит к активации клеток, секретирующих провоспалительные цитокины, которые могут служить маркерами тяжести воспаления дыхательных путей. Одновременно клеточным звеном и межклеточными факторами запускаются гуморальные компоненты локального иммунного ответа, обеспечивая высокую концентрацию секреторного IgA в бронхиальном секрете [91].

Однако не все исследования показывают значимое изменение функции слизистой оболочки. Так, Tsai в своих экспериментальных исследованиях показал, что пыль известняка, образующаяся при проведении взрывных работ, не оказывала значимого влияния на реологические свойства трахеобронхиального секрета [158].

Результаты экспериментальных исследований на культурах клеток и лабораторных животных, которые подвергались воздействию сварочных аэрозолей с последующим заражением *Streptococcus pneumoniae*, продемонстрировали повышение адгезии пневмококков к эпителию нижних дыхательных путей через рецепторы активации тромбоцитов [144; 174].

Опубликованные в последние годы результаты экспериментальных и практических исследований показывают, что частицы $PM_{2,5}$ ингибируют фагоцитоз пневмококка макрофагами легких, а также подавляют синтез провоспалительных интерлейкинов, блокируя иммунный ответ [224].

Неспецифические иммунологические сдвиги являются неотъемлемой составляющей общей первичной реакции организма на действие вредных производственных факторов. Поверхность слизистых оболочек дыхательных путей является первым барьером, принимающим на себя основной удар при контакте с экзогенными факторами производственной среды, поэтому исследование системы местной защиты легких, от состояния которой зависит резистентность органов дыхания к воздействию различных химических соединений, имеет особую актуальность [149]. Оценка различных вариантов иммунного ответа позволяет создать иммунологический «образ» состояния организма в условиях воздействия факторов производственной среды как у здоровых, так и при развитии профессиональных заболеваний. Известно, что при различных формах профессиональных бронхолегочных заболеваний развиваются признаки вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося отчетливыми отрицательными изменениями как общего, так и локального иммунитета [87]. Однако мы не встретили в доступной литературе исследований, посвященных изучению состояния топического иммунитета и гуморальных факторов иммунной

системы у стажированных рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей различного состава.

1.3 Профессиональные факторы риска развития пневмококковой инфекции и внебольничной пневмонии

Острые респираторные инфекции, в том числе пневмококковая пневмония, могут возникать у работников под влиянием определенных производственных факторов, а также при профессиональных заболеваниях бронхолегочной системы. Развитие инфекционного воспаления в легких может быть обусловлено следующими микроорганизмами: *S. pneumoniae* (20–60 %), *Mycoplasma pneumoniae* (1–6 %), *Haemophilus influenzae* (3–10 %), *Influenza virus* (2–15 %), *Chlamidia pneumoniae* (4–6 %), *Legionella spp.* (2–8 %), *Staphylococcus aureus* (3–5 %) [88]. Существенный вклад в повышенную восприимчивость к инфекционным антигенам вносят вредные факторы производственной среды и трудового процесса. Контакт с промышленными аэрозолями приводит не только к спорадически возникающим случаям пневмонии, но и к вспышечной заболеваемости в трудовых коллективах [109; 174].

Показана повышенная смертность от пневмококковой пневмонии при пневмокониозе [76; 232].

В развитии инфекционного процесса значимое место занимает восприимчивый организм, у которого сформирована система специфической и неспецифической резистентности. Н.Ф. Измеров, И.В. Долгих, Л.А. Стрижаков, С.А. Бабанов в своих исследованиях показали, что патогенетическими звеньями формирования пылевой патологии легких является не только пылевая нагрузка и состав промышленного аэрозоля, но и нарушение иммунологической реактивности с формированием системного воспалительного ответа, сдвигами окислительно-метаболических процессов, нейрогормональной регуляции [32; 42; 44; 87]. В работах Б. Т. Величковского показано, что форма бронхолегочного заболевания зависит от типа иммунного реагирования [19]. Б. А. Кацнельсон, Д. Н. Маянский,

Б. Т. Величковский, J. O. Ogunbileje достаточно подробно изучили механизмы реагирования моноцитарно-макрофагальной системы на воздействие аэрополлютантов, которые приводят к генерации активных форм кислорода, развитию «окислительного стресса», нарушению структуры и функций биологических мембран, гипоксии в тканях [17; 21; 59; 62; 223].

Б. А. Кацнельсон, Б. Т., Величковский, Л. И. Привалова, В. Г. Артамонов, Б. Б. Фишман в ходе многолетних исследований доказали деструктивное действие аэрозолей, приводящее к дисфункции мукоцилиарного клиренса, что при одновременной активации клеток моноцитарно-макрофагальной системы, являющихся продуцентами интерлейкинов, усиливает деструктивные процессы в легких [5; 79]. В работах Л. А. Дуевой, Н. А. Рослой, Н. О. Милованкиной, посвященных изучению иммунного статуса больных профессиональными бронхолегочными заболеваниями, показано, что выявленные изменения проявляются преимущественно в виде иммунодефицитных состояний [32; 85].

В Англии зарегистрирована вспышка подтвержденной пневмококковой пневмонии (выделен одинаковый серотип) среди работающих на буровой установке. По роду деятельности все заболевшие подвергались воздействию аэрозолей металлов (сварщики, техники по термообработке, слесари по металлу, уборщики) [193; 216].

В результате многолетнего наблюдения за когортой работников (мужчины в возрасте 20–64 лет), подвергавшихся воздействию аэрозолей, содержащих металлы (2,31 ОР, 95 % ДИ от 1,35 до 3,95), и неорганической пыли (1,87 ОР, 95 % ДИ от 1,22 до 2,87) установлена повышенная смертность от бактериальных, в том числе пневмококковых, пневмоний [174; 192; 243]. Спорадические и вспышечные случаи пневмококковой пневмонии фиксировались у рабочих судостроительных верфей и сварщиков, которые постоянно или в течение последнего года подвергались воздействию неорганической пыли или металлсодержащих аэрозолей [178; 204; 221].

W.M. William показал связь повторных заболеваний пневмококковой пневмонией у работников, контактировавших с асбестом, гипоспленизмом,

обусловленным отложением асбестовых волокон в селезенке [277].

Накопление асбестовых волокон в селезенке приводит к развитию функционального гипоспленизма и повышает риск инвазивной пневмококковой инфекции [238]. Изменение функционального состояния легочных макрофагов и иммунологической реактивности, обусловленных волокнами асбеста, с большой вероятностью повышают восприимчивость человека к инфекционным антигенам [123]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что у работников, контактирующих с аэрозолями, содержащими металлы (железо, хром и никель), увеличивается вероятность возникновения легочной инфекции, в том числе пневмококковой пневмонии [155; 216].

На сегодняшний день механизм, повышающий адгезивные свойства пневмококка при воздействии промышленных аэрозолей, до конца неизвестен. Описанные в литературе результаты экспериментов по изучению влияния *S. pneumoniae* на клеточную линию эпителиальных клеток бронхов A549 в присутствии частиц, отобранных из атмосферного воздуха, показали, что клетки в присутствии частиц со средним размером менее 10 мкм экспрессируют рецептор фактора, активирующего тромбоциты, который усиливает прилипание возбудителя к эпителию дыхательных путей [183]. Этот же механизм был описан при изучении развития пневмококковой пневмонии в экспериментах на лабораторных животных при воздействии сварочных аэрозолей [155]. Эффект усиления экспрессии фактора, активирующего тромбоциты в клетках эпителия носовых ходов, наблюдали у сварщиков [113]. Еще одно исследование представлено группой авторов Rebecca K. Shears, Laura C. Jacques, G. Naylor, которые показали, что частицы дизельного топлива прилипают к пневмококкам при прохождении через носоглотку, тем самым вытягивая бактерии вниз в легкие. Авторы исследования не наблюдали пневмококки в легких мышей, подвергшихся только воздействию частицами до заражения. В этом исследовании в модели *in vivo* продемонстрировано, что пневмококки могут использовать дизельные выхлопы в качестве источника метаболитов в отсутствие других источников энергии [173].

Bai K.-J. с соавторами изучали металлы в плевральном выпоте у больных пневмонией и сопоставляли содержание Al, Cr, Fe, кобальта (Co), Cu, Zn, мышьяка (As), молибдена (Mo), серебра (Ag), олова (Sn) и свинца (Pb) с загрязнением воздуха. Было показано, что увеличение концентрации NO₂ связано со снижением концентрации Mo, а повышение SO₂ связано со снижением цинка. В настоящем исследовании авторы наблюдали, что уровни CD62 (признан маркером инфильтрации нейтрофилов в легких) зависели от воздействия NO₂. Нейтрофилы являются одним из основных регуляторов защиты организма при заболеваниях легких [119]. Начальная фаза бактериальной пневмонии характеризуется нейтрофильным воспалением, которое способствует удалению бактерий. Авторы предположили, что отрицательная регуляция NO₂ может быть связана с активными формами кислорода (АФК), что приводит к ингибированию рекрутирования нейтрофилов. Следовательно, NO₂ может подавлять механизмы выведения микроорганизмов и удлинять период реконвалесценции [119].

Экспериментальная работа по изучению развития среднего отита пневмококковой этиологии при воздействии песчаных частиц среднеазиатской пыли была проведена в Корее. В качестве моделей специалисты использовали клетки эпителия среднего уха, *S. pneumoniae* D39, вирулентный штамм Эйвери серотипа 2 и лабораторных крыс. Пыль растворяли в средах. Исследователи показали, что с увеличением времени воздействия и концентрации частиц песчаной пыли увеличивается выживаемость *S. pneumoniae*, формируются плотные биопленки *S. pneumoniae* [124].

Повышенные уровни смертности от пневмонии, связанные с профессиональным контактом с аэрозолями, содержащими металлы, по сравнению с обычной популяцией, выявлены в Англии и Уэльсе. В исследовании A. Wong и соавторов, проведенном в Канаде, выявлено, что у сварщиков заболеваемость пневмонией в 2,7 раза выше, чем у населения того же возраста. У сварщиков, формовщиков, стержневщиков и работников листопроката была зарегистрирована избыточная смертность от пневмококковой и лобарной пневмонии [168; 221; 278].

По данным M. Inghammar, G Kahlmeter, B Ljungberg, C Löfdahl, ХОБЛ в 4 раза

повышает риск развития инвазивной пневмококковой инфекции [152].

Контакт с минеральными волокнами повышает риск инфекционных заболеваний органов дыхания, при этом, как показал S. Moitra, курение и применение СИЗ, введенных в математическую модель при проведении многофакторного анализа, существенно не повлияли на частоту эпизодов [140].

Вдыхание аэрозолей, содержащих металлы и кремний, подавляет альвеолярные макрофаги и нарушает легочный клиренс микроорганизмов, а ультратонкие частицы, присутствующие в сварочном дыме, увеличивают прилипание *S. pneumoniae* к респираторному эпителию [140; 181; 213; 278].

1.3.1 Загрязнение окружающего воздуха и риск респираторных инфекций

В исследовании, проведенном в Китае (2018–2019 гг.), установлено значимое увеличение заболеваемости респираторными инфекциями при контакте с частицами $PM_{2,5}$ и PM_{10} и SO_2 , NO_2 и CO [125; 126; 204]. Аналогичные результаты были получены при проведении исследований в США, где Cohen A. J. и соавторы показали, что загрязнение воздуха мелкими твердыми частицами диаметром 2,5 мкм или меньше ($PM_{2,5}$) ассоциируется с ростом заболеваемости пневмонией с отрицательным посевом и ростом госпитализации по поводу бактериальной пневмонии [158].

Beentjes D. с соавт. показал, что воздействие загрязненного воздуха может повышать восприимчивость хозяина к пневмококковой колонизации за счет нарушения мукоцилиарной активности слизистой оболочки дыхательных путей, снижения функции и выработки ключевых антимикробных пептидов и усиления факторов адгезии пневмококков на эпителиальных клетках дыхательных путей [207]. Воздействие загрязнителей воздуха угнетает фагоцитарную способность макрофагов, способствуя усиленной репликации *S. pneumoniae*. Кроме того, было показано, что твердые частицы воздуха усиливают продукцию провоспалительных цитокинов, что увеличивает рекрутирование врожденных иммунных клеток,

включая макрофаги и нейтрофилы. Возникающая воспалительная реакция может привести к значительному повреждению тканей, тем самым повышая восприимчивость к инвазивному заболеванию, поскольку позволяет *S. pneumoniae* получить доступ к подлежащим тканям и крови [207].

Механизмы повышения заболеваемости и носительства *S. pneumoniae* при контакте с твердыми частицами изучаются в исследовании Anders P. Hakansson. Автор впервые показал, что твердые частицы двух лондонских подземных платформ индуцировали экспрессию рецептора фактора активации тромбоцитов (PAF-R) на эпителиальных клетках дыхательных путей, в результате чего увеличивалась как адгезия, так и интернализация в эти клетки *S. pneumoniae* [184]. Этот же автор в эксперименте на лабораторных мышах показал, что после интраназального заражения мышей *S. pneumoniae* и интраназального введения PM₁₀ из лондонского метро отмечено быстрое распространение пневмококков в легкие, вызывая пневмонию, а затем в кровоток, приводя к сепсису и значительной смертности [184].

1.3.2 Роль металлов в колонизации слизистой оболочки дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*

Установлено, что металлы стабилизируют субстраты или промежуточные продукты реакции в активных центрах ферментов, а повышенная реакционная способность имеет важное значение в ферментативном катализе. Однако повышенная реакционная способность усиливает их токсичность. Бактерии, как и все живые организмы, должны регулировать внутриклеточный уровень этих элементов, чтобы удовлетворить свои физиологические потребности, избегая при этом опасность [118].

Эволюционно в человеческом организме закрепилась способность использовать как незаменимость, так и токсичность переходных металлов для защиты от бактерий [275]. По данным J. A. Capdevila (2017), металлостаз — это аспект взаимодействия человека и патогена у позвоночных, который определяется

как борьба за биологически незаменимые металлы. Хозяин использует ряд стратегий, чтобы лишить микроорганизмы жизненно важных микроэлементов [135]. Как показал Kuipers (2013), цинк является кофактором 5 % всех белков и участвует в росте и метаболизме пневмококков [203]. С другой стороны, повышенные уровни Zn вызывают снижение вирулентности за счет ослабления биосинтеза капсул гиалуроновой кислоты и ингибирования важных ферментов катаболизма глюкозы, таких как фосфофруктокиназа. Кроме того, Zn в высоких концентрациях ингибирует образование биопленок у *Streptococcus spp.* и, следовательно, патогенность [194]. Стрептококки обладают множеством механизмов поддержания гомеостаза Zn в различных средах, включая системы импорта и экспорта, Zn-связывающие белки и Zn-зависимые регуляторные факторы. Однако все еще существуют диапазоны толерантности к цинковому голоданию и интоксикации в зависимости от видовой и штаммовой изменчивости, что показано в недавних публикациях [280]. Марганец участвует в защите бактерий от активных форм кислорода, являясь элементом ферментативных систем, включающих супероксиддисмутазу (СОД), рибонуклеотидредуктазу и Mn-зависимые фосфатазы [234]. Специфический Mn-зависимый фермент, называемый фосфоглюкомутазой (Pgm), участвует в производстве капсульных полисахаридов и находится под влиянием не только концентрации Mn, но и Zn. Сдвиг соотношения Mn к Zn в сторону преобладания Zn приводило к снижению активности Pgm и более тонкой капсуле [137; 217].

В организме носителя активируются механизмы, направленные на исключение у микроорганизмов жизненно необходимых металлов, например, нейтрофилы выделяют специфические хелаторы Fe, такие как липокалин-2, который связывает бактериальные сидерофоры, и лактоферрин, напрямую связывающий Fe^{3+} [201]. Медь токсична для микроорганизмов, поэтому для защиты они выработали систему, представленную белками оттока [151; 201].

1.4 Профилактика пневмококковой инфекции

В настоящее время в Европе внебольничная пневмония стоит более 10 миллиардов евро в год. Конъюгированная вакцинация против пневмококка может привести к предотвращению 200 000 случаев внебольничной пневмонии ежегодно только в Европе [276].

Глобальной проблемой пневмококковой инфекции является антибиотикорезистентность [56; 93]. Особенностью *S. pneumoniae* является природная и приобретенная устойчивость, которая связана с его генетической пластичностью, позволяющей обмениваться ДНК с близкородственными микроорганизмами [251]. Повсеместное распространение штаммов, устойчивых к антибиотикам, заставляет постоянно разрабатывать новые схемы лечения и приводит к удлинению сроков выздоровления пациентов [12].

Бессимптомное носительство также способствует распространению антибиотикоустойчивых штаммов [65]. Согласно опубликованным данным многоцентрового исследования SPECTRUM, проведенного с участием 29 центров в 20 городах Российской Федерации, в популяции взрослого населения циркулируют штаммы, 25 % из которых резистентны к тетрациклину, 23 % — к эритромицину и азитромицину, 16 % штаммов, выделенных от здоровых носителей, чувствительны к увеличенной экспозиции к пенициллину [102], причем микроорганизмы, выделенные от больных пневмонией, в 30 % случаев были резистентны к азитромицину и тетрациклину, в 20 % — к эритромицину, в 26 % обладали чувствительностью к пенициллинам при повышенной экспозиции [102].

Документы, закрепляющие необходимый объем противоэпидемических мер, включают эпидемиологический надзор, диагностику, лечение, профилактику пневмококковой инфекции в Российской Федерации, а также мониторинг за заболеваемостью, микробиологический мониторинг, изучение эффективности иммунопрофилактики, мониторинг контингентов с наибольшей заболеваемостью, выявление регионов, населенных пунктов с максимальной заболеваемостью [101].

Существенные финансовые затраты на лечение пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) диктуют необходимость рациональной профилактики заболеваний дыхательной системы инфекционной природы с использованием медико-экономического подхода в системе эпидемиологического надзора [54].

Отдельно рассматриваются вопросы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией с особым акцентом на возможность специфической иммунопрофилактики с применением конъюгированных и полисахаридных вакцин [103].

Несмотря на достижения в технологиях вакцинации, охват вакцинацией остается низким, что подвергает население риску значительной заболеваемости и смертности. Коллективного иммунитета, наблюдаемого при вакцинации детей, недостаточно для защиты всех уязвимых групп, и необходимо увеличить охват вакцинацией от пневмококка взрослого населения [209]. В отдельных документах особое внимание уделено лабораторной диагностике и идентификации возбудителей внебольничной пневмонии. Представлены преимущества и недостатки как традиционных методов (микробиологический, микроскопический, латекс-агглютинация), так и современных высокочувствительных тестов (полимеразная цепная реакция, MALDI-масс-спектрометрия), также иммунохроматографического метода, применяемого «у постели больного». Подробно описаны виды биологического материала для выявления возбудителя (мокрота, кровь, моча, мазки из носоглотки, ликвор) [57].

Высокая распространенность инфекционных заболеваний дыхательных путей среди рабочих, подвергающихся воздействию аэрогенных факторов на производстве, требует разработки мер профилактики. Наиболее эффективным методом является специфическая вакцинопрофилактика. Кокрановский мета-анализ результатов клинических исследований доказал эффективность применения противопневмококковой вакцины для профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции у взрослых [273].

Вакцинопрофилактика призвана решать не только задачи по снижению заболеваемости инфекционными болезнями, но и стать одним из факторов,

продляющих активное долголетие. ВОЗ отмечает, что иммунизация должна стать одной из ведущих стратегий здравоохранения [73].

Противопневмококковая вакцинация впервые применена во время вспышки у шахтеров золотодобытчиков в Южной Африке (1911), заболеваемость лобарными пневмониями, у которых в первый месяц прибытия на место работы была экстраординарной (> 20 случаев на 1 тыс. человек в месяц), а летальность составляла 20–40 % [110].

Первые цельноклеточные пневмококковые вакцины были аналогом брюшнотифозных вакцин, а ранние пневмококковые антисыворотки имитировали первые дифтерийные антитоксины. Позднее Франц Нойфельд разработал системы для пневмококкового типирования, результатом чего стало возможно создание серотип-специфичных цельноклеточных вакцин. Первый опыт вакцинации профессиональной когорты был осуществлен более 100 лет назад. Британский врач А. Райт применил инокуляцию разными дозами убитого пневмококка шахтеров золотодобывающих шахт, что привело к значимому снижению заболеваемости и смертности от пневмококковой инфекции [209].

В связи с широким распространением пневмококковой инфекции во всем мире специфическая вакцинопрофилактика включена в национальные календари прививок. В Великобритании в 2012 году иммунизация сварщиков против пневмококковой инфекции введена в национальный прививочный календарь. Руководство Merck Manual Textbook (пересмотр 2012, 2014 годы) рекомендует вакцинацию против пневмококковой инфекции как мероприятие по профилактике пневмокониоза, связанного с добычей угля, асбестоза и силикоза, с одновременным прекращением курения и исключением контакта. К 2019 г. из 31 Европейской страны вакцинация против пневмококка взрослых не была введена в национальный календарь только в 3 странах — Латвии, Кипре и Румынии [15; 24; 194; 222].

Специфическими особенностями иммунопрофилактики является то, что медицинское вмешательство проводится, как правило, по отношению к здоровому человеку и помимо защиты конкретного индивидуума служит стратегическим

целям общества по предупреждению, элиминации или ликвидации той или иной инфекции [70].

Вакцинопрофилактика в Российской Федерации является частью государственной политики, в стране имеется и постоянно совершенствуется нормативно-правовая база, которая регламентирует все этапы процесса иммунопрофилактики: производство, испытание, разрешение применения иммунобиологических препаратов, а также их хранение, транспортировку, использование и уничтожение. Вопросы иммунопрофилактики в РФ регламентированы законами от 1998, 1999 и 2011 гг. [1; 2; 3].

Федеральный закон № 52-ФЗ (ст. 35) [2] определяет общие основания проведения вакцинопрофилактики: «Профилактические прививки проводятся гражданам в соответствии с законодательством Российской Федерации для предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний». Законодательно обеспечена доступность профилактических прививок. Во-первых, единая система лицензирования лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) позволяет проводить иммунопрофилактику в медицинских организациях (МО) любой формы собственности, при этом в государственных и муниципальных МО прививки, включенные в Национальный календарь, по эпидемическим показаниям проводятся бесплатно. Бесплатное проведение прививок в рамках Национального календаря и по эпидемическим показаниям не исключает возможности привлечения внебюджетных средств для вакцинации с применением вакцин известных зарубежных производителей, в т. ч. препаратов, не имеющих российских аналогов. Это способствует повышению качества медицинской помощи, а также получению ценных научных данных об эффективности применения вакцин в условиях конкретной страны.

Следующий важнейший критерий качества иммунопрофилактики — своевременность, которая обеспечивается разработкой новых или актуализацией имеющихся иммунопрепаратов; соблюдением сроков поставки вакцинных препаратов медицинским организациям; соблюдением графика и схем вакцинации.

Основным документом, определяющим регламент и графики проведения вакцинации населения, является приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. [4], предусматривающий вакцинацию против пневмококка взрослых граждан, относящихся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания).

В то же время в Руководстве для врачей «Вакцинопрофилактика работающего населения» (2019 г.) и Федеральных клинических рекомендациях [27] разработаны схемы вакцинации против пневмококка для стажированных рабочих из группы риска развития пылевых заболеваний легких и больных с профессиональными заболеваниями легких.

Схемы вакцинации могут изменяться в зависимости от применения конкретных вакцинных препаратов или получения новых научных данных о применении уже известных вакцин, в связи с этим основанием для использования той или иной схемы вакцинации конкретным препаратом или выбора дозы является утвержденная инструкция по его медицинскому применению.

Важным элементом проводимой профилактики, по мнению экспертов, является определение категории, к которой относят иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц из групп риска [49]. Рабочие, подвергающиеся воздействию промышленных аэрозолей, а также имеющие заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, представляют вторую категорию [108; 164].

Применяющаяся в настоящее время 23-валентная противопневмококковая вакцина (ППВ 23), зарегистрирована в 1983 г. В ней содержится 25 мг антигенов очищенных капсульных полисахаридов каждого из 23 серотипов, которые представляют > 90 % всех вызывающих инвазивные ПИ (иПИ) [109]. По оценкам Кокрановского обзора, при вакцинации ППВ 23 отмечается 74 % эффективность.

В Российской Федерации вакцинация 13-валентной конъюгированной вакциной стала доступна с 2014 года.

В результате вакцинации было достигнуто не только снижение заболеваемости, но и улучшение функциональных показателей дыхательных путей [39].

Неоднозначность эффекта от применения противопневмококковой вакцины, описанного в литературе и обусловленного отсутствием возможности охватить все серотипы, разной степенью результативности, зависящей от вида заболевания (инвазивные или неинвазивные), недостаточной доказательностью сочетанного эффекта от применения полисахаридной и конъюгированной вакцин, требует разработки адаптивной политики вакцинации [109; 164].

Иммунокомпетентными являются пациенты, функциональное состояние иммунной системы которых обеспечивает эффективную защиту организма от инфекционных агентов, опухолевых клеток, химических веществ, обладающих антигенными свойствами [108].

К группе иммунокомпетентных относятся следующие пациенты:

- направляемые и находящиеся в специальных условиях пребывания — организованные коллективы (военнослужащие и призывники, лица, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, социальных учреждениях — домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. д.);
- страдающие алкоголизмом;
- курильщики;
- работники вредных для дыхательной системы производств (с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т. п.), сварщики;
- медицинские работники;
- в возрасте 65 лет и старше;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии.

Иммунокомпрометированными являются пациенты с риском развития тяжелых инфекций вследствие дефектов иммунной системы [108, 236]. Предрасположены к инфекционным заболеваниям и осложнениям от них следующие категории людей:

- с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т. ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами);
- получающие иммуносупрессивную терапию, включающую иммунобиологические препараты, системные глюкокортикостероиды (≥ 20 мг преднизолон в день), противоопухолевые препараты;
- страдающие нефротическим синдромом / хронической почечной недостаточностью, при которой требуется диализ;
- с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации);
- с подтеканием спинномозговой жидкости;
- страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию;
- с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспленией;
- страдающие гемоглобинопатиями (в т. ч. серповидноклеточной анемией);
- состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

Несмотря на законодательно закрепленное право граждан РФ на получение средств иммунопрофилактики, вакцинация против пневмококковой инфекции, ограниченная рекомендациями «по эпидемиологическим показаниям», охватывает ограниченные контингенты. Так, по данным медицинской литературы, за 2015–2018 гг. охват взрослого населения составил не более 1,5 %, при этом максимальные значения (1,8 %) зарегистрированы в Уральском и Приволжском округах. Категории отдельных профессиональных групп, которые вакцинированы за 4 года, составили 90 тыс. человек, из них больше половины представлены работниками медицинских и образовательных учреждений, около 30 % — работниками сферы торговли, нефтегазовой отрасли; работники, контактирующие с промышленными аэрозолями, составили не более 11 % [15].

В литературе обсуждаются вопросы вакцинации взрослого населения с хроническими заболеваниями легких. *S. pneumoniae* является основным этиологическим фактором обострения хронической обструктивной болезни легких. Разные авторы показали эффективность применения

противопневмококковых вакцин у больных ХОБЛ. Было зафиксировано снижение случаев обострения в течение 1 года после вакцинации. Микробиологическое исследование мокроты, полученной от больных с обструктивной болезнью, вакцинированных против пневмококка, показало достоверное снижение количества проб с пневмококком [24; 39; 222].

А. Д. Протасов с соавторами показали положительное влияние противопневмококковых вакцин на течение бронхиальной астмы: достоверное снижение эпизодов обострения в течение 1 года после применения поливалентных полисахаридных вакцин и конъюгированных вакцин, а через 4 года только после применения конъюгированных вакцин [24; 72].

Игнатова Г.Л. с соавт. опубликовала результаты динамического наблюдения за 394 больными, у которых после вакцинации 13-валентной противопневмококковой конъюгированной вакциной установлено статистически значимое улучшение функциональных показателей дыхания через 1 год с сохранением эффекта через 4 года наблюдения [22].

Вакцинация больных пневмокониозами 23-валентной противопневмококковой вакциной привела к достоверному снижению числа обострений уже к концу 1–2 года после ее проведения, в основном за счет изменения числа эпизодов обострения хронической обструктивной болезни легких [23]. Экономическая эффективность применения 23-валентной полисахаридной вакцины у больных хронической обструктивной болезнью легких была рассчитана в 2015 году на примере Челябинской области. Для расчета был взят 1,5-годовой период. Показано, что вакцинация позволяет сэкономить 184 млн руб. [24].

Проведенные ранее метаанализы показали эффективность противопневмококковой 23-валентной полисахаридной вакцины в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний [25; 26].

В литературе отражены некоторые аспекты эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции, в частности положительное влияние на здоровье и экономическую эффективность в части снижения затрат на здравоохранение. Однако некоторые важные эффекты вакцинации взрослых в

большинстве источников игнорируются. Так, например, снижение антибиотикорезистентности за счет снижения заболеваемости и потребности в антибиотиках, а также уменьшение циркуляции в популяции особо устойчивых штаммов микроорганизмов [27].

Некоторые эпидемиологические исследования показали, что часть серотипов, опасных для пожилых, но безопасных для молодежи, создает популяционный иммунитет при достаточном охвате вакцинацией детей и лиц молодого возраста, но данный эффект будет зависеть от охвата вакцинацией детей и молодежи [249; 261].

Совершенствование действующего национального календаря должно осуществляться как через оптимизацию существующих схем иммунизации, так и через расширение контингентов, подлежащих профилактическим прививкам. Это предполагает создание рекомендаций и целевых календарей для взрослых, в том числе для профессиональных групп. Поскольку финансирование мероприятий и расширение перечня используемых вакцин за счет бюджетов субъектов и иных источников крайне ограничено, назрела необходимость разработки календаря прививок (Корпоративного календаря) для взрослого работающего населения за счет средств работодателей с учетом профессиональных групп. Предложение работодателям внедрять оздоровительные программы вписывается в контекст поставленной Президентом РФ задачи снижения смертности граждан трудоспособного возраста в рамках указа «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Работодатели обязаны принимать участие в иммунопрофилактике инфекционных заболеваний, которая невозможна в полной мере без проведения вакцинации сотрудников. Внедрение оздоровительных программ для сотрудников необходимо рассматривать не как прямые затраты, а как инвестиции в здоровье и долголетие работников.

Резюме

Таким образом, на сегодняшний день механизмы, запускаемые воздействием промышленных аэрозолей и повышающие адгезивные свойства пневмококка, а также риск развития пневмококковой пневмонии изучены недостаточно.

Известно, что при различных формах профессиональных бронхолегочных заболеваний развиваются признаки вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося отчетливыми отрицательными изменениями как общего, так и локального иммунитета. Однако мы не встретили в доступной литературе исследований, посвященных изучению состояния топического иммунитета и гуморальных факторов иммунной системы у стажированных рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей различного состава.

Представляется важным и необходимым изучение иммунного ответа у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, а также изучение роли микробиоты слизистой зева у практически здоровых рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей в развитии иммунопатологических сдвигов для определения раннего негативного воздействия промышленных аэрозолей с целью научного обоснования концепции профилактики пневмококковой инфекции у работников промышленных предприятий, контактирующих с аэрозолями различного состава, что является целью нашего исследования.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено ретроспективно-проспективное открытое контролируемое когортное исследование с использованием эпидемиологического, молекулярно-генетического, аналитического, клинико-иммунологического и статистического методов исследования (Рисунок 1).

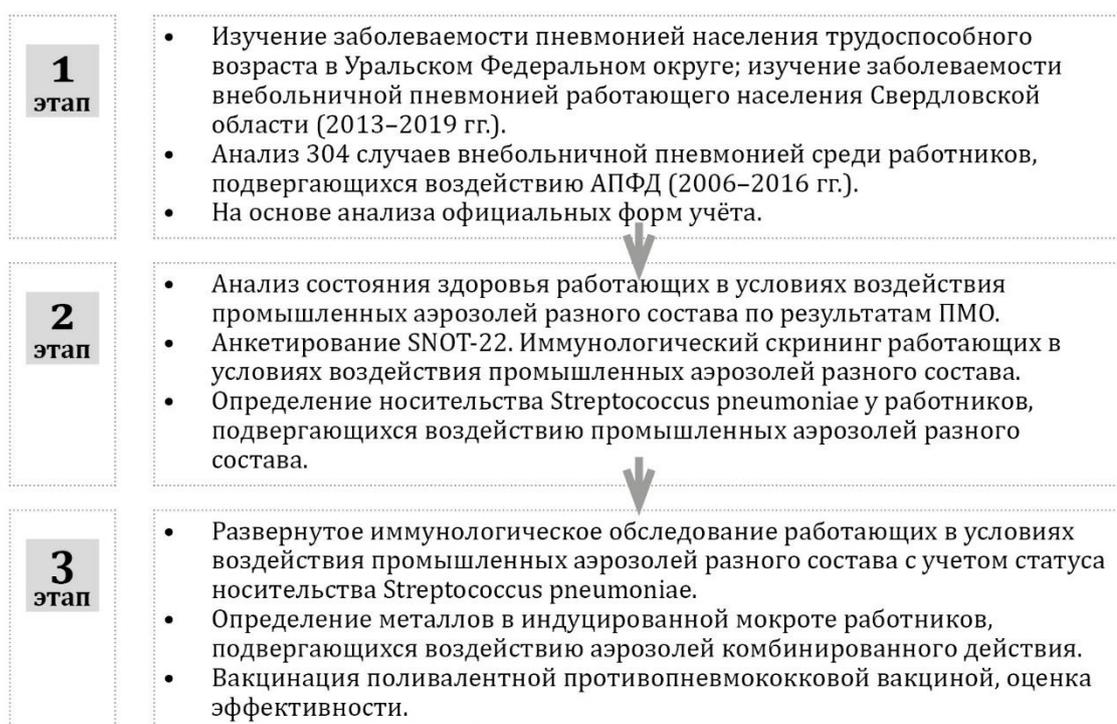


Рисунок 1 — Дизайн исследования

2.2 Описание этапов

На 1 этапе проведен анализ заболеваемости пневмонией лиц трудоспособного возраста (J12–J16, J18 по МКБ10) Уральского федерального округа и субъектов, входящих в его состав, за 2013–2019 гг. Ограничение выбранного периода связано с пандемией COVID-19 в 2020 и 2021 гг., поскольку

случаи вирусных пневмоний при регистрации не выделялись, следовательно, значения показателя не могут быть сравнимы в ретроспективе. В качестве источника использованы данные официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) [98], Свердловской и Курганской областей, форма № 12 Федерального статистического наблюдения Минздрава России [35; 67]. Кроме того, проанализирована заболеваемость ВП 304 рабочих, подвергающихся воздействию АПФД за 2006–2016 гг.

На 2 этапе по результатам периодических медицинских осмотров проведен анализ состояния здоровья 3123 работников 400 профессий, занятых в 5 отраслях экономической деятельности: добыча полезных ископаемых, обрабатывающее производство, строительство, транспортировка и хранение.

В зависимости от вида воздействующего аэрозоля работники разделены на 3 группы:

- 1) подвергающиеся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (минеральную);
- 2) подвергающиеся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (железосодержащую);
- 3) подвергающиеся воздействию аэрозолей, содержащих пыль смешанного состава.

Исследование распространенности носительства *Streptococcus pneumoniae* проводили методом ПЦР реал-тайм. Сформулированы критерии иммунокомпromетированности для формирования группы, подлежащей обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции.

На 3 этапе проведено исследование и сравнительный анализ клинико-иммунологических показателей у работников изучаемых предприятий в зависимости от типа промышленного аэрозоля и статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*. Проведена вакцинация поливалентной противопневмококковой вакциной с оценкой эффективности. Объем исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Объекты, объемы исследования

Направление исследования	Объект исследования	Объём 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, острым 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 (2021-2023г.г.) 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) иммуноферментный анализ, микроскопия
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
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
Микроэлементный состав мокроты	Индуцированная 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-х летняя динамика заболеваемости пневмонией, динамика состояния органов дыхания в течение года

2.3 Характеристика обследованных работников

В качестве объектов исследования были выбраны работники 400 профессий, занятых в 5 отраслях экономической деятельности: добыча полезных ископаемых, обрабатывающее производство, строительство, транспортировка и хранение.

На втором этапе обследовано 1746 работников, подвергающихся 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;

– 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;

– 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;

– контрольная группа (54 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.

Среди обследованных работников в силу особенностей допуска в профессию 81 % составили лица мужского пола. Характеристика обследованных работников представлена в таблице 2.

Согласно данным специальной оценки условий труда (СОУТ) уровни аэрозоля у всех работников 1 и 2 групп соответствовали вредным условиям труда (КУТ 3,1-3,3) (Рисунок 2).

Таблица 2 — Общая характеристика обследованных работников
в зависимости от типа воздействующего аэрозоля, 2 этап

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

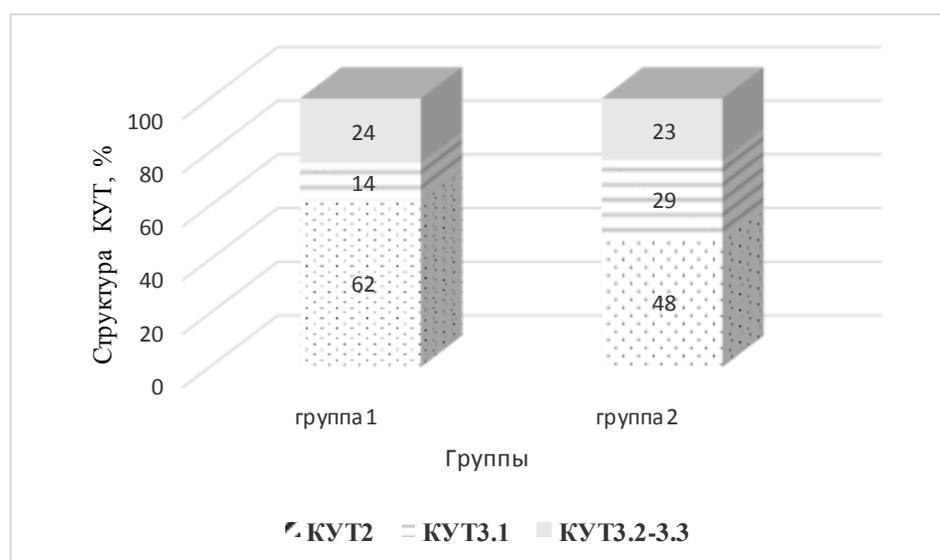


Рисунок 2 — Распределение по классам условий труда (КУТ) в 1 и 2 группах

В 3 группе по уровню воздействия кремния диоксида кристаллического при содержании от 10 до 20 % и/или >70 % у 92 % КУТ соответствовал допустимому уровню (2,0) и лишь у 8 % — 3,1. По уровню металлов в аэрозоле КУТ 2,0 был установлен у 78 % и 3,1-3,2 — у 22 %.

Критерии включения в исследование:

– возраст 20–65 лет включительно;

- стаж работы в условиях воздействия АПФД;
- наличие добровольного информированного согласия работника;
- отсутствие противопоказаний для вакцинации против пневмококковой инфекции.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- повышение температуры тела свыше 37 °С;
- симптомы острого воспалительного процесса на слизистой оболочке полости рта.

Носительство *S. pneumoniae* на 2 этапе определяли при прохождении ПМО у 327 работников; средний возраст составил $46,3 \pm 0,8$ года, средний стаж — $19,8 \pm 0,9$ года. Из них 184 работника группы 1 (78 % обследованных — работники, занимающиеся добычей и переработкой хризотил-асбеста: машинист расфасовочно-упаковочных машин, регулировщик асбестообогащительного оборудования, машинист конвейера, машинист штабелеформировочной машины, электрослесарь по ремонту оборудования, водитель автомобиля «Белаз» на поверхности, приемосдатчик груза и багажа). По данным СОУТ уровень воздействия фактора соответствовал КУТ 3.1, превышая ПДК в 1,1–2 раза ($0,94–1,96 \text{ мг/м}^3$, ПДК $0,5 \text{ мг/м}^3$). В профессиях машинист тепловоза, машинист тягового аппарата, водитель автомобиля на транспортировке горной массы, монтер пути, стропальщик, водитель дрезины КУТ соответствовал 2,0 ($1,2–1,7 \text{ мг/м}^3$, ПДК $2,0 \text{ мг/м}^3$). Работники коксохимического производства предприятия черной металлургии составили 22 % (машинист коксовых машин, машинист установки сухого тушения кокса, газовщик коксовых печей, слесарь-ремонтник, машинист электровоза тушильного вагона, аппаратчик получения высокотемпературного пека), контактирующие с аэрозолем, содержащим углерода пыли: коксы каменноугольные, пековые, нефтяные, сланцевые). Согласно СОУТ, уровень воздействия фактора соответствовал КУТ 3.1–3.2, превышая ПДК в 2–3 раза ($12,5–18,2 \text{ мг/м}^3$ при ПДК 6 мг/м^3).

В группу 2 вошли 43 работника конвертерного цеха предприятия черной металлургии, контактирующие с аэрозолем, содержащим дижелезо триоксид (разливщик стали, подручный сталевара конвертера, подручный сталевара установки внепечной обработки стали). По результатам СОУТ условия труда определены как вредные, КУТ соответствовал 3.1 (9,35–10,1 мг/м³ при ПДК 6 мг/м³).

В группе 3 обследовано 48 работников медеплавильного производства (плавильщики анодного отделения), контактирующие с аэрозолем, содержащим никель (0,0075 мг/м³, ПДК 0,05 мг/м³, КУТ 2.0), свинец и его неорганические соединения (0,035 мг/м³, ПДК 0,05 мг/м³, КУТ 2.0), кадмий и его неорганические соединения (0,005 мг/м³, ПДК 0,01 мг/м³, КУТ 2.0), медь (0,25 мг/м³, ПДК 0,5 мг/м³, КУТ 2.0), цинк оксид (0,01 мг/м³, ПДК 0,5 мг/м³, КУТ 2.0), мышьяк и неорганические соединения (0,021 мг/м³, ПДК 0,1 мг/м³, КУТ 3.1), кремний диоксид кристаллический 2–10 % (0,1 мг/м³, ПДК 4 мг/м³, КУТ 2.0) и кремний диоксид кристаллический > 70 % (0,5 мг/м³, ПДК 1 мг/м³, КУТ 2.0).

Распределение по КУТ представлено на рисунке 3.

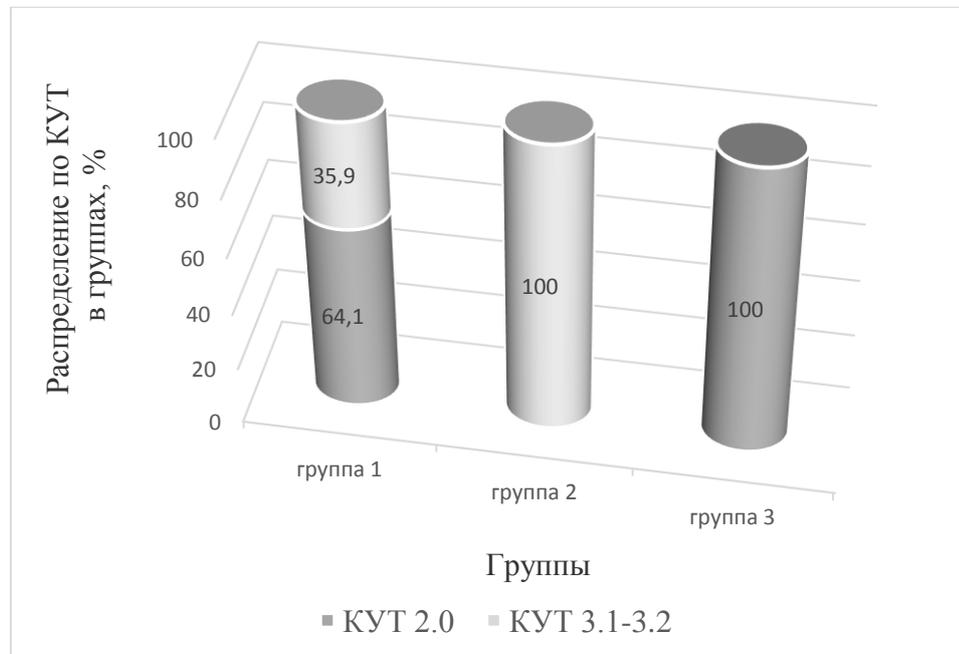


Рисунок 3 — Частота распределения КУТ по АПФД в группах

Группы были сопоставимы по возрасту и стажу (Таблица 3).

Таблица 3 — Общая характеристика обследованных работников на носительство *S. pneumoniae*, (M ± m)

Группа	Возраст, г.	Стаж, л
1 (n=185)	46,6 ± 0,7	19,9 ± 0,6
2 (n=43)	45,5 ± 0,9	18,4 ± 0,9
3 (n=48)	46,9 ± 0,9	20,4 ± 1,2
Контроль (n = 52)	45,5 ± 2,3	18,7 ± 0,9

Развернутое иммунологическое обследование на 3 этапе проведено у 303 работников (92 % мужчины); средний возраст — 46,1 ± 0,8 года, средний стаж — 19,4 ± 0,9 года. Распределение по возрасту и стажу представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Общая характеристика работников, обследованных на 3 этапе (M ± m)

Группа	Возраст, г.	Стаж, г.
1 (n = 212)	45,9 ± 0,9	19,8 ± 0,9
2 (n = 43)	45,5 ± 0,9	18,4 ± 0,9
3 (n = 48)	46,9 ± 0,9	20,4 ± 1,2
Контроль (n = 52)	45,5 ± 2,3	18,7 ± 0,9

Иммунологическое обследование на 3 этапе проводили в клинике ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. В группы вошли работники, ранее обследованные на носительство пневмококка на 2 этапе. Распределение работников по уровню воздействия АПФД и КУТ описано на странице 52-53 настоящей главы. Дополнительно обследовано 27 работников предприятия по выпуску динасовых огнеупоров, контактирующих с диоксидом кремния кристаллическим, при содержании более 70 % (прессовщик, слесарь-ремонтник, лаборант химического анализа, бункеровщик, машинист питателя, дробильщик, крановщик, машинист экскаватора). В соответствии с СОУТ уровень воздействия фактора у 44,5 %

обследованных превышал ПДК от 2 до 6,5 раза, КУТ составил 3.1–3.3, у 55,5 % уровень воздействия не превышал ПДК, КУТ — 2.0.

Работники, у которых обнаруживалась ДНК *S. pneumoniae* были классифицированы как носители, работники без выделения — как здоровые работники.

2.4 Анализ условий труда

Степень соответствия уровней факторов профессионального риска гигиеническим нормативам оценена в соответствии с критериями документа ГОСТ 12.1.005-88 от 01.01.1989 «Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» с изменениями от 01.12.2000; ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия. Общие принципы гигиенического контроля и оценки воздействия» от 01.12.2012.

2.5 Методы исследования

2.5.1 Эпидемиологический метод

В рамках эпидемиологического метода использовали описательно-оценочный (дескриптивный) прием. На количественной основе применяли данные официальной регистрации в «Информационной системе эпидемиологического надзора» в части анализа расширенных 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» за 2006–2019 гг., а также форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Свердловской области».

Проанализировано 304 случая внебольничной пневмонии среди рабочих предприятия, занимающегося добычей и переработкой хризотил-асбеста. Проведен сравнительный анализ заболеваемости внебольничной пневмонией среди рабочих предприятия и жителей муниципального образования. Оценка многолетней динамики заболеваемости внебольничными пневмониями проводилась с использованием интенсивных показателей (расчет проводился на 100 тыс. возрастной группы) и среднемноголетних показателей.

Сплошным методом исследованы статистические сборники с информацией о заболеваемости населения трудоспособного возраста [67, 35]. Произведен расчет абсолютных и относительных (на 100 000 человек населения соответствующего возраста) показателей заболеваемости пневмониями в целом по УрФО и его субъектам. В целом по РФ и по всем субъектам РФ для периода 2012–2019 гг. рассчитаны медианные значения (Me), проведена оценка различия показателей заболеваемости в субъектах УрФО и в целом по РФ (p).

2.5.2 Клинические методы исследования

Изучение состояния здоровья обследованных работников проводили по результатам ПМО. В состав врачебной бригады входили: терапевт, отоларинголог, хирург, стоматолог, невролог, офтальмолог. 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 вирусные инфекции (обусловленные вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом герпеса 6 типа, вирусом Эпштейн-Барр);
- повторные пневмонии;
- хронические заболевания ЛОР-органов;

- перенесенные хирургические вмешательства за последние 6 месяцев, травмы, длительную терапию антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами;
- хронические заболевания внутренних органов;
- эпизоды аллергических реакций (сезонность, аллерген).

При объективном обследовании обращали внимание на:

- органы и ткани иммунной системы (увеличение лимфатических узлов более 1 см);
- рыхлые миндалины, наличие «казеозного» содержимого в лакунах;
- изменение размеров селезенки;
- кожу — наличие высыпаний, новообразований;
- слизистые оболочки — изменение цвета, наличие высыпаний, налет;
- бронхолегочную систему — симптомы воспалительных или обструктивных процессов;
- состояние щитовидной железы;
- состояние органов брюшной полости.

Для оценки респираторных жалоб и качества жизни проведено анкетирование 236 работников с помощью опросника Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22), разработанного в 2009 г. Королевской Коллегией Хирургов Англии [262]. (Приложение 1). Пациентам предлагали оценить в баллах (от 0 до 5) выраженность отдельных респираторных симптомов и показателей качества жизни. Заполнение анкеты проводили в присутствии обученного медицинского работника, который пояснял смысл симптомов, внесенных в таблицу. Более высокий балл свидетельствовал о большей субъективной выраженности симптомов и снижении качества жизни пациента.

2.5.3 Методы лабораторных и функциональных исследований

2.5.3.1 Иммунологические исследования

Иммунологический скрининг включал определение секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне и бактерицидной активности нейтрофилов крови в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Измерение sIgA в слюне проводили методом иммуноферментного анализа с применением наборов АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Результаты регистрировали на планшетном спектрофотометре с встроенным программным обеспечением Epoch (BioTek Instruments). Слюну собирали утром, до приема пищи, путем сплевывания 4–5 мл в одноразовый стерильный контейнер для биоматериалов, предварительно прополоскав рот кипяченой дистиллированной водой. Отобранную пробу центрифугировали при 2000 об. 10 минут, затем отбирали надосадочную жидкость, и дальнейшее исследование проводили в соответствии с инструкцией производителя.

НСТ-тест в модификации Демина А. А. основан на восстановлении нитросинего тетразолия активными формами кислорода внутри нейтрофилов, в результате образуются нерастворимые гранулы диформаза, окрашенные в фиолетово-черный цвет. Кровь для определения НСТ-теста забиралась в одноразовые стерильные пробирки, содержащие литий-гепарин. Определяли количество нейтрофилов с фиолетово-черными гранулами, просматривали 100 клеток, результат выражали в % [30].

Иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG 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 со встроенным программным обеспечением Epoch (BioTek Instruments).

Лимфоциты идентифицировали 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 (Beckman Coulter).

Активность фагоцитоза нейтрофилов определяли методом, предложенным В. М. Берман и Е. М. Славской в модификации Е. А. Олейниковой, 1974 г. [68]. Проводили оценку активности фагоцитоза (АФ), для этого определяли количество нейтрофилов (%), фагоцитировавших стандартные частицы латекса, и индекс фагоцитоза, среднее число частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом.

2.5.3.2 Молекулярно-генетические методы исследования

Выделение ДНК *S. pneumoniae* производили в мазках со слизистой миндалин, нёбного язычка, нёбных дужек, задней стенки зева сухим зондом-тампоном, который погружали в транспортную среду и хранили при температуре -56°C не более 14 дней (в соответствии с рекомендациями производителя реагентов). Для выделения ДНК использовали набор РеалБест-экспресс (г. Новосибирск).

Определение ДНК *Streptococcus pneumoniae* проводили методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени (набор РеалБест ДНК *Streptococcus pneumoniae*, г. Новосибирск) на амплификаторе Rotor-Gene Q (Германия). Учет эффективности выделения ДНК из проб обеспечивался одновременным предварительным внесением внутреннего контрольного образца. Регистрация результатов проводилась в строгом соответствии с инструкцией к набору. Анализ результатов проводили, применяя показатель Ct (cycle threshold) — количество циклов создания дополнительных копий ДНК, начиная с которого результат теста считается положительным. Диагностически значимым считали $\text{Ct} \leq 30$. Ген *Mef* (наличие гена связывают с резистентностью к макролидам — эритромицину, азитромицину, кларитромицину и рокситромицину) и *ErmB* отвечает за фенотипическую устойчивость к кларитромицину, азитромицину, клиндамицину, эритромицину. Для исследования производили забор мазков со слизистой

оболочки зева с применением стерильного тупфера. Мазки хранились при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в транспортном растворе до момента выделения ДНК. Выделение проводили с помощью набора «НК-сорбент» (ООО Литех, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для сравнения бактериальной нагрузки применяли показатель C_t , который соответствует циклу репликации, в котором кривая амплификации пересекает пороговое значение. Это позволяет делать вывод об относительном количестве исследуемого гена в образце: чем ниже величина C_t , тем больше количество ДНК исследуемого гена в пробе.

2.5.3.3 Определение элементного состава и размеров частиц в индуцированной мокроте

Сбор индуцированной мокроты, последующее определение 17 металлов (железо, медь, цинк, марганец, стронций, никель, свинец, мышьяк, сурьма, кадмий, никель, селен, барий, олово, вольфрам, ванадий, хром) и гранулометрические характеристики частиц в индуцированной мокроте определяли в соответствии с разработанной методикой, изложенной в МУК «Измерение 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» (свидетельство об аттестации № 88-16207-037-RA.RU.310657-2022). Данные методические указания разработаны совместно специалистами отделов физико-химических методов исследований под руководством к.х.н. Т. Н. Штин и научно-производственного отдела лабораторно-диагностических технологий (заведующий — к.м.н. Т. В. Бушуева) ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. Разработка и внедрение методики проводились 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». Методика аттестована и зарегистрирована в Федеральном

информационном фонде по обеспечению единства средств измерений и утверждена Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой.

2.5.3.4 Функциональные методы исследования

Компьютерная томография органов грудной клетки проводилась на компьютерном томографе компании General Electric OPTIMA CT 660. Исследование выполнено по стандартной программе сканом 1,25 мм. Доза МС 2,9 мЗв. Для анализа признака применяли номинальную шкалу: 1 — есть изменение; 0 — нет изменений.

Рентгенологическое обследование легких проводилось с применением цифрового аппарата «ТелеКоРД-МТ Плюс» в двух проекциях — обзорной и боковой. Для анализа признака применяли номинальную шкалу: 1 — есть изменения; 0 — нет изменений.

2.6 Оценка эффективности иммунизации

23-валентной противопневмококковой вакциной

Вакцинация проведена у 597 работников (78,5 % мужчины). Характеристика вакцинированных работников представлена в таблице 5.

Возраст вакцинированных работников колебался от 22 до 65 лет (средний возраст — $42,21 \pm 0,75$ года.) со стажем работы от 2 до 44 лет (средний стаж — $13,98 \pm 0,68$ года), подавляющее большинство составляли лица старше 40 лет и более. 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.

Таблица 5 — Характеристика вакцинированных работников,
включенных в исследование

Характеристики	Всего
Количество	597
Мужчины, %	78,5
Средний возраст, г.	42,2 ± 0,8
Стаж работы, г.	13,9 ± 0,7
Часто болеющие, %	83,0
Реконвалесценты пневмонии, %	12,0
ХОБЛ, %	5,0

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, функции внешнего дыхания, частоты и длительности вирусных инфекций, обострений ХОБЛ, пневмонии в течение года до и через 6, 12 мес. после вакцинации.

Оценка иммунологической эффективности (иммуногенности) проводилась с определением наличия специфических антител (IgG), динамики показателей клеточного и гуморального иммунного ответа.

IgG 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, которую разводили 1:1 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, далее вносили анализируемые сыворотки, методику проводили в соответствии с инструкцией к набору. Полученные результаты выражали в усл. единицах.

2.7 Методы математической обработки материала

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных данных STATISTICA, версия 10.0. Для проверки 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.

При проведении анализа заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста рассчитывали среднемноголетние уровни (СМУ), темпы прироста и стандартную ошибку средней заболеваемости.

Для оценки силы и направления связи между показателями определяли коэффициент корреляции Спирмена.

Для выявления связи двух факторов (стаж и принадлежность к группе; принадлежность к группе и пневмококковое носительство) проводили двухфакторный анализ ANOVA.

Для устранения влияния возрастной и стажевой неоднородности в сравниваемых группах применяли метод стандартизации. Для этого вычисляли среднее значение для всех групп, средние значения для каждого участка или цеха. Рассчитывали зависимость показателя от возраста, затем в уравнение зависимости подставляли один и тот же возраст, равный значению среднего возраста для всех работников.

Для оценки связи типа аэрозоля с иммунологическими показателями и состоянием здоровья обследованных работников рассчитывали относительный риск (RR) и отношение шансов (ОШ) как частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе, шанс — отношение числа обследованных работников с измененным показателем к числу обследованных работников с показателями в пределах референсных значений; для оценки достоверности применяли 95 % доверительный интервал (CI).

Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего эффекта применяли критерий Фишера. Критерий оценивает достоверность различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий нас эффект. Суть углового преобразования Фишера состоит в переводе процентных долей в величины центрального угла, который измеряется в радианах [9]. Большой процентной доле будет соответствовать больший угол ϕ , а меньшей доле — меньший угол, но соотношения здесь не линейные:

$$\phi = 2 * \arcsin(\sqrt{P}), \quad (1)$$

где P — процентная доля, выраженная в долях единицы.

При увеличении расхождения между углами ϕ_1 и ϕ_2 и увеличении численности выборок значение критерия возрастает. Чем больше величина ϕ , тем более вероятно, что различия достоверны.

Для изучения влияния металлов в индуцированной мокроте на бактериальную нагрузку пневмококком и уровень нагрузки генами антибиотикорезистентности применяли линейный многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением. В качестве зависимой переменной были выбраны показатели генетической нагрузки, в качестве независимой — концентрация металлов в индуцированной мокроте. По результатам анализа были построены уравнения линейной регрессии.

Для определения оптимального порога иммунологических показателей у носителей *S. pneumoniae* и здоровых работников проводили ROC-анализ. Расчет чувствительности, специфичности и поиск точки отсечения проводили методом ROC-анализа с применением программного пакета MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium [9].

Глава 3.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Пневмококковая инфекция имеет высокую эпидемиологическую и социально-экономическую значимость как в России, так и в мире, являясь причиной целого ряда заболеваний как инвазивных (менингит, сепсис, пневмония с бактериемией), так и более легких, но шире распространенных (синусит и отит среднего уха и пр.) [104]. Наиболее частой клинической формой ПИ среди взрослого населения является внебольничная пневмония, неинвазивная и, реже, инвазивная (с бактериемией). Бремя ПИ в значительной степени определяется заболеваемостью и смертностью от ВП, остающихся одной из ведущих причин госпитализации как в индустриально развитых, так и в развивающихся странах [78]. Особую важность это приобретает в период сохранения рисков распространения новой коронавирусной инфекции, при которой внебольничная пневмония становится наиболее частым осложнением [107].

При относительно невысоком удельном весе пневмоний в структуре заболеваемости органов дыхания (порядка 1,5 %), почти половина смертей (45,9 %) в данном классе обусловлена именно этой патологией. Пневмонии несут значительное экономическое бремя для работодателя, обусловленное длительностью невыходов на работу, развитием инвалидности, поэтому для разработки и обоснования мер специфической профилактики необходимо понимание уровня заболеваемости пневмонией среди населения трудоспособного возраста [158]. По данным Брико Н. И. и соавт. (2021) [14], в 2020 году в России было зафиксировано 2 722 292 случая заболевания внебольничной пневмонией. При этом в 2019 году таких случаев было всего 760 074. Таким образом, рост составил 258 %, что делает внебольничную пневмонию лидером по росту заболеваемости в России.

3.1 Анализ заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста в Уральском федеральном округе

Уральский федеральный округ (УрФО) является крупным промышленным субъектом Российской Федерации. Отраслями рыночной специализации Уральского экономического района являются горнодобывающая промышленность, черная и цветная металлургия, машиностроение, химическая и нефтехимическая, лесная, деревообрабатывающая и целлюлозно-бумажная промышленность [10; 29; 84].

Средний многолетний уровень (СМУ) заболеваемости пневмонией у населения трудоспособного возраста УрФО достоверно превышал показатель по Российской Федерации ($379,5 \pm 14,9$ против $328,9 \pm 26,3$ в РФ при $p < 0,05$) и имел умеренную тенденцию к росту за период 2013–2019 гг. со средним темпом прироста ($T_{пр.} = 4,7\%$): от $344,5 \pm 18,4$ в 2013 г. до $454,5 \pm 14,6$ в 2019 г. (Рисунок 4).

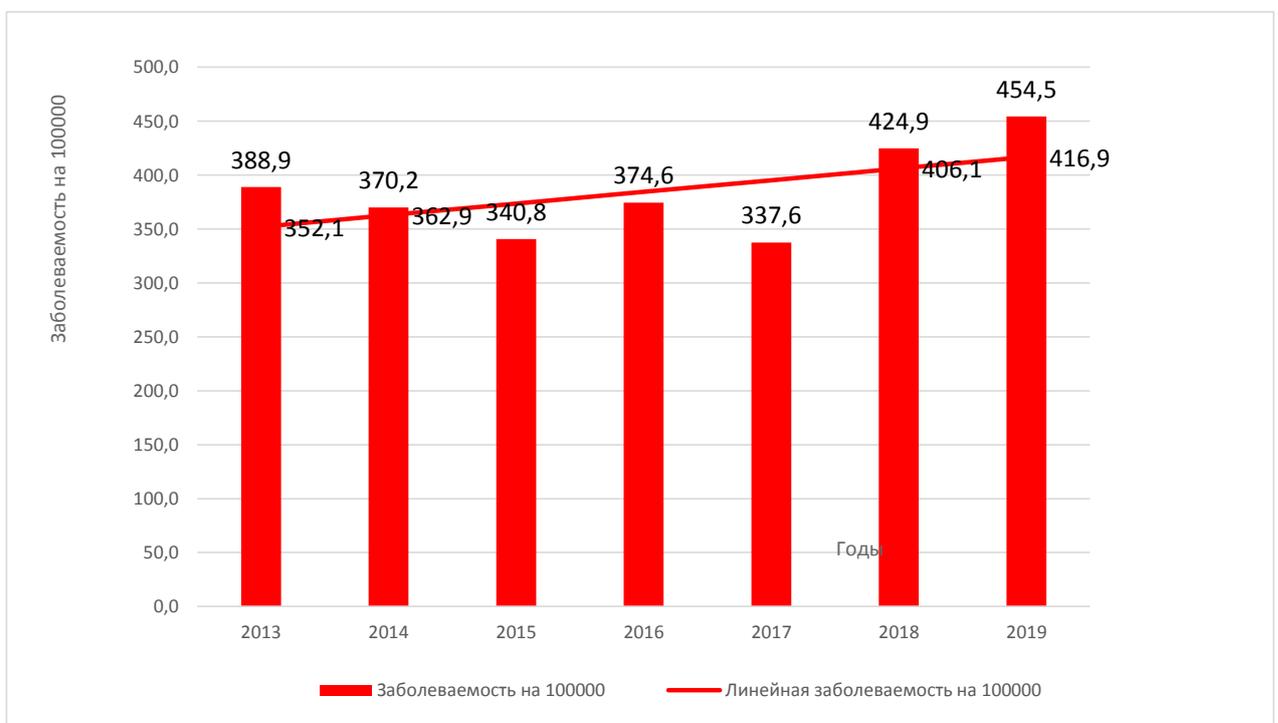


Рисунок 4 — Динамика заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста в УрФО за период 2013–2019 гг.

Среди субъектов УрФО минимальные значения среднесного уровня заболеваемости наблюдались в Тюменской области — 294,7 на 100000, где преимущественно предлагаются рабочие места на нефтегазовых предприятиях; максимальные значения — в Челябинской области — 442,8 на 100000 соответствующего контингента, где сосредоточены предприятия металлургической промышленности (преимущественно черная металлургия: производство чугуна, стали и ферросплавов).

Сравнительный анализ СМУ заболеваемости пневмониями у работающего населения УрФО выявил достоверное ее повышение как в целом по округу ($379,5 \pm 14,9$ против $328,9 \pm 26,3$ в РФ), так и в субъектах округа (Челябинской и Свердловской областях), на территориях которых сосредоточены предприятия горнодобывающей промышленности, черной и цветной металлургии, транспортного и химического машиностроения (Таблица 6).

Таблица 6 — Заболеваемость пневмонией у населения трудоспособного возраста Уральского федерального округа в сравнении с Российской Федерацией

Субъекты РФ/УрФО	Уровень заболеваемости (СМУ) на 100000 трудоспособного населения
Российская Федерация	$328,9 \pm 26,3$
УрФО	$379,5 \pm 14,9^*$
Челябинская область	$442,8 \pm 13,6^*$
Свердловская область	$385,4 \pm 23,3^*$
Ямало-Ненецкий авт. округ	$362,3 \pm 42,7$
Ханты-Мансийский авт.окр. Югра	$345,1 \pm 18,5$
Курганская область	$322,8 \pm 23,3$
Тюменская область	$294,7 \pm 19,8$

Примечание: * — Различия показателей достоверны при $p < 0,05$.

Согласно литературным данным, городские жители болеют пневмонией чаще, чем проживающие в сельской местности [75]. Среди субъектов УрФО доля сельского населения колеблется от 7,4 % в Ханты-Мансийском автономном округе

до 38 % в Курганской области [55]. При этом средний многолетний уровень заболеваемости в этих субъектах не имеет существенных различий — $345,1 \pm 18,5$ и $322,8 \pm 23,3$ на 100000 населения трудоспособного возраста соответственно ($p > 0,05$). Тогда как в остальных четырех субъектах (Тюменская, Челябинская, Свердловская области, Ямало-Ненецкий автономный округ) с долей сельского населения от 14 до 19 % заболеваемость пневмонией превышает Курганскую область (где доля сельского населения составляет 38 %) в 1,1–1,4 раза ($p \leq 0,05$). Линия тренда показывает лишь незначительную тенденцию к росту заболеваемости пневмонией среди населения трудоспособного возраста при уменьшении доли сельского населения ($p \geq 0,05$) (Рисунок 5).

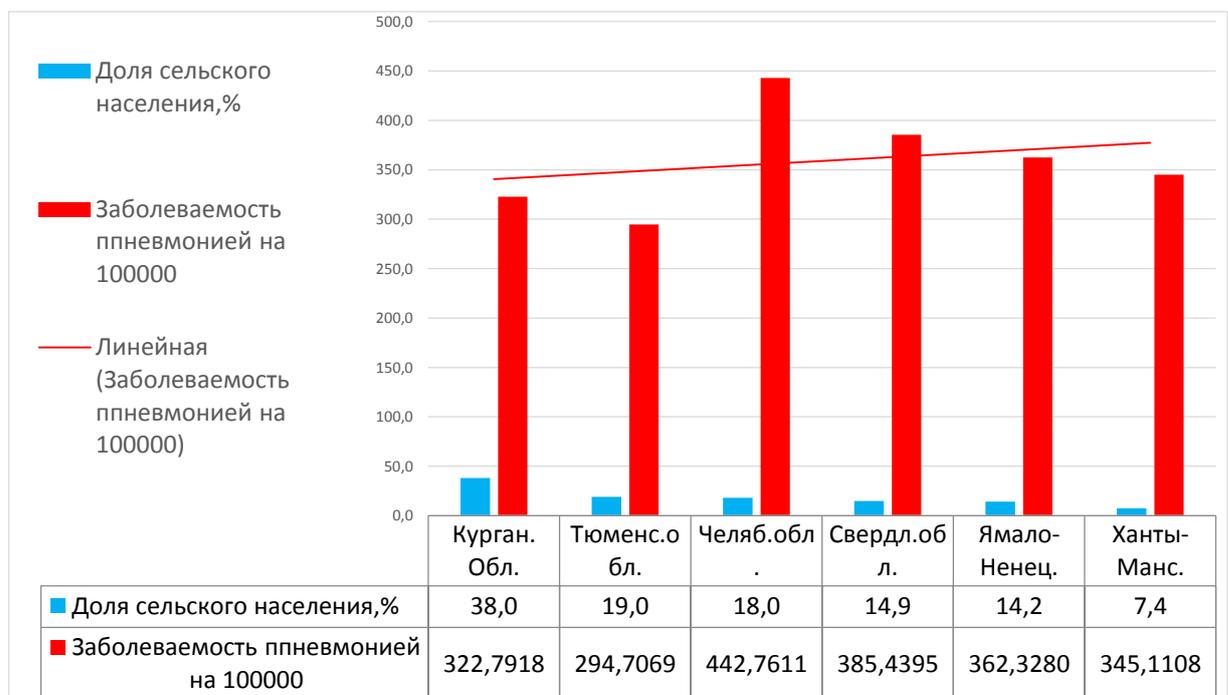


Рисунок 5 — Зависимость уровня заболеваемости пневмонией населения трудоспособного возраста УрФО от доли сельского населения

Вероятно, более высокая заболеваемость связана не с административным делением на городские и муниципальные округа, а с крупными промышленными предприятиями определенных отраслей, где значительная часть работающих жителей подвергается воздействию вредных производственных факторов, в том числе аэрозолей. Так, по данным Росстата, субъекты УрФО различаются по среднегодовой

численности занятых в экономике по видам экономической деятельности. Максимальная численность занятых в сельском хозяйстве (31,8 тыс. чел. / 9,4 % от всех занятых в разных видах экономической деятельности человек) и минимальная численность занятых добычей полезных ископаемых (1,0 тыс.чел. / 0,3 %) зарегистрирована в Курганской области, а минимальная численность занятых в сельском хозяйстве (14,2 тыс. чел. / 1,4 %) и максимальная в сфере добычи полезных ископаемых — в Ханты-Мансийском автономном округе (218,6 тыс.чел. / 21,3 %) [86]. При этом уровень заболеваемости пневмониями в Ханты-Мансийском автономном округе в 1,2 раза превышает таковой в Курганской области. Максимальная численность занятых в обрабатывающей промышленности зафиксирована в Челябинской области (390,5 тыс. чел. / 22,5 %), а минимальная — в Ямало-Ненецком автономном округе (12,9 тыс. чел. / 3,1 %) [29; 89], что отражается на уровне заболеваемости пневмонией среди работающего населения в Челябинской области, превышающего в 1,2 раза уровень Ямало-Ненецкого автономного округа [55].

3.2 Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией в промышленных городах Свердловской области

Ретроспективный анализ заболеваемости внебольничной пневмонией среди работающего населения Свердловской области за 2006–2016 гг. показал, что в 14 (21 %) из 68 городских округов СМУ заболеваемости превышал среднеобластной показатель от 1,6 до 2,6 раз (Таблица 7).

Уровень заболеваемости ВП достоверно выше в городских округах (ГО) с развитой добывающей, перерабатывающей отраслями промышленности. Так, в Богдановиче, где зарегистрирован максимальный уровень среднемноголетней заболеваемости, функционирует предприятие по производству огнеупорных материалов. В Первоуральском ГО находятся предприятия черной металлургии и машиностроения, металлообработки, химической промышленности, на которых производятся электросварные и стальные трубы, металлоконструкции, динасовые огнеупоры, хромовые соединения. В Красноуральском ГО расположено

предприятие по производству черновой меди, крупные предприятия в Каменском городском округе производят строительные материалы (железобетонные изделия и щебень). Градообразующим предприятием Асбестовского ГО является завод, занимающийся добычей и переработкой хризотил-асбеста. В Нижнетагильском ГО работает крупное предприятие черной металлургии, предприятие по производству фенолформальдегидных смол. В Верхней Пышме находится медеплавильное производство.

Таблица 7 — Среднемноголетняя заболеваемость внебольничной пневмонией у работающего населения Свердловской области за 2006–2016 гг.

Муниципальное образование	СМУ на 100000
Свердловская область	311,04 ± 9,32
ГО Богданович	769,1 ± 64,2*
Первоуральский ГО	652,3 ± 36,8*
Красноуральский ГО	689,7 ± 59,7*
Каменский ГО	641,6 ± 18,6*
Асбестовский ГО	608,8 ± 42,6*
Нижнетагильский ГО	570,7 ± 36,3*
Верхняя Пышма и Среднеуральск	548,9 ± 31,02*
Артинский ГО	504,8 ± 55,15*
Арамилский ГО	546,8 ± 72,3*
Березовский ГО	523,7 ± 38,2*
Бисертский ГО	544,5 ± 44,8*
ГО Красноуфимск и Красноуфимский район	503,9 ± 53,7*
ГО Город Ирбит	517,6 ± 39,4*
Ирбитское МО	448,2 ± 44,9 ¹
Качканарский ГО	335,1 ± 31,2

Примечание: * — отличия СМУ заболеваемости пневмонией у работающего населения городов и Свердловской области; $p \leq 0,05$; ¹ — отличия СМУ заболеваемости пневмонией у работающего населения г. Ирбита и Ирбитского МО.

Минимальные СМУ заболеваемости в Свердловской области регистрируются в муниципальных районах (МР) и колеблются от $166,1 \pm 41,3$ на 100000 соответствующего контингента в Нижнесергинском до $391,9 \pm 46,1$ в Слободо-Туринском районе. Максимальное значение СМУ в МР ниже максимального в ГО в 1,9 раза. В составе Нижнесергинского муниципального образования 38 населенных пунктов: 2 города, 33 сельских населенных пункта. Градообразующим предприятием является ОАО «Нижнесергинский метизно-металлургический завод» в г. Нижние Серги, численность работающих в 2016 г. не превышала 600 человек, основной вид продукции — сортопрокатное производство. В состав Слободо-Туринского муниципального района входят 4 сельских поселения, состоящих из 47 населённых пунктов. Основной вид экономической деятельности — сельское хозяйство [45].

Заболеваемость внебольничной пневмонией достоверно выше среди работающего населения города Ирбита ($517,6 \pm 39,4$), где располагаются химико-фармацевтический завод, мотоциклетный и молочный заводы по сравнению с Ирбитским МО с входящими населенными пунктами (села, деревни, поселок городского типа) [46], имеющим сельскохозяйственную направленность ($448,2 \pm 44,9$) ($p = 0,002$).

Свердловская область занимает одно из лидирующих мест по количеству моногородов [80]. Все они создавались рядом с градообразующими предприятиями для обеспечения трудовыми ресурсами. Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией показал, что в городах, где расположены обрабатывающие предприятия, основной направленностью которых является производство электродвигателей, комплектующих подвижного железнодорожного транспорта и подвижного состава, отдельных узлов грузового автотранспорта, различных видов трубной продукции, СМУ колебался от $177,1 \pm 27,1$ в ГО Карпинске до $267,8 \pm 27,6$ в ГО Первоуральске. В городах, где действуют металлургические предприятия, СМУ варьирует от $392,9 \pm 54,1$ в Серовском ГО до $689,7 \pm 59,7$ в Красноуральском ГО.

В городах, где находятся предприятия добывающей промышленности, СМУ заболеваемости колеблется от $335,01 \pm 40,1$ в Качканарском ГО до $652,3 \pm 36,6$ в Североуральском ГО.

Среднее значение заболеваемости внебольничной пневмонией в моногородах, с предприятиями добывающей сферы экономики, составляет $539,5 \pm 25,3$ на 100000 соответствующего контингента. В городах с металлургическими предприятиями заболеваемость составляет $445,9 \pm 29,1$ на 100000, а в городах с предприятиями обрабатывающей отрасли (производство электродвигателей, комплектующих подвижного железнодорожного транспорта и подвижного состава, отдельных узлов грузового автотранспорта, различных видов трубной продукции) заболеваемость регистрировалась на уровне $378,1 \pm 14,7$ на 100000, что значительно меньше, чем в городах с добывающими предприятиями ($p \leq 0,05$).

Ретроспективный анализ заболеваемости в ГО с действующим предприятием по добыче и переработке хризотил-асбеста выявил превышение СМУ в 2 раза по сравнению с ГО, где расположено предприятие по добыче железорудного сырья (Рисунок 6).

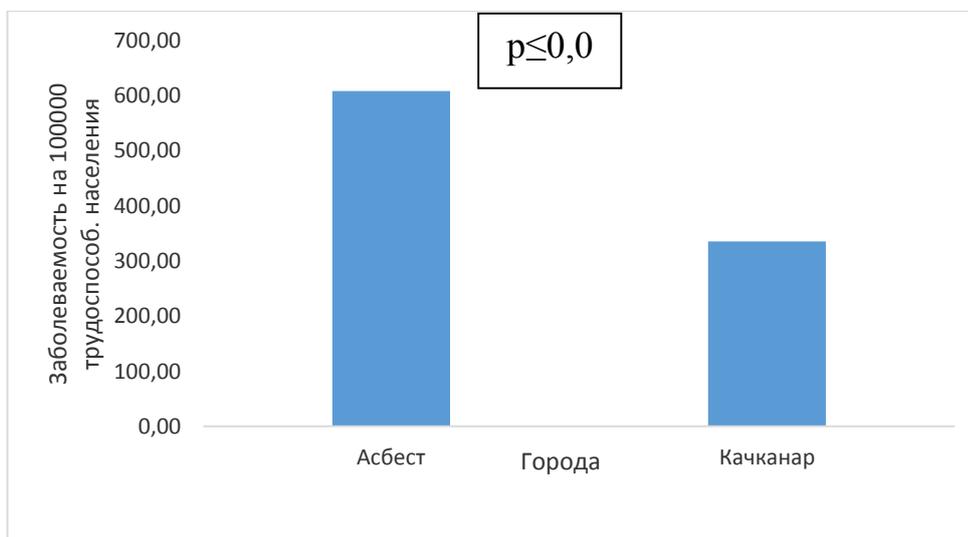


Рисунок 6 — Сравнительный анализ СМУ заболеваемости ВП в городах, с предприятиями, добывающими разный тип сырья

В Асбестовском городском округе наряду с более высоким СМУ выявлена умеренно выраженная тенденция к росту ($T_{\text{пр ср.}} = 2,7\%$) (Рисунок 7).

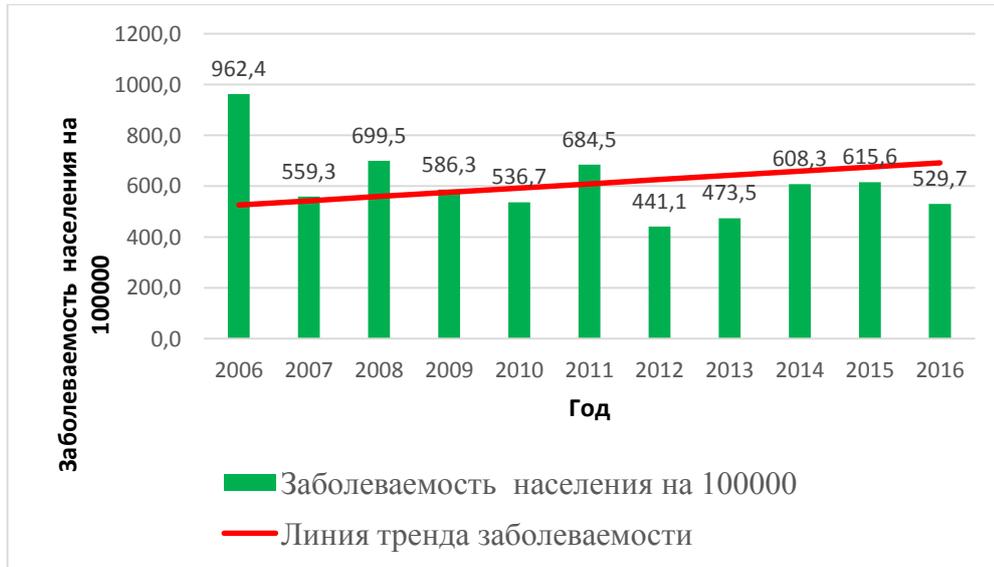


Рисунок 7 — Динамика СМУ заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Асбестовского городского округа

Стабильный уровень заболеваемости за анализируемый период наблюдался в Качканарском и Нижнетагильском городских округах ($T_{\text{пр ср.}} = +0,6\%$) (Рисунок 8, 9).

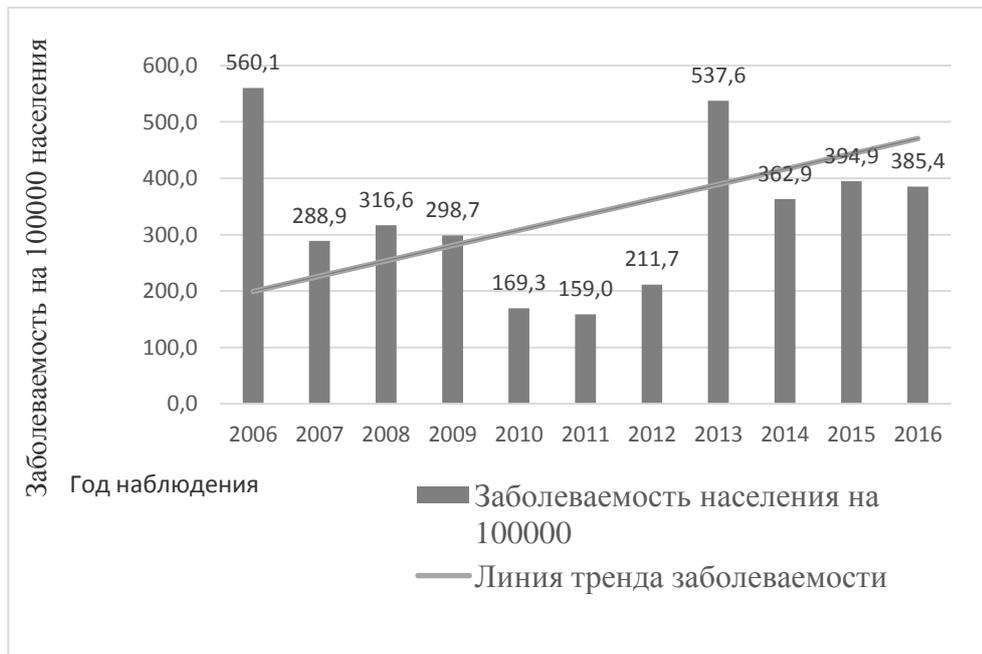


Рисунок 8 — Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Качканарского городского округа



Рисунок 9 — Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Нижнетагильского городского округа

3.3 Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией среди работников предприятия по добыче и переработке хризотил-асбеста

На градообразующем предприятии Асбестовского городского округа производится 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. Наиболее низкие показатели заболеваемости среди сотрудников предприятия были зарегистрированы в 2015–2017 гг., не превышая 500 на 100 тыс. контингента. Следует отметить, что в 2011, 2012, 2013, 2019 годах уровень заболеваемости среди рабочих предприятия был достоверно выше, чем у жителей, не работающих на данном предприятии. Наиболее высокий уровень заболеваемости внебольничной пневмонией за весь анализируемый период был зарегистрирован в 2019 г. и составил $1032,97 \pm 158,88$ на 100 тыс. работников, что выше СМУ по предприятию на 12,77 % и на 15,7 % выше СМУ по муниципальному образованию (Рисунок 10).

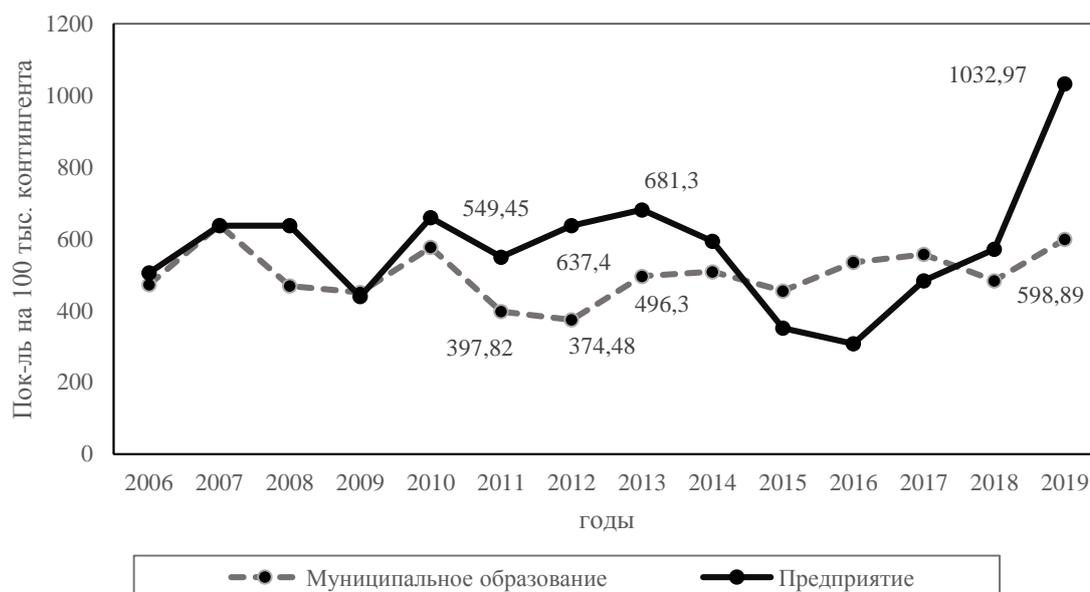


Рисунок 10 — Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией жителей города и рабочих, подвергающихся воздействию хризотил-асбеста

По результатам ретроспективного анализа установлено, что за период с 2006 по 2016 гг. 304 работника, подвергавшихся воздействию хризотил-асбеста, перенесли острую внебольничную пневмонию, из них 252 (83 %) — работники основных профессий (машинисты расфасовочно-упаковочных машин, помощники машинистов расфасовочно-упаковочных машин, грузчики асбеста, слесари-ремонтники оборудования, бульдозеристы, водители автомобиля в карьере, взрывники, машинисты железнодорожного транспорта, машинисты тягового аппарата) и 52 (17 %) — работники вспомогательных участков (отдел материально-технического снабжения, служба охраны, центр автоматизированных систем управления, бухгалтерия). Уровень заболеваемости, достоверно превышающий уровень вспомогательных участков 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.

Внебольничная пневмония относится к заболеваниям полиэтиологической природы, вызывать которую могут вирусы, бактерии, грибы. Не все заболевшие обследуются для установления этиологии в связи с отсутствием у медицинских организаций лабораторных технологий для выявления всего спектра возможных возбудителей и зачастую нет возможности получить биоматериал от больного человека.

Barreto J. (2023) [130] приводит аргументы против необходимости этиологической расшифровки ВП, обосновывая тем, что применяемые антибиотики покрывают практически весь спектр возбудителей, но при этом показывает ценность информации о возбудителе для эпидемиологического популяционного надзора.

Трудность расшифровки этиологического фактора пневмонии у населения трудоспособного возраста существует и в Свердловской области. Так, с 2011 г. верификация возбудителя пневмонии была проведена только в 20 (29 %) муниципальных образованиях из 71, где были зарегистрированы случаи внебольничной пневмонии (Таблица 8).

Доля положительных проб *S. pneumoniae* колебалась от 0,29 до 1,8 %. Сложности расшифровки возбудителя определяются особенностями забора биологического материала, соблюдения сроков забора, существующими методами идентификации [103].

Таблица 8 — Доля верифицированных проб *Streptococcus pneumoniae*
от больных внебольничной пневмонией

Муниципальное образование		Год	2011	2012	2013	2014	2015
Свердловская обл.	Абс. забол.		14924	15789	17934	15839	16157
	Str. Pneum.+, абс.		189	149	97	125	292
	% положит. проб		1,3	0,94	0,54	0,8	1,8
Нижнетагильский ГО	Абс. забол.		1893	2454	2345	1708	1659
	Str. Pneum.+, абсол		14	13	12	31	138
	% положит. проб		0,73	0,53	0,51	1,8	0,78
Асбестовский ГО	Абс. забол.		281	267	343	344	296
	Str. Pneum.+, абс.		2	0	1	7	3
	% положит. проб		0,7	0	0,29	2,0	1,01
Качканарский ГО	Абс. забол.		79	200	128	138	133
	Str. Pneum.+, абс.		0	0	0	1	0
	% положит. проб		0	0	0	0,7	0

Резюме

Таким образом, заболеваемость внебольничной пневмонией в УрФО и муниципальных образованиях Свердловской области имеет тенденцию к росту, превышая заболеваемость по Российской Федерации. В отдельных муниципальных образованиях, где расположены крупные промышленные предприятия добывающей и перерабатывающей отраслей, СМУ заболеваемости населения трудоспособного возраста достоверно превышает среднеобластной показатель. Зарегистрировано значимое повышение заболеваемости ВП среди работников предприятия добычи и переработки хризотил-асбеста по сравнению с жителями города.

Ретроспективный анализ заболеваемости внебольничной пневмонией работников, контактирующих с хризотил-асбестом, показал, что максимальный уровень заболеваемости фиксировали в профессиях с КУТ 3.3. В отдельных малочисленных профессиях за 11 лет наблюдения переболели все работники. Верификация возбудителя в материале, полученном от больных пневмонией, не превышает 2 %.

Глава 4.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ НА ЭТАПЕ ПЕРИОДИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОСМОТРА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННОЙ ГРУППЫ

Эпителий выполняет роль селективного фильтра, регулирующего трансклеточный перенос растворенных химических соединений [136]. Слизистая оболочка орофарингеальной области является механическим барьером при контакте с промышленными аэрозолями и респираторными антигенами, поступающими в организм с воздухом, пищей и водой. Секреторный иммуноглобулин А относится к наиболее распространенным изотипам антител местного иммунитета [117; 182].

4.1 Клинический статус обследованных работников

Наряду с макрофагами нейтрофилы участвуют в фагоцитозе пылевых частиц при воздействии промышленных аэрозолей. Как известно, индикаторным показателем функции фагоцитоза в организме является состояние кислородзависимых систем фагоцитов, от сбалансированной работы которых зависит также способность противостоять инфекционным антигенам. Среди ведущих факторов защиты организма от респираторных инфекций следует выделить иммунитет слизистых оболочек. На этапе проведения ПМО определяли бактерицидную активность нейтрофилов по показателю НСТ-тест, секреторный иммуноглобулин А в ротовой жидкости, орофарингеальное носительство *S. pneumoniae*.

Для оценки влияния АПФД на состояние здоровья проведен внутригрупповой анализ по результатам ПМО 1746 рабочих в зависимости от стажа работы. Выделены 3 стажевые категории в каждой из групп: до 10 лет, 10–20 лет,

более 20 лет. В первой и третьей группах около 50 % обследованных работников имели стаж более 20 лет, во второй группе 54 % обследованных были малостажированными (Таблица 9).

Таблица 9 — Распределение обследованных работников по стажу

Стаж работы, лет	1 группа		2 группа		3 группа	
	человек	%	человек	%	человек	%
< 10	78	31	430	54	292	42
10–20	56	22	104	13	84	12
< 20	119	47	263	33	320	46
Итого	253	100	797	100	696	100

Средний возраст обследованных работников в стажевых категориях между группами не отличался (Таблица 10).

Таблица 10 — Распределение обследованных работников по возрасту
в стажевых группах, $M \pm m$

Стаж работы, лет	1 группа	2 группа	3 группа
<10	39,3 ± 1,98	35,9 ± 1,51	37,9 ± 1,61
10-20	44,4 ± 1,69	44,6 ± 0,87	45,6 ± 0,95
<20	53,3 ± 1,11	52,6 ± 0,89	53,2 ± 0,77

Большинство обследованных работников во всех стажевых категориях были мужского пола, что, возможно, связано с профессиями, допуск к работе в которых разрешён только мужчинам (металлургические и горнодобывающие предприятия) (Рисунок 11).

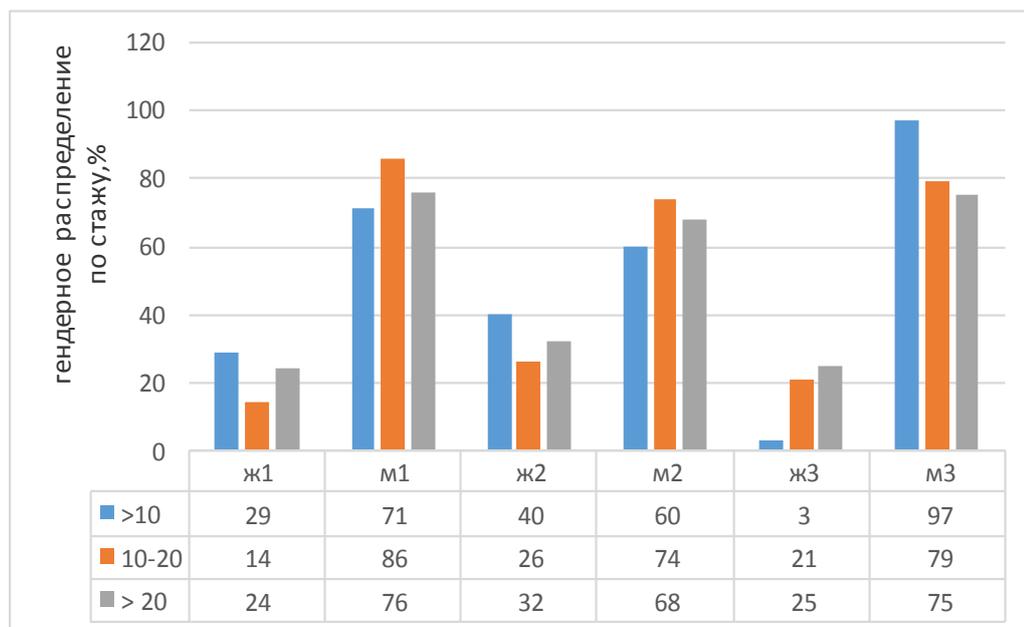


Рисунок 11 — Распределение обследованных работников в стажевых группах по полу, % (индекс — номер группы)

В контрольную группу вошли 52 работника вспомогательных служб, не контактирующих с промышленными аэрозолями (охранные службы предприятий, сотрудники планово-экономических отделов, сотрудники отделов автоматических систем управления), из них мужчины — 70 % (36), средний возраст — $45,58 \pm 11,19$ года; женщины — 30 % (16), средний возраст — $37,14 \pm 11,25$ года.

Респираторные жалобы (кашель, одышку, приступы затрудненного дыхания) предъявляли 200 (11,5 %) работников. Кашель имел разнообразный характер — сухой, с небольшим количеством мокроты. 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, до приступообразного, вплоть до развития приступов удушья. Другие жалобы предъявлялись значительно реже. Изменения при аускультации выявлены

в 66 (3,8 %) случаях, единичные сухие хрипы выслушивались у 58 (3,3 %) пациентов (5,0 %, 2,6 %, 4,6 % по группам соответственно) (Рисунок 12).

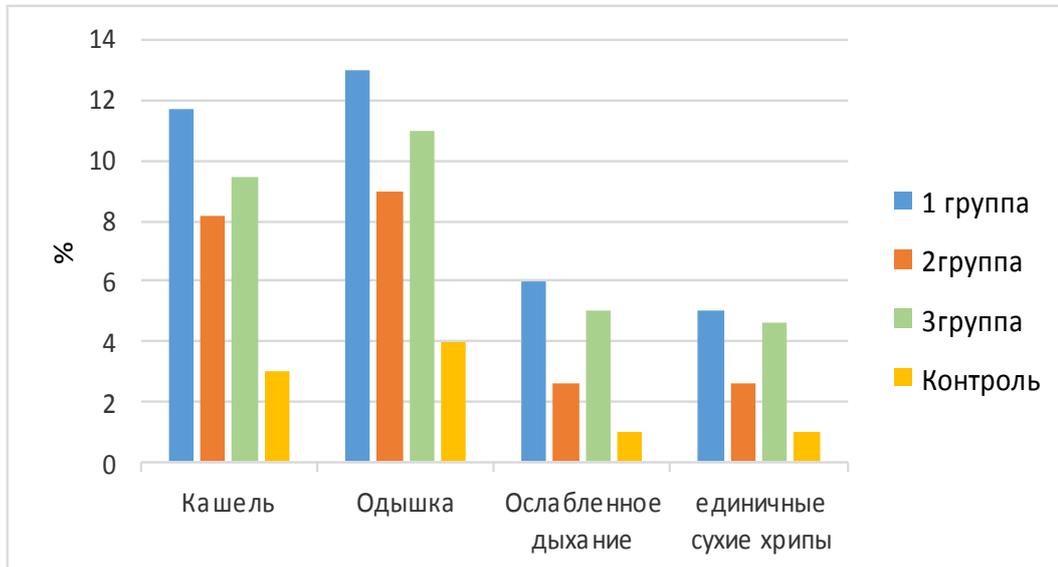


Рисунок 12 — Частота респираторных симптомов по группам

Функция внешнего дыхания у 88,2 % (1539) 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 исследовании органов грудной клетки в 92,3 % не было обнаружено патологических изменений. Усиление и намечающаяся сетчатая деформация выявлены у 2,7 % рабочих, при этом достоверно чаще в третьей группе (5,4 % против 3,3; 1,5 % случаев в первой и второй группах соответственно; $p < 0,05$). Диффузное усиление легочного рисунка и уплотнение корней легких (признаки бронхогенного пневмосклероза) зарегистрированы у 5,0 % обследованных с тенденцией к повышению частоты встречаемости у рабочих в третьей группе (Рисунок 13).

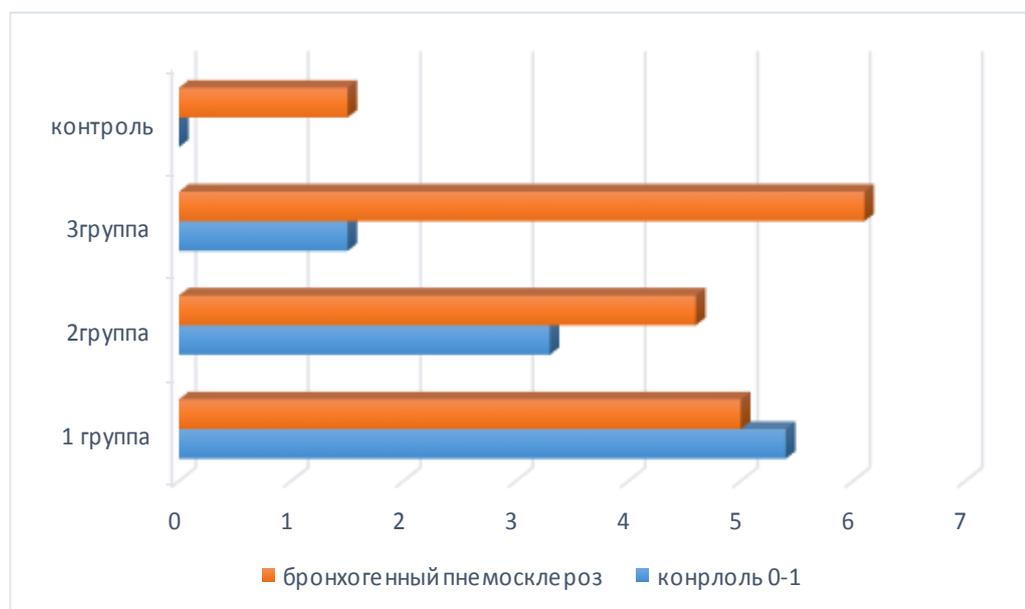


Рисунок 13 — Частота рентгенологических изменений у обследованных работников по группам

Распространенность заболеваний органов дыхания с инфекционным компонентом в патогенезе (ХОБЛ, хронический бронхит, хронический тонзиллит, фарингит и ринит) нарастает с увеличением стажа (Таблица 11).

Таблица 11 — Распространенность заболеваний органов дыхания у обследованных работников в зависимости от стажа работы

Патология	Стаж работы, лет							
	до 10		10–20		более 20		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бронхиальная астма	2	0,12	7	0,4	2	0,12	11	0,6
Заболевания бронхолегочной системы	4	0,2	5	0,3	7	0,4	16	0,9
Заболевания верхних дыхательных путей	1	0,05	1	0,05	4	0,23	6	0,33

При сравнении распространенности заболеваний в группах установлено, что заболевания бронхолегочной системы (ХОБЛ и хронический бронхит) выявлялись

только в 1 и 3 группах (5 % и 0,72 % соответственно). Заболевания верхних дыхательных путей установлены только у работников 3 группы (2,3 %).

4.2 Результаты скринингового иммунологического обследования работников изучаемых контингентов

Реакция иммунной системы на воздействие промышленных аэрозолей начинается с активации врожденных факторов. Нейтрофилы участвуют в первичном иммунном ответе. Реактивность нейтрофилов характеризуется образованием активных форм кислорода, дегрануляцией (высвобождение эластазы) и высвобождением внеклеточной ДНК (образование нейтрофильных внеклеточных ловушек) [147; 159].

НСТ-тест характеризует активность кислородзависимого метаболизма в нейтрофилах, которая формируется через активацию гексозомонофосфатного шунта, и образование активных форм кислорода [47]. Экспериментальные работы показали, что воздействие пыли на слюну приводит к повышению ее вязкости и нарушению свойств клиренса, что повышает риск развития аспирационных пневмоний [257].

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 — $3,53 \pm 1,1$ %). Относительно референсных значений снижение НСТ-теста выявлялось у 195 (77 %) обследованных в первой группе, у 582 (73 %) — во второй группе и у 258 (37 %) — в третьей группе.

Существенное влияние стажа на бактерицидную функцию нейтрофилов выявлено только во второй группе, которое 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; $p = 0,07$. Возможно, реакция нейтрофилов обусловлена стимулирующим влиянием железа на высвобождение активных форм кислорода, как это показано в литературе. Аэрозоли, оказывающие преимущественно фиброгенное действие, стимулируют рекрутирование нейтрофилов из крови в

легкие, где они участвуют в провоспалительных и противовоспалительных реакциях [139]. Пластичность нейтрофилов, доказанная в последние годы, поддерживает равновесие между этими процессами [216]. Возможно, длительное воздействие на органы дыхания работников первой и третьей групп приводит к адаптации нейтрофилов, что снижает активность кислородзависимых механизмов, поэтому не было выявлено снижение средних значений НСТ-теста у работников в первой и второй группах (Рисунок 14).

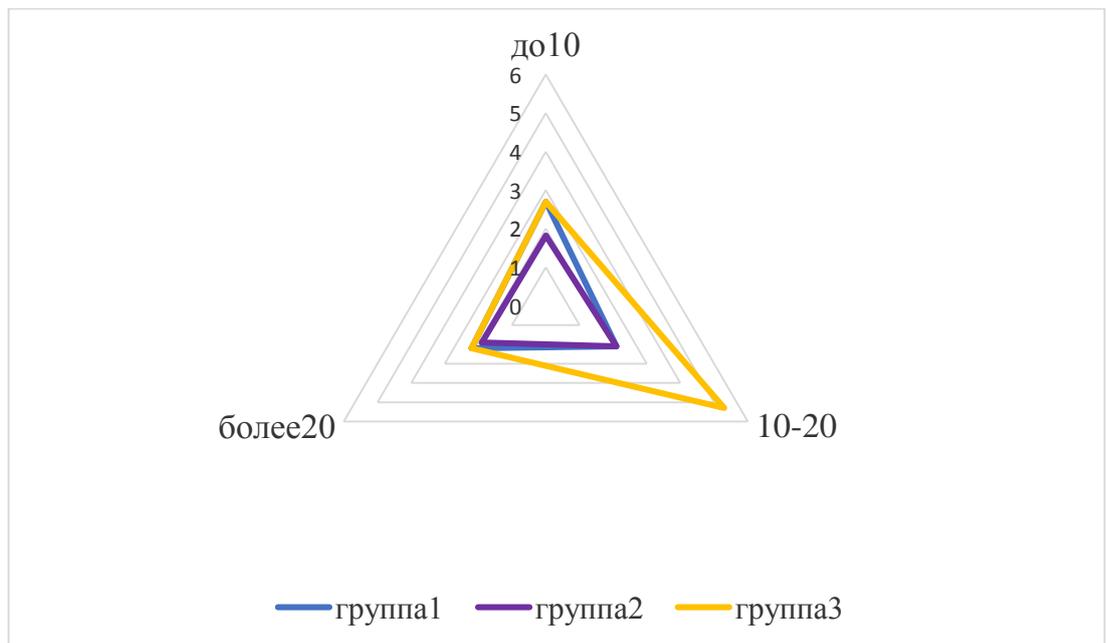


Рисунок 14 — Динамика средних значений НСТ-теста у работников изучаемых групп в зависимости от стажа

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.

Повышение sIgA с увеличением стажа выявлено во всех группах: в 1 группе наблюдалась тенденция к нарастанию уровня от $359,5 \pm 39,8$ при стаже работы менее 10 лет до $431,9 \pm 75,3$ мкг/мл при стаже более 20 лет; во 2 группе от $347,7 \pm 14,3$ при стаже менее 10 лет до $517,3 \pm 40,9$ при стаже более 20 лет. В третьей группе наблюдается повышение с $363,2 \pm 21,8$ при стаже до 10 лет до $424,2 \pm 30,7$ мкг/мл при стаже 10–20 лет с последующим выходом на плато (Таблица 12).

Таблица 12 — Уровень секреторного иммуноглобулина А (мкг/мл)
в слюне по группам; $M \pm m$

Стаж, г.	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	$431,9 \pm 75,3$	$517,3 \pm 40,9^{*\times}$	$418,4 \pm 47,1^\times$
Контроль		$364,5 \pm 22,5$	

Примечание: * — отличия достоверны в сравнении с контрольной группой; $p \leq 0,05$; \times — между обследованными группами; $p \leq 0,05$.

Наиболее представленным типом антител на слизистых оболочках человека, играющим роль первой линии защиты от патогенов, является sIgA. Его функции в защите человека от *S. pneumoniae* неоднозначны. Препятствуя адгезии микробных антигенов на слизистой дыхательных путей, sIgA облегчает проникновение *S. pneumoniae* через эпителий за счет имеющегося в структуре белка, соединяющегося с поверхностным адгезином пневмококка [225, 276].

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 30 % в первой группе выявлено у 127 (50 %) обследованных, во второй группе — у 614 (77 %) человек, в 3-й — у 411 (59 %). Снижение более 30 % от референсного значения в первой группе выявлено у 46 (18 %) человек, во 2 группе — у 32 (4 %), в третьей группе — у 21 (3 %) (Рисунок 15).

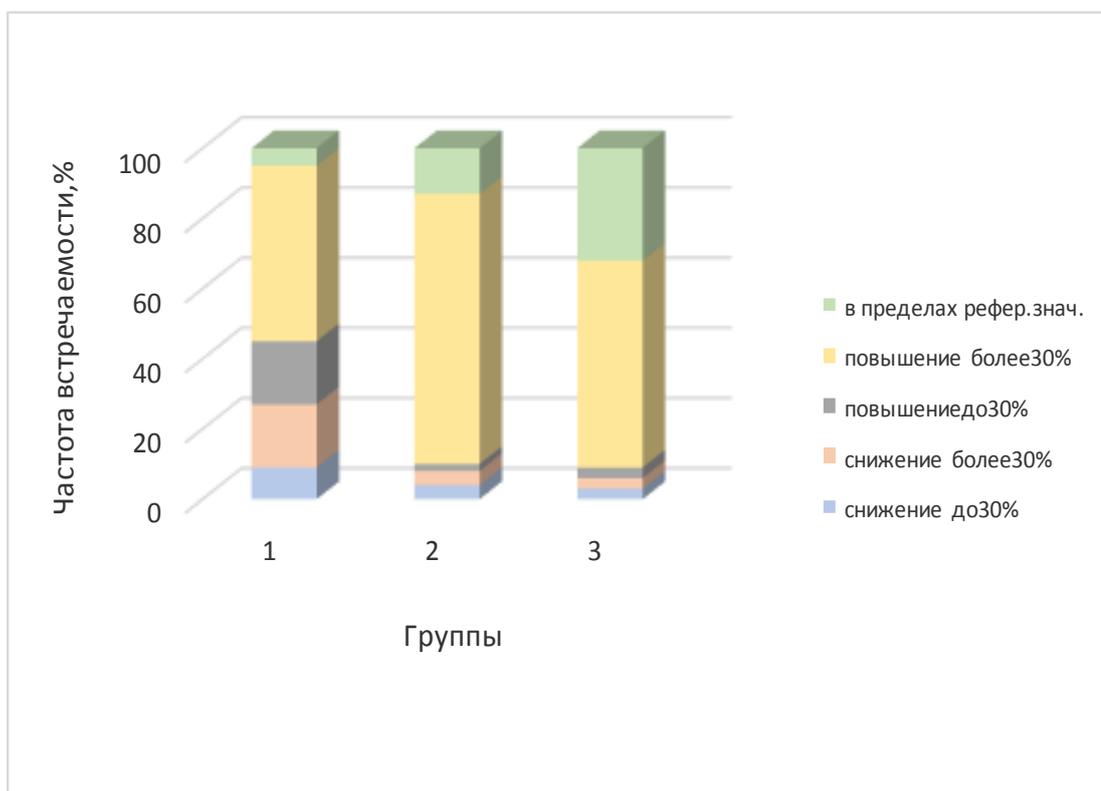


Рисунок 15 — Частота встречаемости отклонений от референсных значений уровня секреторного иммуноглобулина в слюне в % от нормы в изучаемых группах

Снижение бактерицидной активности нейтрофилов по показателю НСТ-тест в третьей группе выявлялось в 2 раза реже, чем в 1 и 2 группах, снижение sIgA регистрировалось в 2,5–4,5 раза чаще в первой группе по сравнению со второй и третьей группами. Повышение НСТ-теста не было зарегистрировано в группах. Уровень sIgA повышался чаще во 2 группе: в 3 раза по сравнению с группой 3 и в 1,3 раза чаще по сравнению с группой 1 (Таблица 13).

Следует отметить, что при нарушении бронхиальной проходимости содержание sIgA достоверно снижалось у работников группы 1 (Таблица 14).

Таблица 13 — Частота выявления отклонений иммунологических показателей от референсных значений в группах

Группы	НСТ-тест		sIgA	
	Доля сниженных результатов	Доля повышенных результатов	Доля сниженных результатов	Доля повышенных результатов
1 (n = 253)	195 (77 %)	0	46 (18 %) **	139 (55 %)
2 (n = 797)	582 (73 %)	16 (2 %)	56 (7 %)	598 (75 %)
3 (n = 696)	258 (37 %) *	21 (3 %)	28 (4 %)®	167 (24 %)

Примечание: * — отличия достоверны между показателями 3 группы и 1, 2 группами, ** — между 1 и 2, 1 и 3 группами, ® — между 2 и 3 группами; $p < 0,005$.

Таблица 14 — Уровень sIgA в слюне обследованных работников в зависимости от функции внешнего дыхания, $M \pm m$

Группа	SigA, мкг/мл	
	Функция внешнего дыхания в норме	Признаки бронхиальной обструкции
1	480,2 ± 85,7*	168,6 ± 54,6**
2	479,5 ± 53,1	458,3 ± 34,2
3	358,5 ± 50,1	464,8 ± 54,6
Контроль	364,3 ± 22,5	

Примечание: * — различия достоверны внутри одной группы с разными показателями функции внешнего дыхания; $p < 0,005$; ** — между группами с нарушением проходимости и контрольной группой; $p < 0,005$.

Слюна является сложной биологической жидкостью, состоящей из секрета слюнных желез, слизи из носоглотки и бронхов, клеток, бактерий, растворимых факторов иммунной системы, являющихся компонентами лимфоидной системы, ассоциированной со слизистыми (MALT) [63; 187]. Полноценная функция отдельных ее компонентов зависит от состояния эпителия. Молекула измеряемого в нашей работе sIgA собирается с непосредственным участием эпителиоцитов и,

следовательно, может характеризовать его повреждение. Изменение уровня секреторных антител класса А в слюне у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, может быть связано с непосредственным повреждением эпителиальных клеток верхних дыхательных путей, проявляющимся гипертрофией, усилением клеточной пролиферации и, как следствие, стимуляцией секреторных антител. При воздействии асбестосодержащей пыли или пыли кристаллического кремния бесконтрольная клеточная пролиферация связана с образованием фиброза, который усиливается нарушением работы альвеолярных макрофагов и развитием окислительного стресса, развитие фиброза, скорее, будет сопровождаться снижением секреции sIgA [123]. Поэтому в первой группе мы наблюдаем как повышение, так и снижение уровня изучаемого класса антител у 95 % обследованных работников.

Воздействие металлов в составе промышленных аэрозолей на иммунный ответ обследованных в группах 2 и 3 вызывает развитие окислительного стресса в эпителиальных клетках, нарушает баланс микрофлоры, провоцирует синтез интерлейкинов, т.е. в целом оказывает провоспалительный эффект [233], что подтверждается преобладанием проб слюны с повышенным уровнем sIgA у обследованных работников.

4.3 Изучение распространенности носительства *Streptococcus pneumonia*

4.3.1 Результаты клинико-иммунологического обследования работников в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumonia*

Начальным этапом развития пневмококковой инфекции является колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей пневмококками. Распространенность бессимптомного носительства в популяции населения трудоспособного возраста составляет около 10 % [171]. 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) (Рисунок 16).

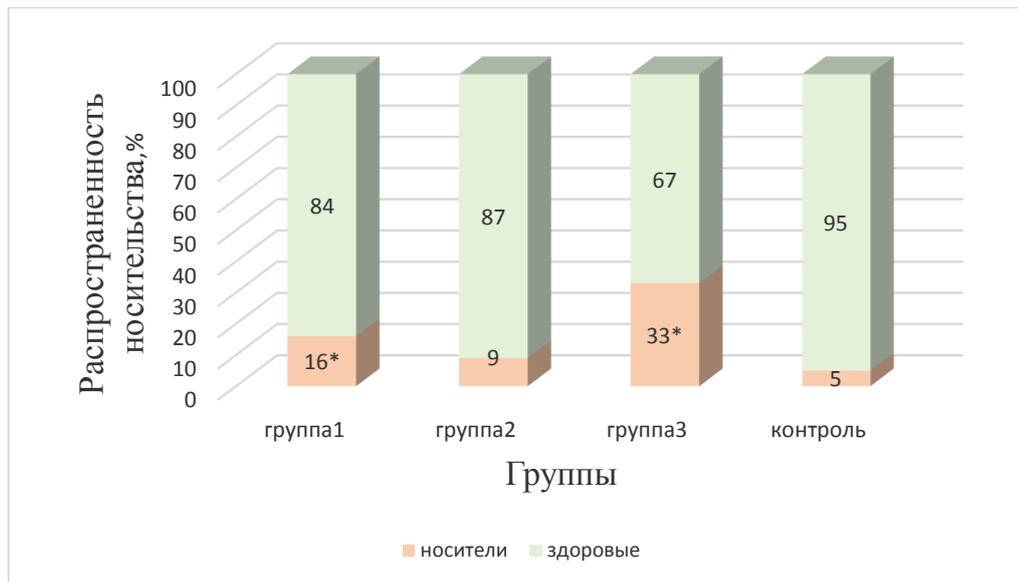


Рисунок 16 — Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди работников обследованных групп (* отличия достоверны по сравнению с контрольной группой; $p < 0,05$)

По результатам рентгенологического обследования органов грудной клетки изменения бронхосудистого рисунка в виде усиления и намечающейся сетчатой деформации обнаружены у 32 % носителей *S. pneumoniae* в первой группе, 31 % носителей — во второй группе и 92 % носителей — в третьей группе. При сравнении со здоровыми работниками достоверная разница выявлена только в третьей группе (6 % против 92 % у носителей, критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса 11,973; $p < 0,001$).

Для оценки выраженности отдельных респираторных жалоб и показателей качества жизни, связанных с ними, проведено анкетирование с применением опросника Sinonasal Outcome Test-22. Общий балл анкеты, включающий респираторные симптомы и показатели качества жизни, связанные с ними, имел тенденцию к снижению у носителей во всех группах ($p > 0,05$) (Рисунок 17).

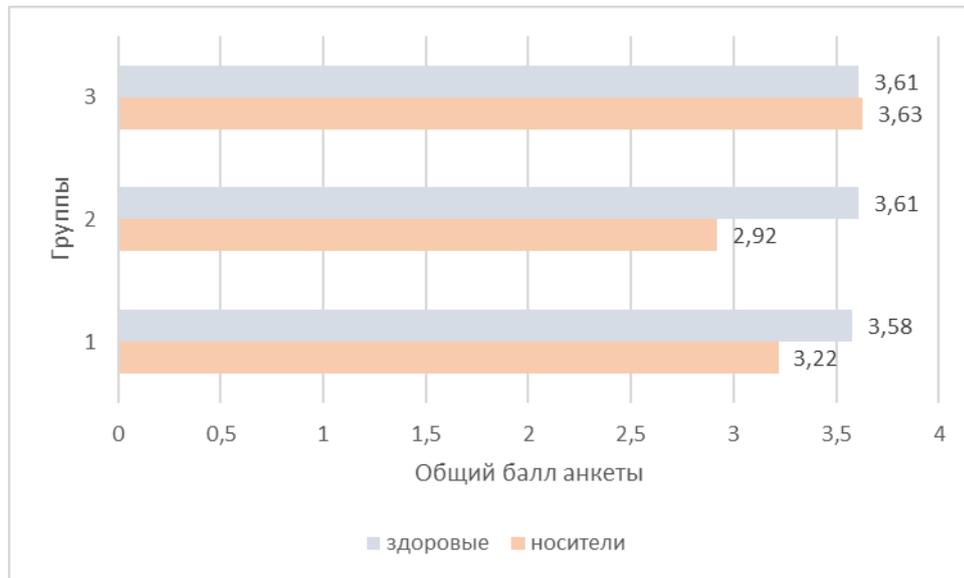


Рисунок 17 — Суммарный балл анкеты Sinonasal Outcome Test-22 у обследованных работников в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumonia*

При заполнении анкеты 36 % носителей пневмококков вне зависимости от группы отметили наличие насморка и 33 % — заложенность носа (против 29 и 28 % соответственно среди здоровых); $p > 0,05$ (Рисунок 18).

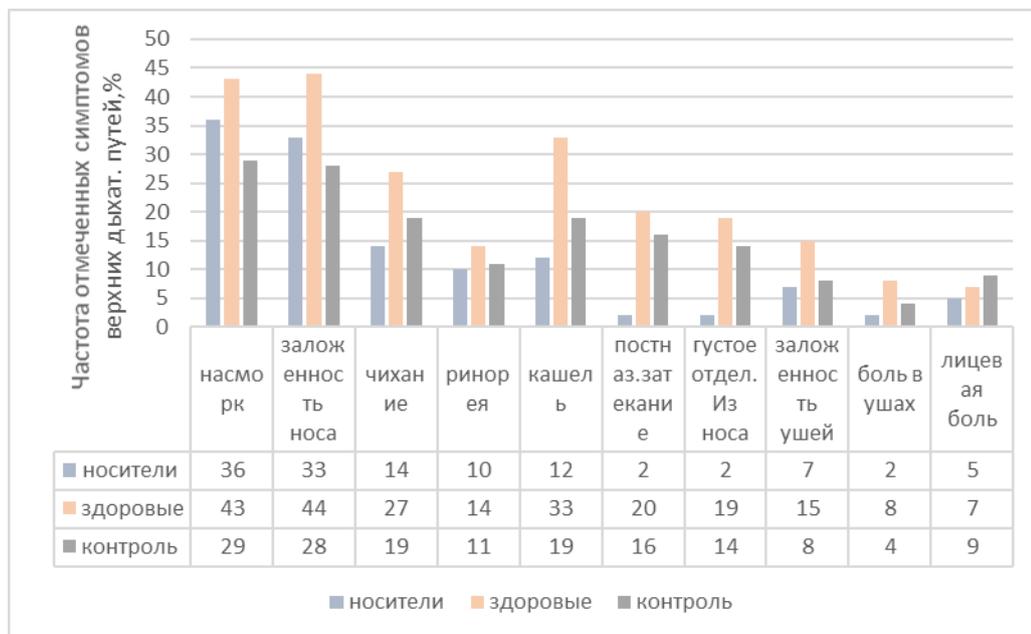


Рисунок 18 — Выраженность отдельных симптомов по результатам анкетирования в зависимости от статуса пневмококкового носительства

При проведении внутригруппового анализа выявлено, что частота встречаемости респираторных симптомов у носителей пневмококков в группах 1 и 2 ниже, чем в контроле (36 % — в первой группе, 35 % — во второй против 45 % в контроле; $p > 0,05$), в третьей группе выше, чем в контроле (50 % против 45 % в контроле; $p > 0,05$). Обращает внимание, что выраженность кашля в баллах у носителей выше, чем у здоровых работников во второй и третьей группах, у опрошенных работников в первой группе разница баллов не выявлена, что, возможно, связано с недооценкой респираторных симптомов.

Интенсивность отдельных симптомов значимо отличалась между носителями и здоровыми во второй и третьей группах. У носителей *S. pneumoniae* во второй группе проявление назальных симптомов (заложенность носа, чихание, снижение обоняния) в баллах выше (Таблица 15).

Таблица 15 — Показатели анкеты SNOT-22 в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* у работников 2 группы; $M \pm m$

Симптом	Носители (n = 4)	Здоровые работники (n = 50)
Суммарный балл анкеты	2,92 ± 1,1	3,61 ± 1,5
Выделения из носа (насморк)	0,31 ± 0,13	0,26 ± 0,07
Заложенность носа	0,46 ± 0,18*	0,29 ± 0,09
Чихание	0,15 ± 0,11*	0,10 ± 0,04
Ринорея	0,08 ± 0,11	0,04 ± 0,04
Кашель	0,07 ± 0,007*	0,28 ± 0,08
Постназальное затекание	0,0*	0,28 ± 0,08
Густое отделяемое из носа	0,0*	0,13 ± 0,05
Снижение обоняния	0,31 ± 0,21*	0,06 ± 0,03

Трудности при засыпании	0,15 ± 0,012	0,17 ± 0,09
Ночные пробуждения	0,23 ± 0,12*	0,11 ± 0,042
Отсутствие полноценного ночного сна	0,0*	0,23 ± 0,06
Разбитость после пробуждения	0,0	0,18 ± 0,06
Утомляемость	0,23 ± 0,12	0,18 ± 0,06
Снижение работоспособности	0,07 ± 0,017*	0,23 ± 0,06
Снижение концентрации внимания	0,0	0,21 ± 0,06
Тревожность / раздраженность	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,06
Уныние	0,0*	0,15 ± 0,06

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

У носителей выраженность проявлений нарушения сна (ночные пробуждения) во второй группе выше по сравнению со здоровыми работниками ($0,23 \pm 0,12$ против $0,11 \pm 0,042$ у здоровых; $p < 0,05$), что ухудшает восстановление организма.

Следует отметить, что у носителей *S. pneumoniae* во второй и третьей группах интенсивность ночных пробуждений выше, чем у здоровых ($0,38 \pm 0,3$ против $0,12 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Средний балл снижения работоспособности, концентрации внимания и тревожности у носителей достоверно выше при сравнении с группой здоровых (Таблица 16).

Таблица 16 — Показатели анкеты SNOT-22 в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* у работников 3 группы; $M \pm m$

Симптом	Носители (n = 13)	Здоровые работники (n = 15)
Суммарный балл анкеты	3,63 ± 1,9	3,61 ± 1,5
Выделения из носа (насморк)	0,75 ± 0,4	0,59 ± 0,2
Заложенность носа	0,41 ± 0,3	0,41 ± 0,2
Чихание	0,25 ± 0,2	0,18 ± 0,09
Ринорея	0,13 ± 0,11	0,06 ± 0,12
Кашель	0,13 ± 0,12*	0,47 ± 0,15
Постназальное затекание	0,13 ± 0,11*	0,29 ± 0,21
Густое отделяемое из носа	0,15 ± 0,61*	0,18 ± 0,11
Заложенность ушей	0,0	0,12 ± 0,08
Трудности при засыпании	0,13 ± 0,1	0,0
Ночные пробуждения	0,38 ± 0,3*	0,12 ± 0,08
Отсутствие полноценного ночного сна	0,13 ± 0,12	0,12 ± 0,08
Разбитость после пробуждения	0,13 ± 0,1	0,24 ± 0,1
Утомляемость	0,17 ± 0,39	0,24 ± 0,1
Снижение работоспособности	0,38 ± 0,2*	0,24 ± 0,56
Снижение концентрации внимания	0,13 ± 0,1*	0,06 ± 0,03
Тревожность / раздраженность	0,31 ± 0,2*	0,11 ± 0,08

Примечание: * — отличия достоверны, в зависимости от статуса носительства; $p \leq 0,05$.

При проведении анализа результатов иммунологического скрининга у носителей при сравнении с работниками без носительства не выявлено значимых

различий, но при этом определены отклонения показателей в зависимости от вида воздействующего аэрозоля. У носителей *S. pneumoniae* в первой группе выявлено тенденция к существенному снижению секреторного иммунитета ($p = 0,07$). Бактерицидная активность нейтрофилов не отличалась (Таблица 17).

Таблица 17 — Показатели неспецифического иммунного ответа в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* у работников 1 группы; $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 30)	Здоровые работники (n = 155)	Контроль (n = 52)
sIgA, мг/мл	445,4 ± 35,6	510,1 ± 52,6	497,3 ± 47,1
НСТ-тест, %	3,1 ± 0,7	2,8 ± 0,4	3,3 ± 1,7

Снижение уровня sIgA в слюне у носителей выявлялось чаще, высокие значения регистрировались с одинаковой частотой (Таблица 18).

Таблица 18 — Частота отклонений от референсных значений sIgA и НСТ в 1 группы в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* (%)

Показатель	Носители (n = 30)	Здоровые работники (n = 155)
sIgA ниже референсного уровня	40,2 [®]	2,1
sIgA выше референсного уровня	60,3	62,1
НСТ ниже референсного уровня	55,1	75,2
НСТ выше референсного уровня	0,0	0,0

Примечание: [®] — отличия достоверны, в зависимости от статуса носительства; $p \leq 0,01$.

Во второй группе носительство пневмококка выявлено у 9 % (4). Не обнаружено изменений изучаемых иммунологических показателей в зависимости от статуса носительства (Таблица 19).

Таблица 19 — Показатели неспецифического иммунного ответа в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* у работников 2 группы; $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 4)	Здоровые работники (n = 50)	Контроль (n = 52)
sIgA, мг/мл	233,9 ± 106,3	204,5 ± 24,1	220,6 ± 11,7
НСТ-тест, %	4,1 ± 0,5	4,4 ± 0,7	3,3 ± 1,7

В ходе анализа выявлена прямая корреляция между уровнем бактериальной нагрузки и sIgA в слюне ($r = 0,8$; $p < 0,05$), влияние иммуноглобулина на нагрузку пневмококком подтверждено в однофакторном регрессионном анализе: коэффициент детерминации регрессионной модели 0,93; $p = 0,03$. Полученное уравнение имеет следующий вид:

$$Ct = -3447,1 + 116,8 \times \text{уровень sIgA}, \quad (2)$$

где Ct — условный уровень нагрузки;

-3447,1 — свободный член;

уровень sIgA в слюне в мкг/мл.

Выявлена одинаковая частота снижения изучаемых иммунологических показателей у носителей и здоровых, повышение регистрировали только у здоровых работников (Таблица 20).

Таблица 20 — Частота отклонений от референсных значений sIgA и НСТ во 2 группе в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*, %

Показатель	Носители (n = 4)	Здоровые работники (n = 50)
sIgA ниже референсного уровня	28,6	34,1
sIgA выше референсного уровня	0,0	15,2
НСТ ниже референсного уровня	71,4	72,3
НСТ выше референсного уровня	0,0	12,2

В третьей группе носительство пневмококков определяли у 48 плавильщиков анодного участка медеплавильного производства. Пневмококк обнаружили у 34 % (16). Достоверных отличий изучаемых показателей у носителей и здоровых не выявлено (Таблица 21).

Таблица 21 — Показатели неспецифического иммунного ответа в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* у работников 3 группы, $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 16)	Здоровые работники (n = 32)	Контрольная группа (n = 52)
sIgA, мг/мл	292,9 ± 41,6	355,4 ± 27,44	220,6 ± 11,7
НСТ-тест, %	7,8 ± 2,7	5,9 ± 1,7	3,3 ± 1,7

Высокие и низкие уровни sIgA были сопоставимы у носителей и здоровых, высокие показатели НСТ-теста регистрировались существенно чаще у носителей ($p = 0,07$) (Таблица 22).

Таблица 22 — Частота отклонений от референсных значений в 3 группе в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*, %

Показатель	Носители (n = 16)	Здоровые работники (n = 32)
sIgA ниже референсного уровня	26,7	9,3
sIgA выше референсного уровня	43,8	59,4
НСТ ниже референсного уровня	62,5	62,5
НСТ выше референсного уровня	18,8	3,1

Повышение частоты пневмококкового носительства при воздействии промышленных аэрозолей, как и восприимчивость к инфекционно-воспалительным заболеваниям другой этиологии, может быть связана с повреждением эпителия дыхательных путей за счет развития окислительного стресса, нарушения функции эндоплазматической сети, апоптоза [174; 202; 245; 269]. Доступность металлов в экологических нишах является необходимым фактором колонизации и адаптации для микроорганизмов. Так, доступные металлы активируют механизмы стрептококков, связанные с перекачиванием глутатиона из организма человека, что защищает их от оксидативного стресса [166]. Металлсодержащие аэрозоли вызывают изменения иммунной системы человека, которые часто проявляются иммуносупрессией [215]. Вдыхание металлсодержащих аэрозолей неизбежно влияет на процесс образования активных форм кислорода в нейтрофилах с постепенным истощением ферментных систем или формированием адаптации к постоянному поступлению окислителей, снижая защитный механизм в отношении бактерий [134; 174; 262].

4.5 Алгоритм выбора группы иммунокомпromетированных работников для обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции

В результате проведенных на скрининговом этапе клинико-иммунологических исследований разработан и запатентован алгоритм формирования иммунокомпromетированной 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 иммунокомпromетированных или иммунокомпromетированных работников для выбора типа вакцины (Патент на промышленный образец № 116211, дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 22.08.2019 г. (Приложение Б1-Б2)).

Резюме

У работников, подвергающихся воздействию смешанного аэрозоля, респираторные жалобы, нарушения дыхания и рентгенологические изменения выявляются чаще. Распространенность заболеваний органов дыхания с инфекционным компонентом в патогенезе (ХОБЛ, хронический бронхит, хронический тонзиллит, фарингит и ринит) нарастает с увеличением стажа. Частота

пневмококкового носительства у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями, содержащими пыль неорганического происхождения (хризотил-асбест, углерода пыли) и смешанными аэрозолями, достоверно повышена по сравнению с контрольной группой. При воздействии смешанных аэрозолей колонизация *S. pneumoniae* происходит достоверно чаще, чем у работников других групп. На формирование иммунологического профиля обследованных работников существенное влияние оказывает состав промышленных аэрозолей, стаж, изменение функционального состояния бронхов. Пневмококковое носительство усугубляет изменения бактерицидности нейтрофилов и местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ УГЛУБЛЕННОГО КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ АЭРОЗОЛЕЙ РАЗНОГО СОСТАВА

Воздействие промышленных аэрозолей на иммунную систему нередко проявляется угнетением как клеточного, так и гуморального иммунитета, что влияет на восприимчивость к инфекционным возбудителям и эффективность мер специфической профилактики [159; 229]. Для профилактики пневмококковой инфекции разработаны и применяются два вида вакцин. Разные механизмы формирования иммунного ответа требуют рационального выбора вакцины.

5.1 Особенности иммунного статуса работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (хризотил-асбест, кристаллический диоксид кремния, углерода пыли)

Иммунный статус определяли у 224 работников первой группы. Возможным проявлением клеточной цитотоксичности аэрозолей, содержащих неорганическую пыль, является выявленное снижение количества иммунокомпетентных клеток у работников изучаемых предприятий. Повреждение иммунокомпетентных клеток связывают с активными формами кислорода, вызывающими повреждение на уровне клеточной ДНК [206]. У работников первой группы выявлено уменьшение количества активированных лимфоцитов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток (CD3+25+), ниже референсных значений, прогрессирующее с увеличением стажа: от $66,82 \pm 23,4$ при стаже < 10 лет (ДИ 95 % 17,2–116,4) до $35,86 \pm 5,4$ кл./мкл — при стаже более > 20 лет (ДИ 95 % 24,9–46,8; $p = 0,05$), что может влиять на формирование типа иммунного ответа. При

сравнении с контрольной группой выявлены признаки формирования аутоиммунной направленности ответа, проявляющиеся снижением цитотоксических лимфоцитов (CD8) — $456,3 \pm 29,8$ против $572,0 \pm 30,1$ кл/мкл по группам соответственно; $p < 0,05$; увеличением количества лимфоцитов с маркером поздней активации, участвующих в распознавании антигенов, поступающих в организм (CD3+HLA-DR) — $130,3 \pm 20,8$ против $82,9 \pm 36,9$ кл/мкл в контроле; $p < 0,05$.

У работников, подвергающихся воздействию хризотил-асбеста, снижено количество цитотоксических лимфоцитов, подавляющих активность Т-хелперов, а также лизирующих измененные клетки (CD8) — $437,9 \pm 30,1$ против $571,9 \pm 30,1$ кл/мкл в контроле ($p < 0,05$). При этом у работающих в КУТ 3,3 регистрировали 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, IgA и IgG. Воздействие хризотил-асбеста приводит к более выраженной иммунной реакции, чем воздействие диоксида кремния кристаллического.

Несмотря на находящийся в пределах референсных значений уровень IgM, у работников с КУТ 3,3 повышен по сравнению с работниками с КУТ 3,1–3,2, что, скорее всего, отражает активность иммунного воспаления [154; 187; 195] (Рисунок 19).

Известно, что диоксид кремния и волокна хризотил-асбеста запускают апоптоз Т-клеток, прогрессирующий со увеличением пылевой нагрузки [159; 229]. Не исключается прямое воздействие кремнезёма на Т-лимфоциты, в результате которого усиливается экспрессия рецептора FAS и его лигандов на CD4+, CD8+ CD56+ лимфоцитах, что увеличивает скорость апоптоза [235; 248].

Снижение активированных лимфоцитов CD3+25+ и CD3+HLA-DR является признаком нарушения функции клеточного иммунитета и способствует развитию гиперреактивности иммунной системы и снижению антибактериальной защиты в

результате снижения прямого цитотоксического эффекта на CD8 и CD4 лимфоциты и возможного снижения секреции перфоринов, участвующих в цитолизе микроорганизмов [48; 167] (Таблица 23).

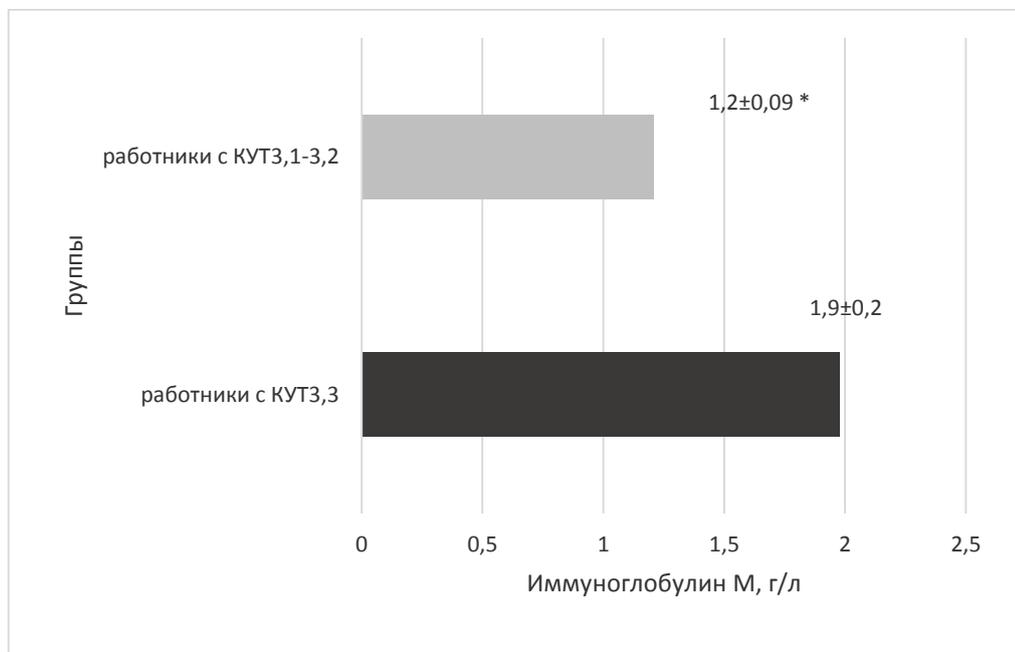


Рисунок 19 — Иммуноглобулин М у работников

в зависимости от класса условий труда (* — отличия достоверны; $p < 0,05$)

При воздействии аэрозолей, содержащих углерода пыли, изменения затрагивают меньшее количество популяций лимфоцитов и характеризуются сдвигом в сторону активации гуморального звена, что может быть связано с развитием аутоиммунной или аллергической направленности иммунного ответа на фоне снижения клеток в популяции регуляторных CD3+25+ лимфоцитов [169; 190; 279]. Обращает внимание увеличение количества натуральных киллеров (CD16/56) выше референсного интервала у работников, подвергающихся воздействию хризотил-асбеста и углерода пыли, что свидетельствует об активации иммунологических механизмов, связанных с защитой против канцерогенных эффектов (Таблица 23).

Таблица 23 — Показатели иммунного статуса у работников 1 группы, $M \pm m$

Показатель	Общие показатели по 1 группе (n = 224)	Контактирующие с кристаллич. диоксидом кремния (n = 27)	Контактирующие с хризотил-асбестом (n = 143)	Углерода пыли (n = 54)	Контрольная группа (n = 52)	Референсный интервал
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,47 \pm 0,2	6,19 \pm 0,35	6,56 \pm 0,3	6,97 \pm 0,3	6,63 \pm 0,3	4,5–11
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,04 \pm 0,1	1,97 \pm 0,2	2,06 \pm 0,09	2,07 \pm 0,1	2,26 \pm 0,1	1,32–3,57
CD3, кл./мкл	1479,27 \pm 97,3	1393,57 \pm 110,9	1370,61 \pm 63,7	1521,15 \pm 60,6	1608,46 \pm 63,3	700–2100
CD4, кл./мкл	847,71 \pm 34,3	753,37 \pm 89,7	798,18 \pm 44,3	898,83 \pm 39,9	914,17 \pm 38,9	300–1400
CD8, кл./мкл	456,36 \pm 29,8*	552,73 \pm 57,7	437,93 \pm 30,1*	511,61 \pm 30,2	571,96 \pm 30,1	200–900
CD19, кл./мкл	234,72 \pm 41,1	229,07 \pm 31,4	190,63 \pm 16,4*	225,15 \pm 13,6	249,76 \pm 20,2	100–500
CD16/56, кл./мкл	232,13 \pm 29,6	244,56 \pm 57,9	526,03 \pm 31,2*	265,93 \pm 20,5*	387,12 \pm 18,3	5–200
CD3+25, кл./мкл	38,39 \pm 12,1*	43,6 \pm 7,6*	135,59 \pm 24,8	25,27 \pm 7,6*	145,69 \pm 1,1	60–400
CD3+HLA-DR, кл./мкл	130,34 \pm 20,8*	148,56 \pm 29,6*	11,39 \pm 0,12*	54,7 \pm 4,7	82,93 \pm 36,9	3–200
IgA, г/л	1,59 \pm 0,1*	1,83 \pm 0,2*	1,27 \pm 0,1*	3,04 \pm 0,1	3,11 \pm 0,2	0,8–3,5
IgM, г/л	1,45 \pm 0,1*	1,33 \pm 0,2	1,37 \pm 0,8	1,32 \pm 0,1	1,73 \pm 0,1	0,5–3,0
IgG, г/л	14,95 \pm 0,9	15,33 \pm 1,1	5,86 \pm 0,7*	20,53 \pm 0,9*	13,96 \pm 0,5	8,6–19
НСТ, %	7,38 \pm 1,6	7,09 \pm 2,1	21,79 \pm 1,2*	4,4 \pm 1,2	7,71 \pm 0,7	5-12
АФ, %	27,69 \pm 2,9	25,25 \pm 3,2	31,11 \pm 0,1*	20,7 \pm 2,2	22,52 \pm 1,1	40-70
ИФ, усл.ед.	3,43 \pm 0,3*	3,44 \pm 0,4*	3,11 \pm 0,1*	2,5 \pm 0,3	5,92 \pm 0,1	3-4,5

Примечание: * — достоверность отличий между обследованными работниками и контрольной группой; $p \leq 0,05$.

Реализация механизмов регуляции активности Т-клеток при контакте с асбестом связана с секрецией профибротических цитокинов и факторов роста. Анализ полученных результатов показал изменение популяций иммунокомпетентных клеток при увеличении стажа преимущественно у работников, контактирующих с хризотил-асбестом. Клеточная реакция контролируется экспрессией коингибирующих молекул, одна из которых — белок запрограммированной гибели (PD-1) — экспрессируется на Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, антигенпрезентирующих клетках и участвует в подавлении клеточной пролиферации и ингибировании цитокинов при связывании со специфическим лигандом PD-Ls [206; 229]. Изменение иммунного статуса с увеличением стажа может быть связано с реализацией защитного механизма. В проведенном исследовании установлено снижение среднего количества зрелых Т-лимфоцитов с увеличением стажа: до 10 лет — $1720,79 \pm 193,4$ кл/мкл (ДИ 95 % 1247,6–2193,6); более 20 лет — $1328,17 \pm 92,3$ кл/мкл (ДИ 95 % 1134,9–1521,4); $p = 0,04$ (Рисунок 20).

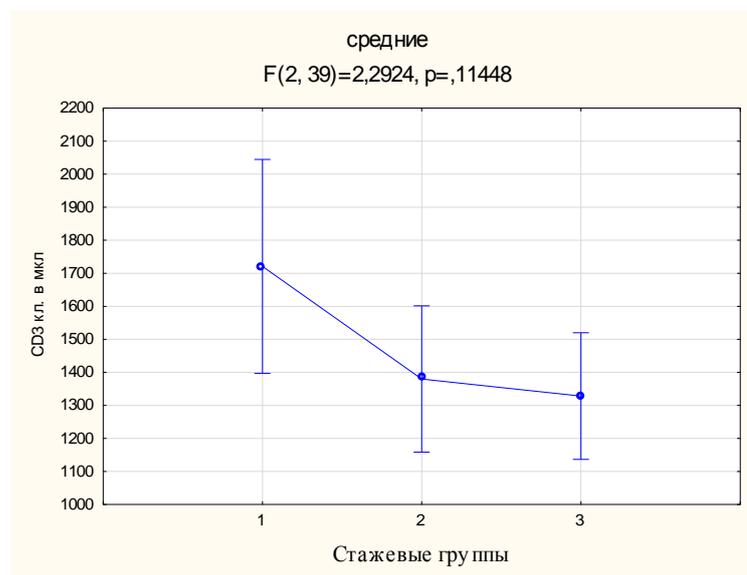


Рисунок 20 — Изменение количества CD3 - лимфоцитов в зависимости от стажа (1 — стаж менее 10 лет, 2 — стаж 10–20 лет, 3 — стаж более 20 лет; вертикальные полосы обозначают 95 % доверительные интервалы)

Похожая динамика выявлена при анализе количества Т-хелперов. Достоверное снижение выявлено у работников со стажем работы менее 10 лет ($1054,54 \pm 46,4$ кл/мкл; ДИ 95 % 808,9–1299,7) и 10–20 лет ($770,93 \pm 72,7$ кл/мкл; ДИ 95 % 615,01–926,9); $p = 0,04$; и между менее 10 лет ($1054,54 \pm 46,4$ кл/мкл; ДИ 95 % 808,9–1299,7) и более 20 лет и ($763,31 \pm 66,6$ кл/мкл; ДИ 95 % 623,9–902,8); $p = 0,03$ (Рисунок 21).

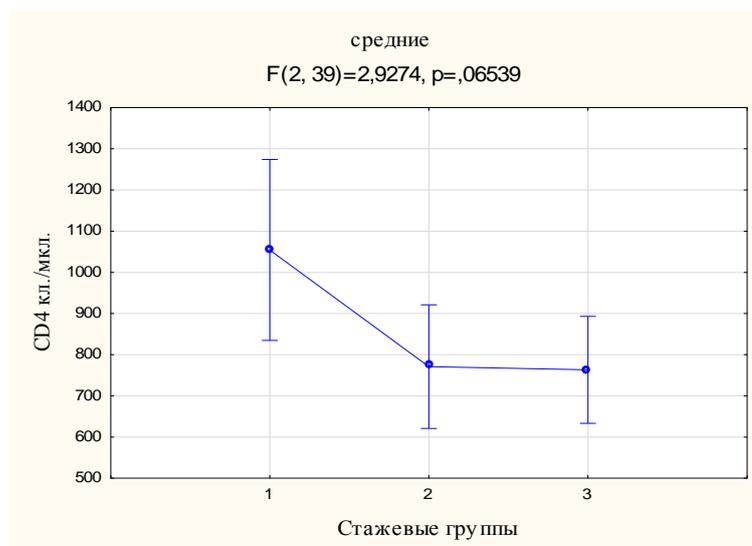


Рисунок 21 — Изменение количества CD4-лимфоцитов в зависимости от стажа (1 — стаж менее 10 лет, 2 — стаж 10–20 лет, 3 — стаж более 20 лет; вертикальные полосы обозначают 95 % доверительные интервалы)

Снижение В-лимфоцитов зарегистрировано у работников при увеличении стажа с $286,19 \pm 72,6$ (ДИ 95 % 108,4–463,9) до $64,59 \pm 27,6$ кл/мкл (ДИ 95 % 105,3–223,9) при стаже 10–20 лет; $p = 0,03$ (Рисунок 22).

Антиген HLA-DR присутствует на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Популяцию клеток CD3+HLA-DR относят к активированным лимфоцитам, часто повышающихся при аутоиммунных заболеваниях. Снижение количества CD3+HLA-DR в 2,9 раза — с $273,31 \pm 128,4$ (ДИ 95 % 141,1–587,7) при стаже менее 10 лет до $92,77 \pm 9,4$ кл/мкл (ДИ 95 % 72,7–112,9) при стаже 10–20 лет ($p = 0,01$) — может быть связано с активацией апоптоза. (Рисунок 23).

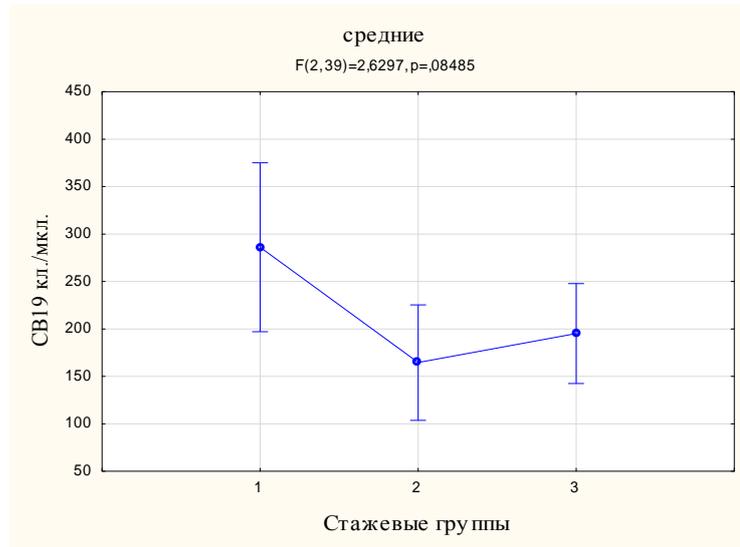


Рисунок 22 — Изменение количества В - лимфоцитов в зависимости от стажа (1 — стаж менее 10 лет, 2 — стаж 10–20 лет, 3 — стаж более 20 лет; вертикальные полосы обозначают 95 % доверительные интервалы)

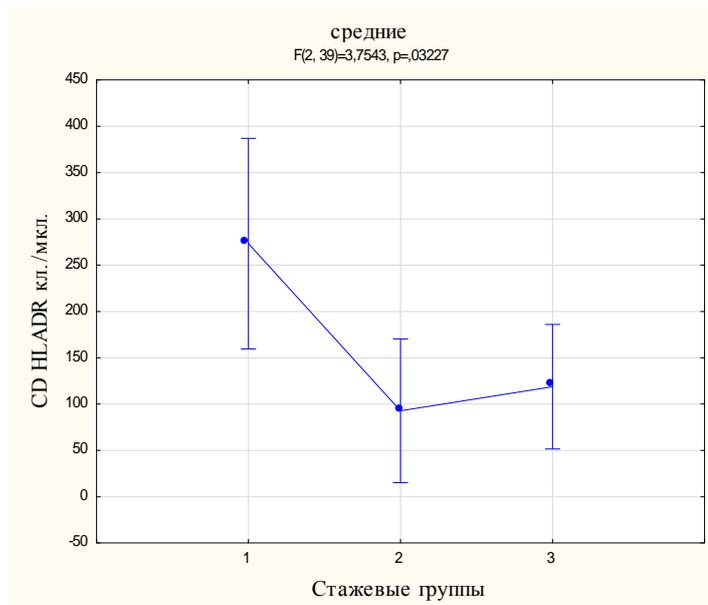


Рисунок 23 — Изменение количества CD3+HLA-DR в зависимости от стажа (1 — стаж менее 10 лет, 2 — стаж 10–20 лет, 3 — стаж более 20 лет; вертикальные полосы обозначают 95 % доверительные интервалы)

Обращает внимание снижение $\gamma\delta$ -Т-клеток, участвующих в формировании иммунитета слизистых оболочек у работников, подвергающихся воздействию

углерода пыли с $51,24 \pm 14,3$ до $24,1 \pm 6,4$ кл/мкл при увеличении стажа от < 10 до > 20 лет; $p = 0,03$. Снижение происходило постепенно (Рисунок 24).

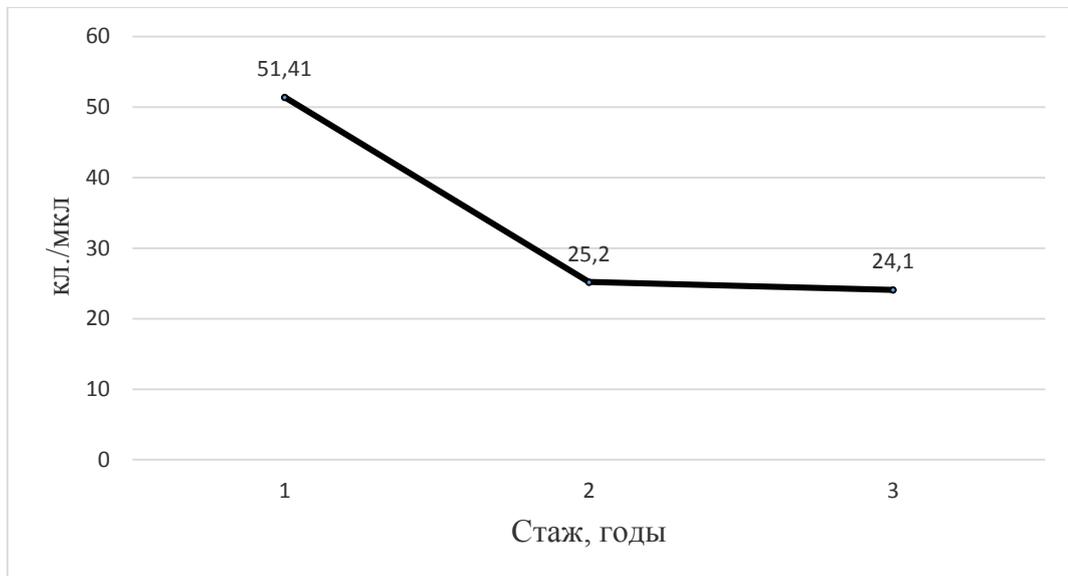


Рисунок 24 — Динамика $\gamma\delta$ -Т-клеток в зависимости от стажа у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих углерода пыли

5.2 Особенности иммунного статуса работников, подвергающихся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (железосодержащую)

Внутригрупповой анализ результатов исследования иммунного статуса у 43 работников показал снижение клеточного звена при сравнении с контролем (CD3, CD4, CD8, CD3+25+, CD19, CD3+HLA-DR+). При сравнении с референсными значениями снижено количество активированных лимфоцитов CD3+25+, количество натуральных киллеров CD16/56 повышалось у всех обследованных (Таблица 24).

Таблица 24 — Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у работников 2 группы; $M \pm m$

Показатель	2 группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 52)	Референсный интервал
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,43 \pm 0,3	6,63 \pm 0,3	4,5–11
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,83 \pm 0,07*	2,26 \pm 0,1	1,32–3,57
CD3, кл/мкл	1272,31 \pm 49,4*	1608,46 \pm 63,3	700–2100
CD4, кл/мкл	736,98 \pm 32,3*	914,17 \pm 38,9	300–1400
CD8, кл/мкл	437,91 \pm 23,5*	571,96 \pm 30,1	200–900
CD19, л/мкл	183,61 \pm 41,1*	249,76 \pm 20,2	100–500
CD16/56, кл/мкл	309,74 \pm 27,1*	387,12 \pm 18,3	5–200
CD3+25+, кл/мкл.	23,84 \pm 5,1*	145,69 \pm 1,1	60–400
CD3+HLA-DR+ кл/мкл.	45,5 \pm 4,3*	82,93 \pm 36,9	3–200
IgA, г/л	2,79 \pm 0,2	3,11 \pm 0,2	0,8–3,5
IgM, г/л	1,32 \pm 0,2	1,73 \pm 0,1	0,5–3,0
IgG, г/л	16,97 \pm 0,9*	13,96 \pm 0,5	8,6–19

Примечание: * — отличия показателей между работниками анализируемой и контрольной групп достоверны; $p < 0,05$

Реакция клеток на воздействие аэрозолей, содержащих железо, марганец, ванадий, прежде всего характеризуется развитием окислительного стресса из-за дисбаланса в системе оксиданты-антиоксиданты и сопровождается повреждением эндоплазматической сети, митохондрий и усилением экспрессии апоптотических белков [184, 213]. В результате происходит подавление клеточной пролиферации и сокращение клеточных популяций [127; 166; 186; 199]. Вероятно, подобный механизм реализуется у работников конвертерного цеха, что выражается снижением количества иммунокомпетентных клеток.

В проведенном исследовании выявлено достоверное снижение фагоцитарного индекса нейтрофилов у обследованных работников по сравнению с контролем, что, возможно, свидетельствует об истощении функциональных возможностей и формировании дисфункции нейтрофилов (Таблица 25).

Таблица 25 — Показатели фагоцитарного звена иммунитета у работников второй группы; Ме (25–75 %)

Показатели	2 группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 52)	Референсный интервал
НСТ, %	3,0 (2,0-5,2)	4,5 (3,1-7,0)	5-12
АФ, %	19,0 (15,1-25,2)	22,01 (16,2-30,8)	40-70
ИФ, усл. ед.	2,11* (1,7-3,1)	3,26 (2,6-3,7)	3-4,5

Примечание: * — разница показателей достоверна при сравнении с контрольной группой; $p < 0,01$.

Функционально нейтрофилы относят к клеткам врожденного иммунитета, участвующие в фагоцитозе вдыхаемых пылевых частиц. Избыток частиц вокруг фагоцитов со временем препятствует поступлению питательных веществ к клетке, повреждает клеточные митохондрии и снижает активность лизосомальных ферментов, что приводит к снижению бактерицидных возможностей [68]. Взаимодействие между нейтрофилами и CD3+25+ необходимо для развития иммунного ответа в направлении быстрого деления Т-клеток, но в случае высокой нагрузки фагоцитов пылевыми частицами процесс сигналинга нарушается, что приводит к снижению эффективности клеточного звена [32; 111].

Анализ изменения иммунного ответа в зависимости от стажа показал существенное снижение IgM с $1,45 \pm 0,2$ (95 % ДИ 0,92–1,99) до $0,95 \pm 0,2$ мг/л (95 % ДИ 0,61–1,29) при увеличении стажа с 10 лет до 20 и более лет; $p = 0,08$.

5.3 Показатели иммунного статуса у работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей

По результатам обследования 48 работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, оказывающих комбинированное действие, проведен внутригрупповой анализ показателей иммунного статуса. Выявлено достоверное снижение (по сравнению с контролем) уровня IgM и количества лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2 у обследованных плавильщиков (Таблица 26).

Таблица 26 — Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей, ($M \pm m$)

Показатель	3 группа (n = 48)	Контрольная группа (n = 52)	Референсный интервал
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,75 \pm 0,2	6,63 \pm 0,3	4,5–11
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,21 \pm 0,1	2,26 \pm 0,1	1,32–3,57
CD3, кл./мкл.	1642,67 \pm 73,9	1608,46 \pm 63,3	700–2100
CD4, кл./мкл.	966,15 \pm 49,1	914,17 \pm 38,9	300–1400
CD8, кл./мкл.	563,19 \pm 37,6	571,96 \pm 30,1	200–900
CD19, кл./мкл.	226,72 \pm 16,2	249,76 \pm 20,2	100–500
CD16/56, кл./мкл.	296,69 \pm 2,1	387,12 \pm 18,3	5–200
CD3+25+, кл./мкл.	8,79 \pm 1,44*	145,69 \pm 1,1	60–400
CD3+HLA-DR+	90,67 \pm 36,4	82,93 \pm 36,9	3–200
IgA, г/л	2,95 \pm 0,2	3,11 \pm 0,2	0,8–3,5
IgM, г/л	1,15 \pm 0,1*	1,73 \pm 0,1	0,5–3,0
IgG, г/л	15,49 \pm 0,6	13,96 \pm 0,5	8,6–19

Примечание: * — разница показателей достоверна при сравнении с контрольной группой; $p < 0,01$.

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); $p = 0,03$ (Рисунок 25).

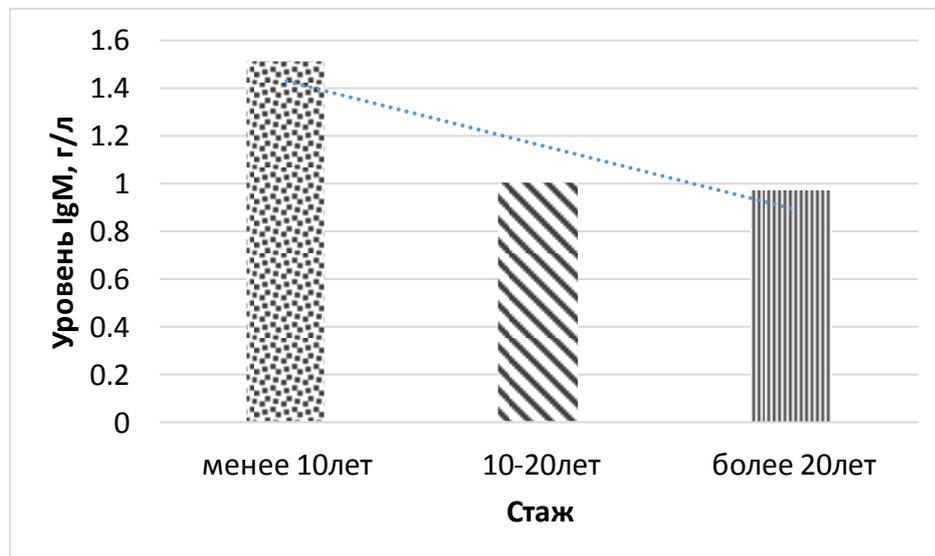


Рисунок 25 — Изменение уровня IgM у работников, подвергающихся воздействию аэрозоля комбинированного действия в зависимости от стажа

Снижение иммуноглобулинов данного класса, с одной стороны, является естественным иммунологическим процессом при длительном хроническом воздействии антигенов и замедлении конечной дифференцировки IgM — продуцирующих плазматических клеток, а с другой стороны, может быть результатом изменения активности регуляторных клеток. В настоящем исследовании выявлено снижение CD3+25+, которые относят к такой популяции.

В отличие от первой и второй групп у работников третьей группы выявлено снижение лимфоцитов в популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Несмотря на недостаточно изученную роль этой популяции в иммунном надзоре, эти лимфоциты являются преобладающей популяцией на слизистой оболочке и относятся к промежуточному звену между врожденным и адаптивным иммунным ответом. Определение количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у обследованных работников позволяет предположить снижение иммунного ответа на слизистых оболочках, так как они способны

распознавать антигены, экспрессируемые трансформированными в результате воспаления или окислительного стресса эпителиальными клетками [210].

Динамика количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в зависимости от стажа представлена на рисунке 26.

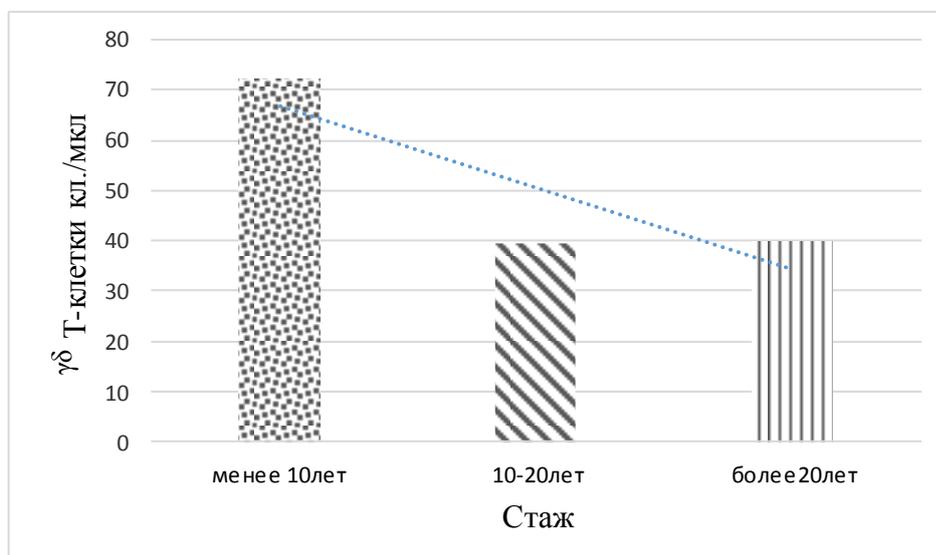


Рисунок 26 —Изменение количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у работников, подвергающихся воздействию смешанного аэрозоля, в зависимости от стажа

Статистически значимое снижение показателя наблюдается при стаже работы более 20 лет — $39,73 \pm 10,1$ кл/мкл. (95 % ДИ 17,3-62,1) против $72,29 \pm 13,1$ кл/мкл (95 % ДИ 43,9–100,7) у малостажированных.

Показатели фагоцитарного звена у рабочих не отличались от контроля (Таблица 27). Двухкратное снижение активности фагоцитоза нейтрофилов по сравнению с референсными значениями не только у обследованных работников, но и в контроле может быть обусловлено региональной особенностью.

Таблица 27 — Показатели фагоцитарного звена иммунитета у работников 3 группы; Ме (25–75 %)

Показатели	3 группа (n = 48)	Контрольная группа (n = 52)	Референсный интервал
НСТ, %	4,0 (2,0-6,0)	4,5 (3,1-7,0)	5-12
АФ, %	20,51 (13,5-25,5)	22,01 (16,2-30,8)	40-70
ИФ, усл. ед.	2,16 (1,7-3,1)	3,26 (2,6-3,7)	3-4,5

Клетки нейтрофильно-макрофагального ряда являются элементами врожденного иммунитета и способны быстро реагировать не только на производственные аэрополлютанты, но и на загрязнители окружающей среды, климатические факторы. Возможный механизм снижения активности фагоцитоза при сохраняющемся количестве клеток связан с изменением физико-химических характеристик клеточной мембраны в результате взаимодействия нейтрофилов с металлами, попадающими в организм при дыхании [6].

5.4 Примеры результатов клинико-иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей разного состава

Пример 1

Пациент М., 43 года, машинист конвейера (участок обогащения и переработки), стаж работы 7 лет, не курит. Жалобы не предъявляет.

Анамнез. Хронические заболевания — нет; аллергоанамнез — спокойный; частота ОРВИ не превышает 3-х раз в год; постоянный прием лекарственных препаратов отрицает.

Данные объективного осмотра: правильное телосложение, рост — 164 см, вес — 64 кг; кожа и видимые слизистые оболочки — без особенностей; грудная клетка правильной формы; дыхание везикулярное; при перкуссии — легочный звук;

хрипы при аускультации не прослушиваются; ЧД — 16 в минуту; АД — 120/80; ЧСС — 78 в минуту; живот мягкий, безболезненный; печень — 10-9-8; стул, диурез без особенностей.

Функция внешнего дыхания в норме.

КТ легких: легочная ткань незначительно повышенной воздушности (2 % объем эмфизематозной ткани), объем одинаков с двух сторон; лёгочный рисунок усилен за счёт фиброза в нижних и средних лёгочных полях с намечающейся сетчатой деформацией, прослеживается до висцеральной плевры; бронхи проходимы, просветы не деформированы; внутригрудные лимфатические узлы не увеличены; плевральные листки без особенностей.

Заключение — подозрение на пневмокониоз.

Иммунный статус:

Лейкоциты 4,8 Лимфоциты 1,52

CD³⁺-ЛФ 80,7-1224 (норма 52-76% 950-1800×10³/л)

CD¹⁹⁺-ЛФ 9,6-146 (норма 6-18% 150-400×10³/л)

CD⁴⁺-ЛФ 54-821 (норма 31-46% 300-1400×10⁹/л)

CD⁸⁺- ЛФ 26-398 (норма 23-40% 450-850×10³/л)

CD^{16/56+}-ЛФ 9,2-140 (норма 9-19% 180-420×10³/л)

CD3+25+ 1,5-22,8 (норма 4-9% 120-550×10³/л)

CD3+HLA-DR 6,8-103,4 (норма 2-12% 3,0-200×10³/л)

Соотношение CD⁴⁺/ CD⁸⁺(1,2-2,4) 2,1

IgG 8,74 (норма 8,6-19,0 г/л)

IgA 0,84 (норма 0,8-3,5 г/л)

IgM 2,41 (норма 0,5-3,0 г/л)

sIgA 31,26 (норма 115-300 мг/мл)

ЦИК 49 (норма 50-80 опт.ед.)

Фагоцитоз — АФ (40–70 %) – 17; ИФ (5-12 %) — 1,8; НСТ (5-12 %) — 3.

Заключение. Признаки формирования иммунологической дисфункции с вовлечением показателей клеточного звена за счет снижения относительного количества активированных лимфоцитов с маркером поздней активации и

повышением относительного количества Т-хелперов; снижением фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов. Снижена активность топического иммунитета.

Пример 2

Пациент К., 53 года, водитель в карьере (участок добычи и транспортировки), стаж работы 22 года, не курит. Жалобы не предъявляет.

Анамнез. Хронические заболевания — нет; аллергоанамнез — спокойный; частота ОРВИ не превышает 3-х раз в год; пневмония — отрицает; постоянный прием лекарственных препаратов — отрицает.

Данные объективного осмотра: правильное телосложение, рост — 180 см, вес — 117 кг; кожа и видимые слизистые оболочки — без особенностей; грудная клетка правильной формы; дыхание везикулярное; при перкуссии — легочный звук; хрипы при аускультации не прослушиваются; ЧД — 16 в минуту; АД — 120/80; ЧСС — 84 в минуту; живот мягкий, безболезненный; печень — 9-9-8; стул, диурез без особенностей.

Функция внешнего дыхания в норме.

КТ-легких: легочная ткань неравномерно повышенной воздушности (18 % объем эмфизематозной ткани); лёгочный рисунок усилен за счёт фиброза в нижних и средних лёгочных полях с намечающейся сетчатой деформацией, прослеживается до висцеральной плевры; бронхи проходимы, просветы не деформированы; внутригрудные лимфатические узлы не увеличены; плевральные листки без особенностей.

Заключение — подозрение на пневмокониоз.

Иммунный статус:

Лейкоциты 5,1 (норма $4-8,6 \cdot 10^9/\text{л}$)

Лимфоциты 1,68 (норма $2 - 4,1 \cdot 10^9/\text{л}$)

CD³⁺-ЛФ 69,7-769 (норма $52-76 \% 950-1800 \times 10^3/\text{л}$)

CD¹⁹⁺-ЛФ 9,6-146 (норма $6-18 \% 150-400 \times 10^3/\text{л}$)

CD⁴⁺-ЛФ 45,8-769 (норма $31-46 \% 300-1400 \times 10^9/\text{л}$)

CD⁸⁺- ЛФ17,5-294 (норма 23-40 % 450-850×10³/л)

CD^{16/56+}-ЛФ 16,4-275,5 (норма 9-19 % 180-420×10³/л)

CD3+25+-ЛФ 3,6-60,5 (норма 4-9 % 120-550×10³/л)

CD3+HLA-DR 3,1-52,1 (норма 2-12 % 3,0-200×10³/л)

Соотношение CD⁴⁺/ CD⁸⁺(1,2-2,4) 2,6

IgG 11,41 (норма 8,6-19,0 г/л)

IgA 1,63 (норма 0,8-3,5 г/л)

IgM 1,91 (норма 0,5-3,0 г/л)

sIgA 182,5 (норма 115-300 мг/мл)

ЦИК 45(норма 50-80 опт.ед.)

Фагоцитоз — АФ (40–70 %) — 29; ИФ (5-12 %) — 3,8; НСТ (5-12 %) — 3.

Заключение. Признаки снижения фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов.

Пример 3

Пациент Л., 36 лет, подручный сталевара, стаж 15 лет, не курит в течение 2 лет, индекс курения — 10.

Жалобы: редкий кашель с отходящей слизистой мокротой.

Анамнез. Хронические заболевания — нет; аллергоанамнез — спокойный; частота ОРВИ не превышает 3-х раз в год; постоянный прием лекарственных препаратов — отрицает.

Данные объективного осмотра: правильное телосложение, рост — 174 см, вес — 72 кг; кожа и видимые слизистые оболочки — без особенностей; грудная клетка правильной формы; дыхание диффузно ослаблено; при перкуссии — коробочный звук; хрипы при аускультации не прослушиваются; ЧД — 16 в минуту; АД — 120/75; ЧСС — 74 в минуту; живот мягкий, безболезненный; печень — 10-9-8; стул, диурез — без особенностей.

Функция внешнего дыхания в норме.

КТ-легких: легочная ткань незначительно повышенной воздушности (34 % объем эмфизематозной ткани), прозрачность легочной паренхимы на уровне

нижних долей неравномерно снижена по типу «матового стекла» за счет пневмофиброза; лёгочный рисунок усилен за счёт фиброза в нижних и средних лёгочных полях с намечающейся сетчатой деформацией, прослеживается до висцеральной плевры; бронхи проходимы, просветы не деформированы; внутригрудные лимфатические узлы не увеличены; плевральные листки без особенностей.

Заключение — подозрение на пневмокониоз.

Иммунный статус:

Лейкоциты 3,3 (норма 4-8,6*10⁹/л)

Лимфоциты 1,48 (норма 2 - 4,1*10⁹/л)

CD³⁺-ЛФ 78,4-1164,0 (норма 52-76 % 950-1800×10³/л)

CD¹⁹⁺-ЛФ 9,3-137,6 (норма 6-18 % 150-400×10³/л)

CD⁴⁺-ЛФ 52,4-775,5 (норма 31-46 % 300-1400×10⁹/л)

CD⁸⁺- ЛФ 23,8-352 (норма 23-40 % 450-850×10³/л)

CD^{16/56+}-ЛФ 13,5-200 (норма 4-9 % 120-550×10³/л)

CD3+25+ ЛФ5-74,0 (норма 9-19 % 180-420×10³/л)

CD3+HLA-DR-ЛФ 3,8 -56

Соотношение CD⁴⁺/ CD⁸⁺(1,2-2,4) 2,2 (норма 2-12 % 3,0-200×10³/л)

IgG 17,81 (норма 8,6-19,0 г/л)

IgA 2,3 (норма 0,8-3,5 г/л)

IgM 2,51 (норма 0,5-3,0 г/л)

sIgA 486,8 (норма 115-300 мг/мл)

ЦИК 19 (норма 50-80 опт.ед.)

Фагоцитоз — АФ (40-70 %) — 16; ИФ (5-12 %) — 1,9; НСТ (5-12 %) — 2.

Заключение. Признаки формирования иммунологической дисфункции с вовлечением показателей клеточного звена за счет снижения относительного количества лейкоцитов и лимфоцитов, абсолютного количества В-лимфоцитов; снижение фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов.

Пример 4

Пациент Б., 37 лет, плавильщик, анодное отделение медеплавильного цеха, стаж 22 года, индекс курения — 18. Жалобы не предъявляет.

Анамнез. В возрасте 4 лет — вирусный гепатит А, в 10 месяцев — внебольничная пневмония 2-сторонняя. Хронические заболевания — нет; аллергоанамнез — спокойный; частота ОРВИ не превышает 3-х раз в год; постоянный прием лекарственных препаратов — отрицает.

Данные объективного осмотра: правильное телосложение, рост — 172 см, вес — 64 кг; кожа и видимые слизистые оболочки — без особенностей; грудная клетка правильной формы; дыхание везикулярное; при перкуссии — легочный звук; хрипы при аускультации не прослушиваются; ЧД — 16 в минуту; АД — 120/80; ЧСС — 78 в минуту; живот мягкий, безболезненный; печень — 10-9-8; стул, диурез без особенностей.

Функция внешнего дыхания — в норме.

Рентгенологическое обследование легких — без патологии.

Иммунный статус:

Лейкоциты 7,9 (норма $4-8,6 \cdot 10^9/\text{л}$)

Лимфоциты 2,91 (норма $2 - 4,1 \cdot 10^9/\text{л}$)

CD³⁺-ЛФ 84,1-2445 (норма $52-76 \% 950-1800 \times 10^3/\text{л}$)

CD¹⁹⁺-ЛФ 1,3-36 (норма $6-18 \% 150-400 \times 10^3/\text{л}$)

CD⁴⁺-ЛФ 46,5-1352 (норма $31-46 \% 300-1400 \times 10^9/\text{л}$)

CD⁸⁺- ЛФ 30,2-878 (норма $23-40 \% 450-850 \times 10^3/\text{л}$)

CD^{16/56+}-ЛФ 1,3-38 (норма $9-19 \% 180-420 \times 10^3/\text{л}$)

CD₃+25+ 0 – 0 (норма $4-9 \% 120-550 \times 10^3/\text{л}$)

CD₃+HLA-DR 0,8-23 (норма $2-12 \% 3,0-200 \times 10^3/\text{л}$)

Соотношение CD⁴⁺/ CD⁸⁺(1,2-2,4) 1,5

IgG 20,32 (норма 8,6-19,0 г/л)

IgA 4,74 (норма 0,8-3,5 г/л)

IgM 1,84 (норма 0,5-3,0 г/л)

sIgA 115,4 (норма 115-300 мг/мл)

ЦИК 63 (норма 50-80 опт.ед.)

Фагоцитоз — АФ (40-70 %) — 24; ИФ (5-12 %) — 2,7; НСТ (5-12 %) — 3,0.

Заключение. Признаки формирования иммунологической дисфункции с вовлечением показателей клеточного звена за счет снижения относительного количества активированных лимфоцитов с маркером ранней активации, снижением количества В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, снижением фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов.

Обобщая результаты углубленного обследования, были отмечены разные фенотипы иммунного ответа при воздействии промышленных аэрозолей разного типа.

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 28).

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; $p=0,00$).

Таблица 28— 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; $p < 0,05$.

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 против измененных собственных клеток организма.

Резюме

Воздействие промышленных аэрозолей разного состава сопровождается формированием разных типов иммунного ответа.

У работников всех изучаемых групп формируется недостаточность иммунокомпетентных клеток, регулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеточного звена.

У работников первой группы дефицит усугубляется с увеличением стажа.

В первой группе изменения соответствуют аутоиммунному типу. У обследованных работников второй группы выявлены признаки формирования иммунной недостаточности с вовлечением клеточного звена и признаки развития хронического воспалительного процесса на слизистых. У работников третьей группы гипореактивный иммунный ответ проявлялся не только снижением активированных лимфоцитов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, но и снижением уровня IgM, а также лимфоцитов ($\gamma\delta$ Т-клеток), участвующих в защите слизистых оболочек от инфекций. Изменения прогрессировали с увеличением стажа работы.

Глава 6.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ РАЗНОГО СОСТАВА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIA*

Функциональные нарушения иммунной системы при воздействии промышленных аэрозолей могут характеризоваться развитием иммунологической недостаточности и способствовать персистенции пневмококков на слизистых оболочках. У всех носителей *S. pneumoniae* и 264 здоровых работников анализируемых групп исследовали клеточное, гуморальное и фагоцитарное звенья иммунитета.

6.1 Результаты иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (хризотил-асбест, углерода пыли) в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*

У носителей *S. pneumoniae* в первой группе при сравнении со здоровыми работниками выявлено снижение Т-лимфоцитов преимущественно за счет Т-хелперов. Вероятным признаком хронического иммунного воспаления является повышение уровня IgG, выявленное у носителей по сравнению с контрольной группой и здоровыми работниками. При сравнении с группой контроля иммунный ответ носителей пневмококков характеризуется признаками развития воспалительного процесса на слизистой оболочке, проявляющегося повышенным количеством $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, IgG и недостаточностью регулирующих клеточный иммунитет лимфоцитов. Обусловленность активации иммунного ответа пневмококками связана со способностью $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов секретировать интерферон-гамма, ИЛ-17, TNF- α , влиять на В-клетки [145, 210] (Таблица 29). Повышение уровня IgG подтверждает, что бессимптомное носительство является инфекционным процессом.

Таблица 29 — Показатели иммунного статуса у работников 1 группы в зависимости от носительства *Streptococcus pneumoniae*; $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 30)	Носители (n = 9, углерода пыли)	Носители (n = 21, хризотил-асбест)	Здоровые работники (n = 122)	Контрольная группа (n = 52)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,69 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,5$	$6,14 \pm 1,2$	$6,81 \pm 0,2$	$6,63 \pm 0,3$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$2,46 \pm 0,4$	$2,09 \pm 0,1$	$2,31 \pm 0,2$	$2,06 \pm 0,1$	$2,26 \pm 0,1$
CD3, кл. в мкл	$1503,79 \pm 76,3^*$	$1527,78 \pm 77,2^*$	$1493,64 \pm 103,8$	$1661,22 \pm 39,2$	$1608,46 \pm 63,3$
CD4, кл. в мкл	$891,35 \pm 35,3^*$	$959,1 \pm 59,4^*$	$876,38 \pm 42,9$	$1528,78 \pm 45,6$	$914,17 \pm 36,5$
CD8, кл. в мкл	$542,48 \pm 37,2$	$498,78 \pm 45,1$	$560,1 \pm 49,1$	$610,08 \pm 22,7$	$571,96 \pm 30,1$
CD19, кл. в мкл	$235,68 \pm 18,02$	$230,1 \pm 33,8$	$247,11 \pm 20,8$	$245,87 \pm 9,1$	$249,76 \pm 20,2$
CD16/56, кл. в мкл	$362,49 \pm 33,8$	$279,67 \pm 41,6$	$418,62 \pm 35,6$	$365,35 \pm 15,8$	$387,12 \pm 18,3$
$\gamma\delta$ -Т кл. кл. в мкл	$52,77 \pm 12,1^1$	$50,5 \pm 11,8^*$	$68,27 \pm 15,6^1$	$68,69 \pm 5,9$	$32,75 \pm 6,1$
CD3+25+, кл. в мкл	$12,89 \pm 4,9^1$	$11,89 \pm 3,2^1$	$61,71 \pm 0,4^{*1}$	$28,75 \pm 9,6$	$145,69 \pm 1,1$
CD3+HLA-DR+	$52,67 \pm 9,1$	$48,6 \pm 8,7^1$	$21,52 \pm 0,1^{*1}$	$55,34 \pm 5,6$	$82,93 \pm 36,9$
IgA, г/л	$2,62 \pm 0,3$	$3,53 \pm 0,4^*$	$1,71 \pm 0,4$	$2,78 \pm 0,1$	$3,11 \pm 0,2$
IgM, г/л	$1,57 \pm 0,1$	$1,57 \pm 0,3$	$2,152 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,2$	$1,73 \pm 0,1$
IgG, г/л	$26,39 \pm 1,7^*$	$24,97 \pm 1,7^{*1}$	$27,81 \pm 2,3^{*1}$	$18,19 \pm 0,9$	$13,96 \pm 0,5$
НСТ, %	$6,22 \pm 1,3$	$6,22 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,4$	$3,93 \pm 0,6$	$7,71 \pm 0,7$
АФ, %	$22,33 \pm 3,8$	$21,33 \pm 3,5$	$22,51 \pm 2,6$	$20,28 \pm 1,2$	$22,52 \pm 1,1$
ИФ, усл. ед.	$2,46 \pm 0,4^1$	$2,54 \pm 0,8^1$	$3,17 \pm 0,7$	$2,49 \pm 0,1$	$5,92 \pm 0,1$

Примечание: * — отличия достоверны между носителями и здоровыми работниками; ¹ — между носителями и контрольной группой; $p < 0,05$.

У носителей, контактирующих с аэрозолями, содержащими углерода пыли, при сравнении со здоровыми работниками так же, как и в целом в 1 группе, выявлены признаки формирования недостаточности клеточного звена с вовлечением зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов. Гуморальное звено активировано за счет повышения концентрации IgA и IgG, что характерно для хронического воспаления, локализованного на слизистой оболочке. При сравнении с контрольной группой снижено количество клеток в популяциях регуляторных клеток (распознающих поступающие в организм антигены и регулирующих пролиферацию Т-клеток: CD3+HLA-DR+ и CD3+25+).

У носителей, контактирующих с хризотил-асбестом, по сравнению со здоровыми работниками и контрольной группой, повышено количество лимфоцитов, регулирующих пролиферацию Т-лимфоцитов, и снижено количество распознающих антигены лимфоцитов, что может способствовать формированию ответа по типу аутоиммунного. Активированные лимфоциты регулируют активность Т-хелперов в ходе инфекционного процесса и участвуют в поддержании активности натуральных киллеров за счет продукции интерферон-гамма, перфоринов и гранзима В и сохраняют память о первичной инфекции, вызванной пневмококками, участвуют в защите от тяжелых инвазивных форм пневмококковой инфекции [141; 159; 175; 231; 253]. По сравнению с контролем выявлено увеличение популяции $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, IgG, что характерно для активации иммунного ответа на слизистых (Таблица 28).

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, $F(3,18) = 3,81$; $p = 0,03$.

Уравнение множественной линейной регрессии описывается формулой:

$$CT = 30,0 + 0,029 \times \gamma\delta\text{-T} + 0,13 \times CD16/56 - 0,0034 \times CD4, \quad (3)$$

где CT — прогнозируемый уровень бактериальной нагрузки *Streptococcus pneumoniae*;

$\gamma\delta-T$, $CD16/56$, $CD4$ — абсолютное количество лимфоцитов в соответствующей популяции;

$30,0$ — свободный член.

Отсутствие линейной регрессионной зависимости между показателями иммунной системы, не вошедшими в модель, может свидетельствовать о нелинейной зависимости, или отражает ареактивность в отношении пневмококков.

Приобретение пневмококками генов резистентности к антибиотикам через мутации, происходящие под влиянием токсических компонентов промышленных аэрозолей, и способность распространяться горизонтальным путем является тревожным предвестником распространения бактерий с двойной устойчивостью к металлам и антибиотикам [121]. У работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих углерода пыли, распространенность гена *Mef* составила 100 %, так же, как и в контрольной группе, но уровень нагрузки детерминантами резистентности *Mef* был выше, чем в контроле, вне зависимости от статуса носительства (носители — $20,0 \pm 2,7$; здоровые работники — $21,2 \pm 2,6$; контрольная группа — $25,9 \pm 3,2$ Ct; $p < 0,05$). Распространенность *ErmB* у обследованных работников была выше (85,4 %), чем в контрольной группе (74 %); $p > 0,05$. Уровень нагрузки не отличался (носители — $27,1 \pm 2,7$; здоровые работники — $29,2 \pm 2,8$; контрольная группа — $30,3 \pm 3,4$ Ct; $p > 0,05$) (Рисунок 27).

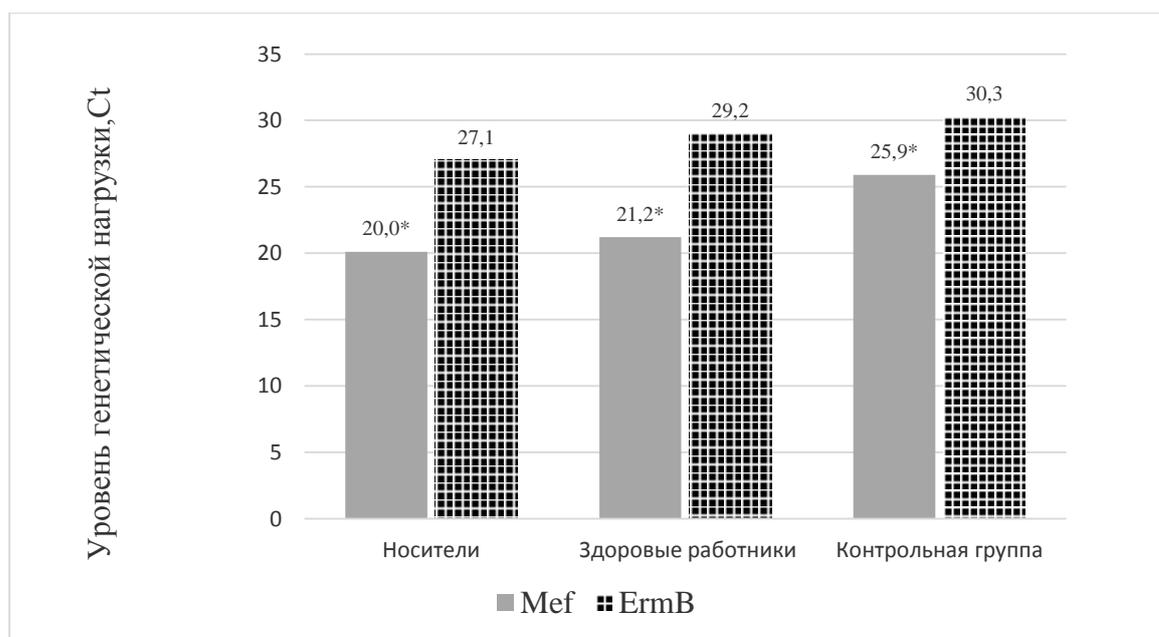


Рисунок 27 — Уровень нагрузки детерминантами резистентности к антибиотикам работников 1 группы, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, содержащих углерода пыли (* — различия достоверны; $p < 0,05$)

6.1.1 Результаты иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (железосодержащую) в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumonia*

У носителей *S. pneumonia* по сравнению с контролем признаки формирования недостаточности клеточного звена проявляются снижением лимфоцитов, количества цитотоксических/супрессоров (CD8) лимфоцитов, натуральных киллеров (CD16/56), регуляторных лимфоцитов (CD3+CDHLA-DR+). Количество лимфоцитов в популяции $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов и CD3+25+ снижено по отношению к контрольной группе и здоровым работникам. Фагоцитарное звено у носителей характеризуется снижением способности нейтрофилов переваривать поглощенные объекты и проявляется достоверным снижением индекса фагоцитоза по отношению к контролю. Гуморальное звено отражает хроническое иммунное

воспаление, характеризующееся повышенным уровнем IgG, по сравнению с контрольной группой и здоровыми работниками (Таблица 30).

Таблица 30 — Показатели иммунного статуса у работников группы 2 в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*; $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 4)	Здоровые работники (n = 71)	Контроль (n = 52)
Лейкоциты, 10^9 /л	$7,13 \pm 0,5$	$6,61 \pm 0,2$	$6,63 \pm 0,2$
Лимфоциты, 10^9 /л	$1,95 \pm 0,3^*$	$1,94 \pm 0,06$	$2,26 \pm 0,1$
CD3, кл. в мкл.	$1402,62 \pm 81,5$	$1392,14 \pm 46,4$	$1608,46 \pm 63,3$
CD4, кл. в мкл.	$888,23 \pm 57,9$	$802,75 \pm 30,1$	$914,17 \pm 36,5$
CD8, кл. в мкл.	$440,54 \pm 40,3^*$	$479,99 \pm 21,7$	$571,96 \pm 30,1$
CD19, кл. в мкл.	$204,39 \pm 27,2$	$203,79 \pm 10,2$	$249,76 \pm 20,2$
CD16/56, кл. в кл.	$274,38 \pm 35,9^*$	$290,92 \pm 19,3$	$387,12 \pm 18,3$
$\gamma\delta$ -Т, кл. в мкл.	$14,62 \pm 4,7^{*\circ}$	$36,19 \pm 7,4$	$32,75 \pm 6,1$
CD3+25+, кл. в мкл.	$10,15 \pm 3,6^{*\circ}$	$27,17 \pm 5,2$	$145,69 \pm 1,1$
CD3+CDHLA-DR+ кл. в мкл.	$45,77 \pm 8,2^*$	$50,81 \pm 3,5$	$82,93 \pm 36,9$
IgA, г/л	$3,39 \pm 0,3$	$2,82 \pm 0,1$	$3,11 \pm 0,2$
IgM, г/л	$1,36 \pm 0,2$	$1,19 \pm 0,1$	$1,73 \pm 0,1$
IgG, г/л	$22,9 \pm 1,7^{*\circ}$	$17,91 \pm 0,7$	$13,96 \pm 0,5$
НСТ, %	$5,54 \pm 1,1$	$5,96 \pm 0,8$	$7,71 \pm 0,7$
АФ, %	$22,31 \pm 2,8$	$21,32 \pm 0,9$	$22,52 \pm 1,1$
ИФ, усл.ед	$2,46 \pm 0,1^*$	$2,46 \pm 0,2^*$	$5,92 \pm 0,1$

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

6.1.2 Результаты иммунологического обследования работников, подвергающихся воздействию аэрозолей смешанного состава, в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumonia*

В ходе иммунологического обследования у носителей пневмококков, работающих в медеплавильном цехе на участке производства анодов, при сравнении с контрольной группой выявлено повышенное количество лимфоцитов, распознающих поступающие в организм антигены, сниженная популяция лимфоцитов, регулирующих пролиферацию Т-клеток, повышенное количество лимфоцитов, участвующих в развитии воспаления на слизистых оболочках респираторного тракта. У носителей, в отличие от здоровых работников, повышено количество лимфоцитов, распознающих антигены, поступающие в организм (Таблица 31).

С одной стороны, выявленные отклонения свидетельствуют о развитии гиперактивного иммунного ответа, который, возможно, связан с сенсбилизацией в результате контакта с промышленными аллергенами, а с другой стороны, характеризуют снижение активности клеточного звена иммунитета.

Учитывая, что аэрозоли в медеплавильном производстве содержат вещества, оказывающие токсические и мутагенные эффекты не только на человека, но и на микрофлору слизистых оболочек, изучена распространенность генов резистентности к антибиотикам у обследованных плавильщиков. Ген *Mef* был выявлен у 100 % обследованных, ген *ErmB* — у 86 % обследованных работников против 74 % обследованных в контроле. Уровень нагрузки детерминантами резистентности *ErmB* у работников при сравнении с контролем выше, чем в контроле вне зависимости от носительства (Рисунок 28).

Таблица 31 — Показатели иммунного статуса у работников 3 группы в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*; $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 16)	Здоровые работники (n = 32)	Контроль (n = 52)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,45 \pm 0,3$	$6,91 \pm 0,3$	$6,63 \pm 0,2$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,21 \pm 0,2$	$2,21 \pm 0,1$	$2,26 \pm 0,1$
CD3, кл. в мкл	$1665,81 \pm 154,6$	$1631,11 \pm 81,6$	$1608,46 \pm 63,3$
CD4, кл. в мкл	$966,06 \pm 101,2$	$966,19 \pm 54,6$	$914,17 \pm 36,5$
CD8, кл. в мкл	$583,00 \pm 84,6$	$553,28 \pm 38,6$	$571,96 \pm 30,1$
CD19, кл/мкл	$232,19 \pm 23,5$	$224,01 \pm 21,5$	$249,76 \pm 20,2$
CD16/56, кл/мкл	$263,63 \pm 29,9$	$313,22 \pm 27,7$	$387,12 \pm 18,3$
$\gamma\delta$ -Т, кл/мкл	$53,25 \pm 12,2^*$	$46,94 \pm 6,7$	$32,75 \pm 6,1$
CD3+25+, кл/мкл	$8,56 \pm 2,8^*$	$8,91 \pm 1,7$	$145,69 \pm 1,1$
CD3+CDHLA-DR+, кл/мкл	$160,88 \pm 44,9^{*1}$	$55,56 \pm 8,2$	$82,93 \pm 36,9$
IgA, г/л	$2,81 \pm 0,2$	$3,01 \pm 0,2$	$3,11 \pm 0,2$
IgM, г/л	$1,35 \pm 0,2$	$1,04 \pm 0,1$	$1,73 \pm 0,1$
IgG, г/л	$15,14 \pm 1,2$	$15,68 \pm 0,7$	$13,96 \pm 0,5$
НСТ, %	$7,75 \pm 2,7$	$5,88 \pm 1,7$	$7,71 \pm 0,7$
АФ, %	$18,19 \pm 1,7$	$21,34 \pm 1,4$	$22,52 \pm 1,1$
ИФ усл.ед.	$2,16 \pm 0,2^*$	$2,42 \pm 0,2$	$5,92 \pm 0,1$

Примечание: * — различия достоверны между носителями и контрольной группой; ¹ — между носителями и здоровыми работниками; $p \leq 0,05$.



Рисунок 28 — Уровень нагрузки генами резистентности у работников группы 3 в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* (* — достоверность различий при $p < 0,05$)

Основные механизмы, регулирующие воздействие промышленных аэрозолей на здоровье, включают сложные взаимодействия иммунной системы, окислительного стресса, повреждения тканей в результате воспаления. Изучение влияния элементного состава мокроты на иммунный статус проводили у 28 работников, подвергающихся воздействию смешанного аэрозоля. По результатам исследования клинического анализа мокроты у 39 % обследованных выявлены признаки формирования местного воспаления в бронхолегочной системе, характеризующиеся повышением лимфоцитов ≥ 10 в поле зрения. Средний возраст работников с признаками воспаления — $47,3 \pm 1,9$ года, средний стаж — $20,7 \pm 1,1$ года, без воспаления — $45,6 \pm 1,8$ года, средний стаж — $17,2 \pm 1,5$ года ($p < 0,05$). Индекс курящего человека у работников с признаками воспаления — $5,6 \pm 1,6$, без воспаления — $3,7 \pm 1,2$ пачка/лет ($p > 0,05$).

Таблица 32 — Показатели иммунного статуса у обследованных работников

Показатель	Признаки воспаления есть	Признаки воспаления отсутствуют
Лейкоциты, 10^9 /л	$7,4 \pm 0,3$	$7,81 \pm 0,6$
Лимфоциты, 10^3 /л	$2,2 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$
CD3, в мм^3	$1708,6 \pm 177,9$	$1954,1 \pm 190,1$
CD4, в мм^3	$1071,4 \pm 91,3$	$1110,1 \pm 118,8$
CD8, в мм^3	$504,5 \pm 84,5^*$	$685,3 \pm 89,7$
CD19, в мм^3	$210,2 \pm 29,9^*$	$305,3 \pm 26,4$
CD16/56, в мм^3	$212,1 \pm 24,2$	$276,4 \pm 47,8$
$\gamma\delta$ -Т, в мм^3	$22,8 \pm 6,8$	$36,1 \pm 8,9$
CD3+25+, в мм^3	$53,2 \pm 13,2$	$42,1 \pm 8,6$
CD3+CDHLA-DR+, в мм^3	$113,9 \pm 20,8$	$139,3 \pm 29,7$
IgA, г/л	$2,9 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$
IgM, г/л	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$
IgG, г/л	$12,8 \pm 1,4$	$13,9 \pm 0,9$
НСТ, %	$9,6 \pm 1,7^*$	$6,1 \pm 0,9$
АФ, %	$30,8 \pm 2,4^*$	$21,4 \pm 3,5$
ИФ, усл. ед.	$2,9 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$

Примечание: * — различия между работниками с воспалением и без воспаления достоверны; $p < 0,05$.

Работники с признаками воспаления в 36 % случаев страдали ожирением (против 47 % без воспаления; $p > 0,05$), в 55 % у них выявлены заболевания пародонта и тканей зуба (против 47 % без воспаления; $p > 0,05$). С одинаковой частотой у работников с признаками воспаления и без выявляли снижение жизненной емкости легких (27 и 29 % по группам соответственно).

Согласно данным таблицы 32, у работников с признаками воспаления выявлено снижение цитотоксических (CD8) лимфоцитов и В-лимфоцитов, повышение поглотительной способности нейтрофилов и усиление образования активных форм кислорода.

У работников с признаками воспаления при увеличении стажа реакция иммунного воспаления ослабевает, а реакции цитолиза усиливаются, что проявляется снижением лейкоцитов (от $9,1 \pm 0,1$ при стаже менее 10 лет до $6,7 \times 10^9/\text{л}$ — при стаже 10–20 лет; $p < 0,05$), $\gamma\delta$ -Т лимфоцитов (от $68,2 \pm 8,2$ — при стаже менее 10 лет до $10,7 \pm 3,1$ в мм^3 — при стаже 10–20 лет; $p < 0,05$) и увеличением популяции натуральных киллеров (с $89,1 \pm 8,2$ при стаже менее 10 лет до $321,3 \pm 6,7$ в мм^3 при стаже более 20 лет; $p < 0,05$). У обследованных работников без воспаления выявлено формирование недостаточности клеточного звена с увеличением стажа, характеризующееся снижением лимфоцитов с $2,9 \pm 0,2$ при стаже 10–20 лет до $1,9 \times 10^3/\text{л}$ при стаже более 20 лет ($p < 0,05$), преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов ($2170,7 \pm 206,1$ у работников со стажем 10–20 лет и $1304,4 \pm 258,9$ в мм^3 при стаже более 20 лет; $p < 0,05$) и цитотоксических лимфоцитов ($798,8 \pm 96,1$ при стаже 10–20 лет и $345,1 \pm 89,1$ в мм^3 — при стаже более 20; $p < 0,05$).

Активация клеточного звена у работников с воспалением выявлена при наличии ожирения (повышены лимфоциты с рецепторами к интерлейкину 2: $101,3 \pm 22,4$ против $35,1 \pm 10,8$ в мм^3 с ожирением и без соответственно; $p < 0,05$).

При заболеваниях пародонта у работников с воспалением повышено количество цитотоксических лимфоцитов ($868,1 \pm 183,8$ против $543,1 \pm 36,6$ в мм^3 при его отсутствии; $p < 0,05$). В мокроте у работников с воспалением выявлены твердые частицы, размер которых в 2 раза меньше, чем у работников без воспаления ($72,5 \pm 10,4$ против $153,4 \pm 24,9$ нм; $p < 0,05$). При сравнительном анализе элементного состава мокроты у работников с признаками воспаления выявлено повышение ($p < 0,05$) концентрации бария ($8607,9 \pm 4142,4$ против $435,9 \pm 175,1$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$), свинца ($4839,9 \pm 1979,8$ против $104,6 \pm 58,7$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$), железа ($5085,7 \pm 2334,6$ против $1110,6 \pm 180,3$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$; $p = 0,05$), мышьяка ($32,1 \pm 9,8$ против $6,5 \pm 1,3$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$), молибдена ($17,8 \pm 6,9$ против $6,6 \pm 1,8$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$), сурьмы ($6,5 \pm 1,3$ против $3,7 \pm 0,6$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$), ванадия ($2,2 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,1$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$), кадмия ($1,2 \pm 0,2$ против $0,7 \pm 0,1$ $\text{мкг}/\text{дм}^3$). Концентрации меди, цинка, марганца, селена, молибдена, вольфрама, олова, хрома, никеля достоверно не отличались.

У работников с признаками воспаления выявлена обратная корреляция ($p < 0,05$) между свинцом и CD4-лимфоцитами ($r = -0,5$), молибденом, марганцем с натуральными киллерами ($r = -0,5$), вольфрамом и НСТ-тестом ($r = -0,5$), хромом и поглотительной функцией нейтрофилов ($r = -0,6$). Прямая корреляция получена между никелем и Ig A ($r = 0,6$), медью и активированными лимфоцитами, распознающими поступающие в организм чужеродные антигены ($r = 0,5$), кадмием и лимфоцитами с рецепторами к ИЛ-2 ($r = 0,5$); $p < 0,05$. У работников без воспаления прямая корреляция обнаружена между вольфрамом, молибденом и лейкоцитами ($r = 0,4$), медью и цитотоксическими лимфоцитами ($r = 0,5$), кадмием, молибденом и Ig A ($r = 0,5$), хромом и НСТ-тестом ($r = 0,5$); $p < 0,05$. Обратная корреляционная связь получена между свинцом, кадмием и CD4-лимфоцитами ($r = -0,4$ и $-0,6$ соответственно), барием и лимфоцитами с рецепторами к ИЛ-2 ($r = -0,6$); $p < 0,05$.

Влияние элементного состава мокроты на иммунный статус работников подтверждено результатами однофакторного регрессионного анализа. У работников с признаками воспаления кадмий влияет на количество CD4-лимфоцитов ($b_0 = 861,8$; $b_1 = 181,8$; $R = 0,7$; $R^2 = 0,43$; $p = 0,03$; $F(1,9) 6,7$), и лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 ($b_0 = 26,7$; $b_1 = 22,9$; $p = 0,05$; $R = 0,6$; $R^2 = 0,33$; $F(1,9) 4,3$). На уровень sIgA в слюне влияют никель ($b_0 = 266,7$; $b_1 = 7,1$; $p = 0,02$; $R = 0,7$; $R^2 = 0,5$; $F(1,9) 8,6$) и марганец ($b_0 = 413,5$; $b_1 = -0,97$; $p = 0,04$; $R = 0,6$; $R^2 = 0,4$; $F(1,9) 5,4$), на IgA — никель ($b_0 = 2,05$; $b_1 = 0,1$; $p = 0,05$; $R = 0,6$; $R^2 = 0,4$; $F(1,9) 4,9$). У работников без воспаления выявлено влияние хрома на лимфоциты с рецепторами к ИЛ-2 ($b_0 = 21,2$; $b_1 = 0,38$; $p = 0,03$; $R = 0,7$; $R^2 = 0,68$; $F(1,1) 12,9$).

Микроэлементы в биологических секретах человека, обладая высокой биологической активностью, вступают в метаболические процессы и оказывают разнообразные физиологические или патологические эффекты. Так, цинк является важным компонентом ферментных систем живых организмов, поэтому его доступность создает наиболее благоприятные условия для колонизации. В индуцированной мокроте у носителей *S. pneumoniae* повышена концентрация цинка ($1094,1 \pm 423,7$ против $10,1 \pm 0,11$ мкг/л у здоровых; $p < 0,05$) При этом для защиты от токсического эффекта пневмококки модифицируют собственные белки,

изменяя конформационную структуру [203; 278]. Токсичность вольфрама для микроорганизмов противоречит полученным нами данным, так как у носителей концентрация выше, чем у здоровых ($3618,8 \pm 1644,6$ против $3116,5 \pm 908,6$ мкг/л соответственно; $p < 0,05$). Более низкая концентрация сурьмы у носителей ($3,45 \pm 0,8$ против $6,73 \pm 1,1$ мкг/л; $p < 0,05$) связана с бактерицидными свойствами. Средние значения металлов представлены в таблице 33.

Таблица 33 — Содержание металлов в мокроте у работников 3 группы в зависимости от носительства *Streptococcus Pneumoniae* ($M \pm m$)

Металлы, мкг/л	Носители	Здоровые
Марганец	$26,7 \pm 8,7$	$51,1 \pm 13,3$
Железо	$1103,2 \pm 170,4$	$4686,1,1 \pm 1981,7$
Цинк	$1094,1 \pm 423,7^*$	$10,1 \pm 0,11$
Медь	$5195,9 \pm 2037,9$	$603,9,5 \pm 188,1$
Селен	$61,2 \pm 14,9$	$107,9 \pm 31,9$
Молибден	$9,85 \pm 3,5$	$13,3 \pm 5,4$
Вольфрам	$3618,8 \pm 1644,6^*$	$3116,5 \pm 908,6$
Хром	$51,6 \pm 10,06$	$60,9 \pm 8,1$
Никель	$130,4 \pm 54,4$	$10,3 \pm 1,2$
Кадмий	$0,71 \pm 0,12$	$0,91 \pm 0,2$
Свинец	$247,7 \pm 89,3$	$3992,2 \pm 1700,8$
Мышьяк	$5,62 \pm 1,04$	$29,03 \pm 8,5$
Сурьма	$3,45 \pm 0,8^*$	$6,73 \pm 1,1$

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

Проведенный корреляционный анализ показал наличие зависимости у носителей между марганцем и количеством натуральных киллеров ($r = -0,68$; $p \leq 0,05$), марганцем, железом и $CD3+25+$ ($r = 0,57$ 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 зависимость концентрации селена и молибдена с уровнем sIgA (r

= 0,5; $p = 0,001$ и $r = 0,3$; $p = 0,04$) и обратная связь концентрации олова, свинца, сурьмы ($r = -0,4$; $p = 0,01$; $r = -0,3$; $p = 0,03$; $r = -0,3$; $p = 0,04$) с IgАв.

У здоровых работников выявлена обратная связь между концентрацией марганца и количеством $\gamma\delta$ -Т-клеток ($r = -0,62$; $p \leq 0,05$), концентрацией меди и числом лейкоцитов крови ($r = -0,54$; $p \leq 0,05$) и прямая – между концентрацией хрома и натуральными киллерами ($r = 0,53$; $p \leq 0,05$); никелем и IgА ($r = 0,6$; $p \leq 0,05$), кадмием и лейкоцитами ($r = 0,76$; $p \leq 0,05$), кадмием и Т-хелперами ($r = 0,56$; $p \leq 0,05$). Повышение уровня марганца, стронция, молибдена, вольфрама снижало sIgА ($r = -0,4$; $p = 0,02$; $r = -0,4$; $p = 0,02$; $r = -0,3$; $p = 0,02$; $r = -0,4$; $p = 0,006$).

Дальнейший анализ показал, что концентрации ванадия и кадмия имеют обратную корреляцию с уровнем бактериальной нагрузки *S. pneumoniae* ($r = -0,4$; $p = 0,007$ для ванадия; $r = -0,3$; $p = 0,04$ для кадмия), а селен ($r = 0,6$; $p = 0,00$), олово ($r = 0,3$; $p = 0,05$), мышьяк ($r = 0,4$; $p = 0,02$) прямую.

Из всех металлов наибольшее влияние на бактериальную нагрузку пневмококком у обследованных носителей оказывали олово, кадмий, стронций, медь. Характеристика регрессионной модели: коэффициент детерминации 0,41, $F(5,21) = 2,87$; $p < 0,04$. Уравнение множественной линейной регрессии описывается формулой:

$$\text{СТ } S. pneumoniae = 29,63 - 0,27 \times C (\text{ванадий}) + 0,04 \times C (\text{олово}) - 5,49 \times \\ \times C (\text{кадмий}) - 0,007 \times C (\text{стронций}) - 0,001 \times C (\text{медь}), \quad (4)$$

где СТ — прогнозируемый уровень нагрузки *S. Pneumoniae*;

29,63 — свободный член;

C — концентрация металлов в индуцированной мокроте, мкг/л.

У носителей выявлена диссиммуноглобулинемия, проявляющаяся снижением IgМ ($0,88 \pm 0,5$ г/л против $1,4 \pm 0,1$ г/л в контроле; $p = 0,03$) и повышением IgG ($18,2 \pm 2,8$ г/л против $15,9 \pm 0,5$ г/л в контроле; $p = 0,02$), по сравнению с контролем. Бактерицидная активность нейтрофилов (НСТ-тест) снижена у носителей по сравнению с контролем ($4,01 \pm 3,5$ % против $14,5 \pm 8,9$ %; $p = 0,03$).

Как показано в литературе, снижение циркулирующих лимфоцитов в Т-клеточной популяции уменьшает пул тканевых лимфоцитов, что повышает риск респираторных инфекций и провоцирует длительную персистенцию стрептококков на слизистой оболочке дыхательных путей [247]. Экспериментальным путем показана возможность повторной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей *S. pneumoniae* у лабораторных мышей с дефицитом Т-хелперов [280].

Длительная персистенция пневмококков на слизистой оболочке в условиях контакта носителей с промышленными аэрозолями, содержащими металлы, может оказывать влияние на адаптивные механизмы микроорганизмов, включающие устойчивость к антибиотикам. При анализе распространенности антибиотикорезистентности ген *Mef*, кодирующий белки эффлюксной помпы, выкачивающей антибиотики из бактериальной клетки, выявлен у 100 % обследованных работников конвертерного цеха и 100 % обследованных контрольной группы. Уровень нагрузки детерминантами резистентности при сравнении с контролем повышен у обследованных работников изучаемых производств, что, возможно, связано с активацией эффлюксной помпы для защиты пневмококка от химического стресса, обусловленного воздействием аэрозолей, содержащих металлы. Распространенность гена *EgmB*, который кодирует 23S рРНК-метилазу, участвующую в модификации области связывания антибиотика, составила 34 % среди работников конвертерного цеха и 74 % в контрольной группе. Значимых отличий с контролем не обнаружено. Можно предположить, что аэрозоли, содержащие преимущественно железо, повышают устойчивость к антибиотикам через активацию эффлюксной помпы (Таблица 34).

Таблица 34 — Уровень нагрузки генами резистентности к антибиотикам работников 2 группы в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*; $M \pm m$

Показатель	Носители (n = 4)	Здоровые работники (n = 40)	Контрольная группа (n = 52)
Ген Mef	19,2 ± 1,7*	21,1 ± 4,5*	25,9 ± 3,2
Ген ErmB	25,5 ± 3,3	28,6 ± 3,5	30,3 ± 3,4

Примечание: * — достоверность различий при $p \leq 0,05$ между носителями, здоровыми работниками и контрольной группой.

Появление у стрептококков гена Mef приводит к развитию высокого уровня устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (MSLB-фенотип) [60; 165; м242].

6.2 Обоснование и выбор иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции работников 1 группы

С целью выбора иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции проанализировано 15 показателей. Наибольшая площадь под ROC-кривой получена для одного показателя (**sIgA**) (Таблица 35).

Площадь под кривой составляет 0,89, являясь максимально близкой к 1 (95 % ДИ 0,720–0,973). При уровне $\leq 119,7$ мг/мл получена максимальная диагностическая эффективность 85,7 % при диагностической чувствительности 71,4 % (95 % ДИ 41,9–91,6) и специфичности 100 % (95 % ДИ 79,4–100,0) (Рисунок 29).

Таблица 35 — ROC-анализ показателей иммунного статуса работников

1 группы в зависимости от статуса носительства пневмококков

Показатель	Площадь под кривой (AUC)	Средне-квадратическая ошибка	ДИ, 95 %	Уровень значимости
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,59	0,063	0,509-0,676	0,13
Лимфоциты, %	0,57	0,067	0,485 – 0,653	0,28
Лимфоциты, кл. в мкл	0,56	0,065	0,487 – 0,568	0,29
CD3, %	0,63	0,071	0,548 – 0,711	0,062
CD3, в мкл	0,59	0,061	0,506 – 0,672	0,14
CD4, %	0,50	0,059	0,419 – 0,588	0,95
CD4, в мкл	0,51	0,059	0,421 – 0,590	0,93
CD8, %	0,60	0,069	0,519-0,684	0,13
CD8, в мкл.	0,58	0,066	0,490 – 0,657	0,27
CD19, %	0,55	0,068	0,461 – 0,629	0,49
CD19, в мкл.	0,51	0,068	0,429 – 0,597	0,84
sIgA, мкг/мл	0,89	0,061	0,720 – 0,973	0,0001
IgA, г/л	0,58	0,072	0,492 – 0,492	0,28
IgM, г/л	0,57	0,071	0,480 – 0,647	0,36
IgG, г/л	0,52	0,072	0,432 – 0,601	0,81

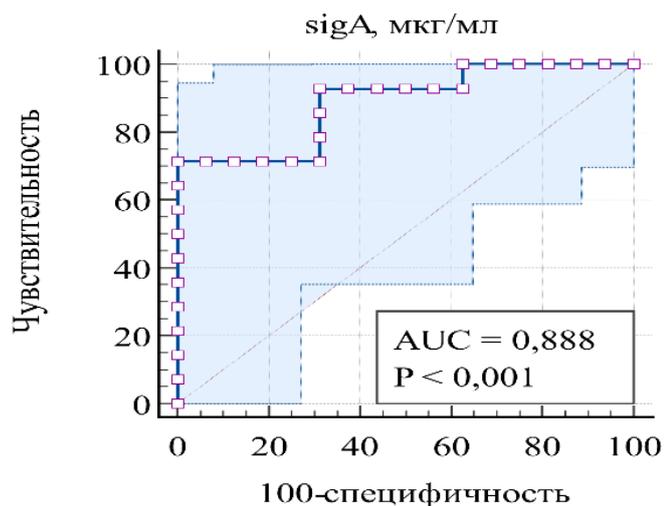


Рисунок 29 — Результаты ROC-анализа определения диагностической чувствительности и специфичности секреторного иммуноглобулина А в слюне в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*

6.2.1 Обоснование и выбор иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции работников 2 группы

С целью выбора иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции нами было проанализировано 15 показателей (Таблица 32).

Согласно таблице 36, площадь под ROC-кривой 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), максимальная диагностическая эффективность — 70,9 %. Максимальная диагностическая эффективность 80,8 % для относительного количества CD8 лимфоцитов соответствует значению $\leq 21,3$ %, при специфичности 61,5 % (95 % ДИ 44,6–76,6) и чувствительности 100 % (95 % ДИ 39,8–100,0). Для абсолютного количества CD8-лимфоцитов ≤ 357 клеток в мкл диагностическая чувствительность составляет 100 % (95 % ДИ 39,8–100,0),

диагностическая специфичность — 69,23 % (95 % ДИ52,4–83,0), диагностическая эффективность — 84,6 % (Рисунок 30).

Таблица 36 — ROC-анализ показателей иммунного статуса работников 2 группы в зависимости от статуса носительства пневмококков

Показатель	Площадь под кривой (AUC)	Средне-квадратическая ошибка	ДИ, 95 %	Уровень значимости
Лейкоциты, 10⁹/л	0,75	0,09	0,591 - 0,867	0,006
Лимфоциты, %	0,52	0,16	0,365 – 0,677	0,89
Лимфоциты, в мкл	0,71	0,14	0,553 – 0,889	0,13
CD3, %	0,52	0,17	0,359 – 0,671	0,92
CD3, в мкл	0,67	0,17	0,513-0,808	0,32
CD4, %	0,73	0,19	0,574 – 0,854	0,22
CD4, в мкл	0,52	0,17	0,362 – 0,674	0,91
CD8, %	0,72	0,082	0,560 – 0,844	0,008
CD8, в мкл	0,81	0,079	0,659 – 0,919	0,0001
CD19, %	0,58	0,14	0,423 – 0,732	0,56
CD19, в мкл	0,62	0,15	0,461 – 0,765	0,42
sigA, мкг/мл	0,54	0,17	0,380 – 0,691	0,82
IgA, г/л	0,59	0,14	0,429 – 0,737	0,53
IgM, г/л	0,68	0,19	0,516 – 0,11	0,37
IgG, г/л	0,6	0,14	0,436 – 0,743	0,48

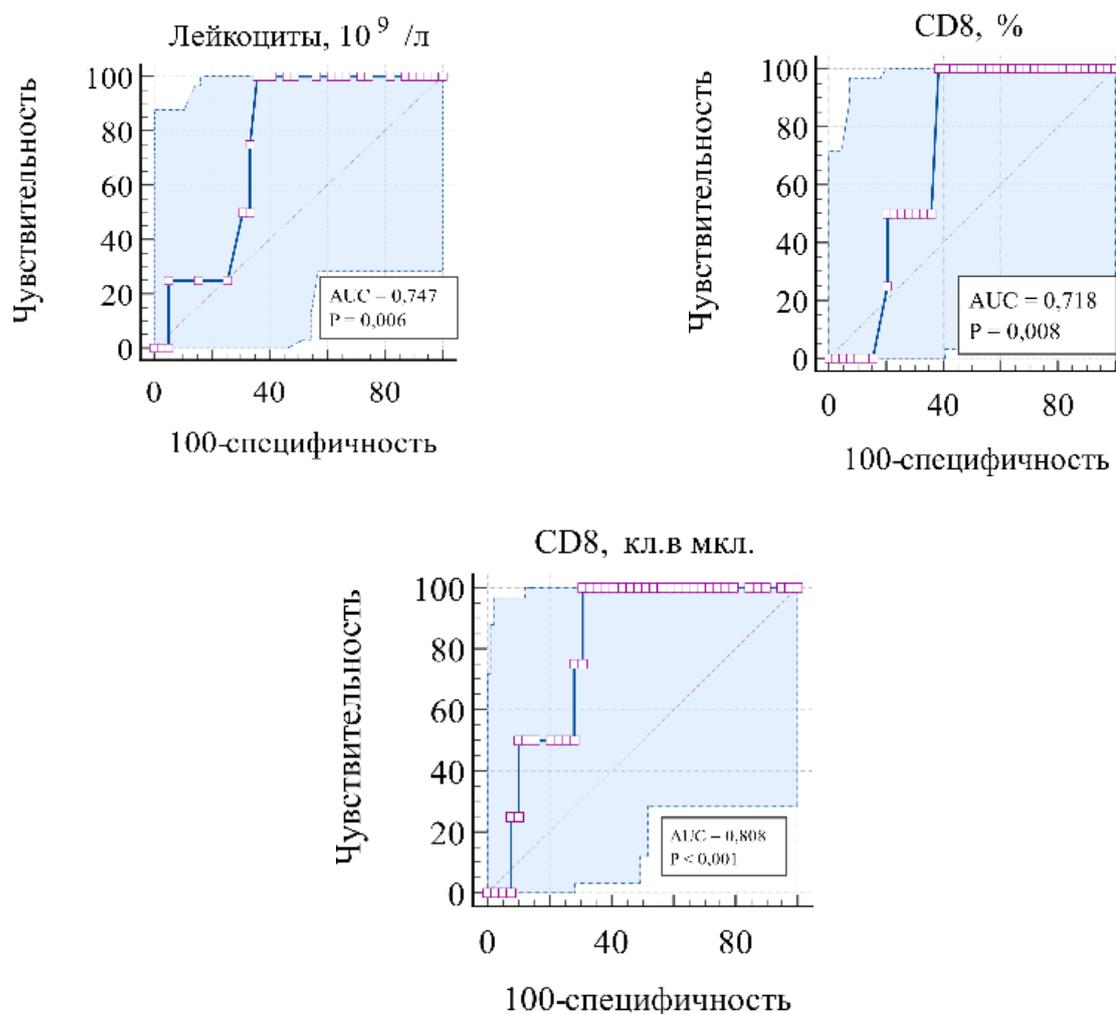


Рисунок 30 — Результаты ROC-анализа определения диагностической чувствительности и специфичности лейкоцитов, CD8 %, CD8 кл. в мкл в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*

6.2.2 Обоснование и выбор иммунологических критериев первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции работников 3 группы

Из 15 иммунологических показателей максимальная площадь под ROC-кривой получена для иммуноглобулина М в сыворотке крови (Таблица 37).

Таблица 37 — ROC-анализ показателей иммунного статуса работников 3 группы в зависимости от статуса носительства пневмококков

Показатель	Площадь под кривой (AUC)	Средне-квадратическая ошибка	ДИ, 95 %	Уровень значимости
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,56	0,06	0,455 – 0,688	0,31
Лимфоциты, %	0,55	0,062	0,444 - 0,657	0,39
Лимфоциты, в мкл	0,52	0,059	0,442 – 0,658	0,33
CD3, %	0,55	0,062	0,444 – 0,657	0,39
CD3, в мкл	0,56	0,061	0,452 – 0,665	0,32
CD4, %	0,57	0,061	0,462 – 0,674	0,25
CD4, в мкл	0,58	0,061	0,466 – 0,679	0,22
CD8, %	0,55	0,062	0,445 – 0,658	0,39
CD8, в мкл.	0,51	0,062	0,398 -0,613	0,92
CD19, %	0,59	0,061	0,477 – 0,689	0,16
CD19, в мкл.	0,55	0,061	0,441 – 0,655	0,42
sigA, мкг/мл	0,54	0,062	0,433 – 0,647	0,51
IgA, г/л	0,55	0,061	0,441 – 0,654	0,42
IgM, г/л	0,69	0,056	0,582 – 0,782	0,0007
IgG, г/л	0,56	0,061	0,455 – 0,688	0,31

Площадь под кривой IgM — 0,69 (95 % ДИ 0,582–0,782). При уровне $\leq 1,687$ установлена максимальная диагностическая эффективность, составляющая 65,1 % (95 % ДИ 74,8–95,3), чувствительность — 85,7 % (95 % ДИ 74,8–95,3), специфичность — 42,86 (95 % ДИ 27,7–59,0).

Результаты ROC-анализа определения диагностической чувствительности и специфичности иммуноглобулина М в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae* представлены на рисунке 31.

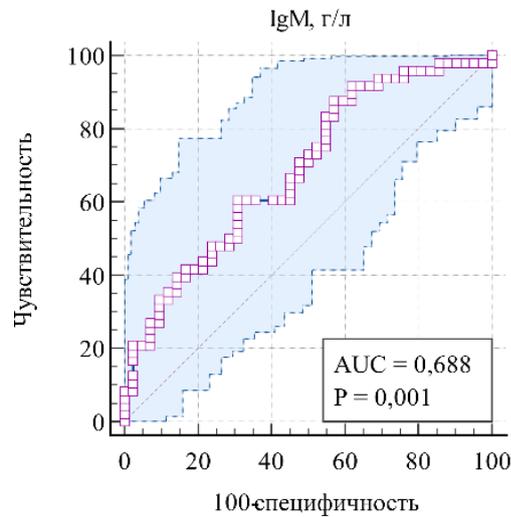


Рисунок 31 — Результаты ROC-анализа определения диагностической чувствительности и специфичности иммуноглобулина М в зависимости от статуса носительства *Streptococcus pneumoniae*

6.3 Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава

В ходе анализа полученных результатов углубленного иммунологического обследования была разработана и запатентована схема диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у работников изучаемых групп, представленная в виде алгоритма «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава» (Патент № 135913; дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 21.03.2023 г.) (Приложение Б1-Б2).

Алгоритм включает следующие этапы выявления признаков иммунокомпрометированности:

– 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;

– 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 тип;
- ✓ нейтрофильно-макрофагальный тип;
- ✓ эозинофильный.

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 гипофункция 397,7 – 400,6 гиперфункция;
- 2 степень: 75,8 -39,1 гипофункция, 400,7 – 496,34 гиперфункция;
- 3 степень: <75,7 гипофункция >496,35 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 тплазмой и гранулометрическим анализом. Для определения уровня сенсибилизации применяются реакции: специфической аггломерации лимфоцитов, специфического лейколизиса, специфического томожения лимфоцитов.

По итогам проведенного обследования принимается решение о наличии компрометированности у обследованного работника.

6.4 Оценка эффективности специфической вакцинации работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей

На основании разработанных алгоритмов среди обследованных работников была сформирована группа из 597 человек для последующей вакцинации.

Вакцинация проведена с применением 23-валентной полисахаридной вакцины. показала хорошую социальную и клиническую эффективность. Наблюдение за вакцинированными не выявило общих и местных реакций на введение вакцины.

По результатам наблюдения в последующие после вакцинации 3 года заболеваемость внебольничной пневмонией на предприятии снизилась в 2,2 раза — от 666,6 в 2013 г. до 301,1 ‰ в 2015 г.

Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией после вакцинации 23-валентной противопневмококковой вакциной работников предприятия представлена на рисунке 32.

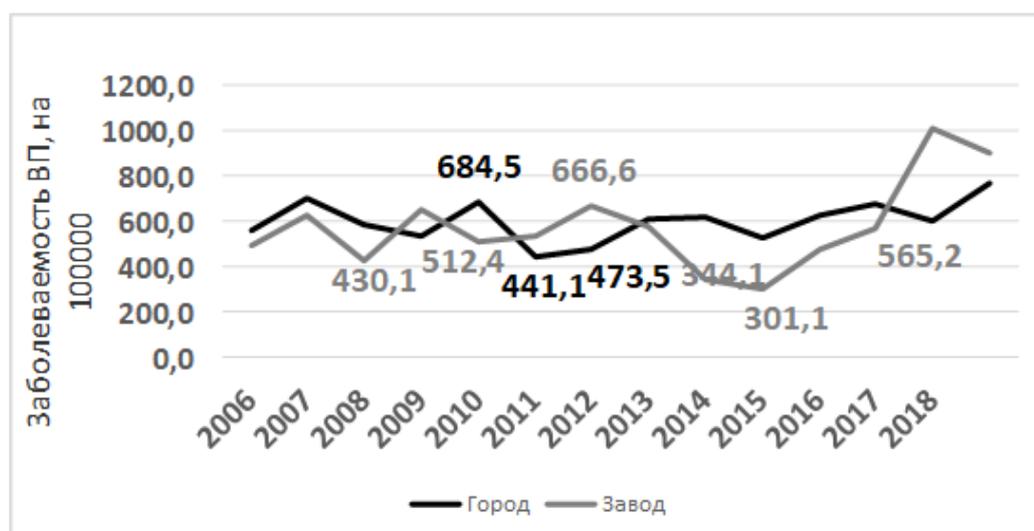


Рисунок 32 — Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией после вакцинации 23-валентной противопневмококковой вакциной работников предприятия по добыче и переработке хризотил-асбеста

В течение года после вакцинации большинство работников отметило улучшение общего состояния и уменьшение жалоб на кашель и одышку, 2,9 % пациентов отметили исчезновение кашля. Наряду с улучшением клинических данных отмечалась 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 38).

Таблица 38 — Средние величины основных спирографических показателей у привитых работников ($M \pm m$)

Параметр	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: * — отличия достоверны; $p < 0,05$.

Оценка профилактической активности показала наличие 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 определялся более высокий уровень клеточного иммунитета, характеризующийся повышенным количеством 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; $p = 0,05$).

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).

Частота обострений ХОБЛ среди привитых снизилась в 5 раз, составив через 12 мес. после вакцинации 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 у привитых с ХОБЛ через год снизилась 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.

6.5 Алгоритм оценки эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями

В ходе изучения эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава, разработана и запатентована схема, представленная в виде алгоритма, состоящая из двух ключевых направлений оценки эффективности вне зависимости от исходного состояния иммунной системы, а именно:

– эпидемиологическая эффективность — включает наблюдение за уровнем заболеваемости работников на предприятии в течение 5 лет; расчет СМУ на 100000 контингента; сравнение уровня заболеваемости работников предприятия с уровнем заболеваемости населения трудоспособного возраста в данном муниципальном образовании;

– комплекс показателей, характеризующих иммунологическую эффективность: определение носительства *S. pneumoniae* в динамике через 1 год, определение показателей фагоцитоза и секреторного иммуноглобулина А в слюне;

– оценка динамики функции внешнего дыхания.

Алгоритм оценки эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями, представлен в приложении Г1-Г2.

Резюме

Персистенция *S. pneumoniae* на слизистой оболочке зева усугубляет состояние иммунной системы у работников, контактирующих с аэрозолями разного состава. У носителей, контактирующих с хризотил-асбестом и аэрозолями, содержащими углерода пыли, усиливается иммунное воспаление на слизистых оболочках и прогрессирует недостаточность Т-клеточного звена. Иммунитет носителей, контактирующих с аэрозолем, содержащим железо, характеризовался супрессией популяции натуральных киллеров и иммунокомпетентных клеток, участвующих в развитии воспаления на слизистых оболочках дыхательных путей, при этом так же, как и в первой группе, концентрация IgG, характеризующая хроническое воспаление, повышена. Изменения иммунного ответа у работников третьей группы были минимальными и характеризовались снижением клеток, участвующих в развитии иммунитета слизистых дыхательных путей и клеток, регулирующих пролиферацию Т-клеточного звена.

Иммунологическим критерием риска развития персистенции пневмококков на слизистой зева у работников первой группы является уровень sIgA в слюне, у работников второй группы — количество лейкоцитов и CD8 лимфоцитов, в третьей группе — IgM. Неблагоприятным прогнозом длительной персистенции *S. pneumoniae* и воздействия металлов на микроорганизм является горизонтальная передача генов, формирующих множественную устойчивость к антибиотикам. У работников, контактирующих с металлсодержащими аэрозолями, повышена генетическая нагрузка детерминантами резистентности к антибиотикам-макролидам.

Анализ элементного состава мокроты продемонстрировал влияние металлов преимущественно на клеточное звено иммунитета, включая клетки, участвующие

в иммунитете слизистых оболочек дыхательных путей и факторы гуморального иммунитета слизистых оболочек.

Вакцинация 23-валентной противопневмококковой вакциной показала социальную и клиническую эффективность, проявившуюся хорошей переносимостью, снижением респираторных заболеваний, частоты обострения ХОБЛ, улучшением показателей ФВД, снижением нагрузки геном антибиотикорезистентности *ErmB*, положительной динамикой клеточного звена иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания пневмококковой этиологии — группа повсеместно распространенных антропонозных болезней, обусловленных *S. pneumoniae*. Разнообразие нозологических форм пневмококковой инфекции от легких (отит, ринит, синусит) до инвазивных (менингит, пневмония с бактериемией, сепсис, эндокардит), существенные финансовые затраты на лечение, распространяющаяся антибиотикорезистентность, недооценка бессимптомного носительства возбудителя среди взрослых диктуют необходимость рациональной профилактики [54].

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 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. Контакт с промышленными аэрозолями приводит к повреждению эпителиальных клеток дыхательных путей, вызывает реакцию иммунной системы и способствует трансформации комменсальных форм микроорганизмов в патогенные. Остается дискуссионным вопрос о роли иммунной системы в развитии пневмококковой инфекции, в том числе при развитии бессимптомного носительства *S. pneumoniae* у практически здоровых рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава. Информации об исходном состоянии иммунной системы у здоровых взрослых носителей *S. pneumoniae*, работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов, мы не встретили.

Несмотря на многочисленные исследования, показавшие повышенную заболеваемость ПИ среди работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, обоснование показаний к специфической профилактике условно здоровых работников все еще остается предметом размышлений. В календарях

профилактических прививок данный контингент включен в раздел по эпидемиологическим показаниям. Как правило, вакцинация рекомендована лицам, относящимся к группе иммунокомпрометированных, с диагностированными врожденными и приобретенными иммунодефицитами без уточнения проявлений, за исключением ВИЧ-инфекции и ятрогенных иммунодефицитов. В то время как воздействие промышленных аэрозолей в той или иной степени вызывает изменения в иммунной системе, проявляющиеся в зависимости от его типа.

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 [273]. В РФ 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.

Важным элементом проводимой профилактики, по мнению экспертов, является определение категории, к которой относят иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц из групп риска [18]. 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 [96].

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.

Целью нашей работы явилось научное обоснование концепции специфической профилактики пневмококковой инфекции у работающих в условиях промышленных аэрозолей на основе анализа результатов комплексного

клинико-функционального, иммунологического, молекулярно-генетического обследований.

Проведено ретроспективно-проспективное открытое контролируемое когортное исследование с использованием эпидемиологического, молекулярно-генетического, аналитического, клинико-иммунологического и статистического методов исследования.

Согласно зарубежным эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость ВП у взрослых колеблется от 1–11,6 %, у лиц молодого и среднего возраста — до 25–44 % в старших возрастных группах [142]. Уровень заболеваемости ВП широко варьируется между странами и по регионам внутри стран, чему, вероятно, способствуют социально-экономические условия [177].

Среди взрослого населения Европы *S. pneumoniae* является наиболее часто выделяемым возбудителем ВП, верифицированным в 38 % случаев амбулаторного и 27 % случаев стационарного лечения. В Российской Федерации рост заболеваемости, вызванный пневмококковой инфекцией, составляет почти 1,5 раза.

Нами впервые проведен сравнительный анализ заболеваемости ВП среди населения трудоспособного возраста Уральского федерального округа и работающего населения Свердловской области, а также работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, по данным официальной статистической информации. 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 периода со средним темпом прироста ($T_{пр.} = 4,7$ %) от $388,9,5$ до $454,5$ ‰. Показатели, достоверно превышающие средние по округу и России, зафиксированы в Челябинской области — $442,8 \pm 13,6$ ‰ ($p = 0,03$) и Свердловской области — $385,4 \pm 23,3$ ‰; $p = 0,04$. Минимальные значения СМУ заболеваемости наблюдались в Тюменской области — $294,7$ ‰, где 16 % работающего населения заняты добычей полезных ископаемых с большой долей работников с вахтовым методом; максимальные — в Челябинской области ($442,8$ ‰), где 22 % от всего работающего населения сосредоточены на предприятиях обрабатывающей промышленности.

В Свердловской области СМУ заболеваемости ВП работающего населения в 14 из 68 городских округов 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 $391,9 \pm 46,1$ ‰.

Кроме того, проанализирована заболеваемость ВП 304 рабочих, подвергающихся воздействию аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, за 2006–2016 гг. Ретроспективный анализ ВП, перенесенной работниками предприятия по добыче и переработке хризотил-асбеста, за 10 лет (2006–2016г.) показал, что 62 % переболевших — работники на участке по добыче и транспортировке хризотил-асбеста, 23 % — персонал асбестообогатительной фабрики, 15 % — работники вспомогательных цехов. СМУ заболеваемости не отличался между участком добычи и обогатительной фабрикой и составлял $930,1 \pm 1,29$ ‰ и $970 \pm 0,82$ ‰ соответственно; $p > 0,05$. Максимальный уровень заболеваемости ВП зафиксирован в профессиях с классом условий труда 3,3–3,4: среди грузчиков асбеста переболели 100 % работающих, у машинистов тягового агрегата — до $830,1 \pm 3,1$ ‰, среди бульдозеристов, машинистов расфасовочно-упаковочных машин — $259,2 \pm 10,9$ ‰; грохотовщиков — $209,9 \pm 14,9$ ‰. При КУТ 3,2 у работников на добыче и транспортировке заболеваемость колебалась от $630,2 \pm 1,70/0000$, минимальные значения регистрировались у электрослесарей по ремонту оборудования — $720,3 \pm 4,60/0000$ (КУТ 3,1).

При разработке иммунологических подходов к профилактике ПИ у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава, проанализированы результаты ПМО 3123 работников 400 профессий, занятых в 5 отраслях экономической деятельности: добыча полезных ископаемых,

обрабатывающее производство, лесозаготовки, транспортировка и хранение, строительство.

Одной из причин повышенной заболеваемости пневмонией у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, по всей вероятности, является дисфункция иммунной системы, проявления которой будут зависеть от типа воздействующего аэрозоля [264].

В зависимости от приоритетных факторов аэрогенного риска сформированы 3 группы работников:

– 1 группа — рабочие, подвергавшиеся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения (хризотил-асбест, кристаллический диоксид кремния, углерода пыль);

– 2 группа — рабочие, подвергавшиеся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения, аэрозоли, содержащие металлы (железо, диЖелезо триоксид);

– 3 группа — рабочие, подвергавшиеся воздействию аэрозолей, содержащих пыль смешанного состава (металлы и кремния диоксид кристаллический от 2 до 10 % и/или >70 %).

Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст — $44,6 \pm 0,5$, $45,1 \pm 0,7$ и $45,8 \pm 0,8$ года соответственно; $p > 0,05$), стажу работы (средний стаж — $21,3 \pm 0,9$, $19,2 \pm 0,8$ и $16,2 \pm 1,2$ года по группам; $p > 0,05$). Контрольную группу составили 54 работника, не контактировавших с промышленными аэрозолями; средний возраст — $43,5 \pm 1,3$ года.

Согласно данным специальной оценки условий труда, уровни аэрозоля у всех работников 1 и 2 группы соответствовали вредным условиям труда (КУТ 3,1–3,3). В 3 группе по уровню воздействия кремния диоксида кристаллического при содержании от 10 до 20 % и/или >70 % у 92 % КУТ соответствовал допустимому уровню (2,0) и лишь у 8 % — 3,1. По уровню металлов в аэрозоле КУТ 2,0 был установлен у 78 % и 3,1–3,2 — у 22 %.

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. Из них 184 работника группы 1 (78 % обследованных работников, занимающихся добычей и переработкой хризотил-асбеста: машинист расфасовочно-упаковочных машин, регулировщик асбестообогащительного оборудования, машинист конвейера, машинист штабелеформировочной машины, электрослесарь по ремонту оборудования, водитель автомобиля «Белаз» на поверхности, приемосдатчик груза и багажа. По данным СОУТ, уровень воздействия фактора соответствовал КУТ 3.1, превышая ПДК в 1,1–2 раза (0,94–1,96 мг/м³, ПДК 0,5 мг/м³). В профессиях машинист тепловоза, машинист тягового аппарата, водитель автомобиля на транспортировке горной массы, монтер пути, стропальщик, водитель дрезины КУТ — 2,0 (1,2–1,7 мг/м³, ПДК 2,0 мг/м³). Работники коксохимического производства предприятия черной металлургии — 22 % (машинист коксовых машин, машинист установки сухого тушения кокса, газовщик коксовых печей, слесарь-ремонтник, машинист электровоза тушильного вагона, аппаратчик получения высокотемпературного пека), контактирующие с аэрозолем, содержащим углерода пыли: коксы каменноугольные, пековые, нефтяные, сланцевые). Согласно СОУТ, уровень воздействия фактора соответствовал КУТ 3.1–3.2, превышая ПДК в 2–3 раза (12,5–18,2 мг/м³ при ПДК 6 мг/м³).

В группу 2 вошли 43 работника конвертерного цеха предприятия черной металлургии, контактирующие с аэрозолем, содержащим дижелезо триоксид (разливщик стали, подручный сталевара конвертера, подручный сталевара установки внепечной обработки стали). По результатам СОУТ условия труда определены как вредные, КУТ соответствовал 3.1 (9,35–10,1 мг/м³ при ПДК 6 мг/м³).

В группе 3 обследовано 48 работников медеплавильного производства (плавильщики анодного отделения), контактирующих с аэрозолем, содержащим никель (0,0075 мг/м³, ПДК 0,05 мг/м³, КУТ 2.0), свинец и его неорганические соединения (0,035 мг/м³, ПДК 0,05 мг/м³, КУТ 2.0), кадмий и его неорганические соединения (0,005 мг/м³, ПДК 0,01 мг/м³, КУТ 2.0), медь (0,25 мг/м³, ПДК 0,5 мг/м³, КУТ 2.0), цинк оксид (0,01 мг/м³, ПДК 0,5 мг/м³, КУТ 2.0), мышьяк и

неорганические соединения ($0,021 \text{ мг/м}^3$, ПДК $0,1 \text{ мг/м}^3$, КУТ 3.1), кремний диоксид кристаллический 2–10 % ($0,1 \text{ мг/м}^3$, ПДК 4 мг/м^3 , КУТ 2.0) и кремний диоксид кристаллический > 70 % ($0,5 \text{ мг/м}^3$, ПДК 1 мг/м^3 , КУТ 2.0).

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 от участия в исследовании;
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- повышение температуры тела свыше $37 \text{ }^\circ\text{C}$;
- симптомы острого воспалительного процесса на слизистых.

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. 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).

Респираторные жалобы (кашель, одышку, приступы затрудненного дыхания) предъявляли 11,5 % работников, большинство из которых (81,2 %) являлись курильщиками с ИКЧ более 10 пачка-лет.

Частота жалоб несколько различалась в зависимости от состава действующего аэрозоля, но значимых различий не имела (11,7, 8,2 и 9,5 % по группам соответственно).

Изменения при аускультации выявлены у 3,8 %, характер дыхания был изменен, а единичные сухие хрипы выслушивались у 3,3 % пациентов (5,0, 2,6, 4,6 % по группам соответственно). ФВД у большинства работников (88,2 %) находилась в пределах должных величин. Изолированное нарушение бронхиальной проходимости наблюдалось всего в 2,7 % случаях, 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 % патологических изменений не было обнаружено. Усиление и намечающаяся сетчатая деформация легочного рисунка (рентгенологический контроль 0-1) выявлены у 2,7 % рабочих группы риска, при этом изменения выявлялись достоверно чаще в третьей группе (5,4 % против 3,3 и 1,5 % случаев в 1-й и 2-й 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, подвергающихся воздействию слабофиброгенной пыли в сочетании с веществами раздражающего действия (5,0, 4,6 и 6,1 % соответственно по группам). При сравнении распространенности заболеваний в группах установлено, что заболевания бронхолегочной системы (ХОБЛ и хронический бронхит) выявлялись только в 1 и 3 группах (5,0 % и 0,72 % соответственно). Заболевания верхних дыхательных путей установлены только у работников 3 группы (2,3 %), так же, как и бронхиальная астма (1,6 %). Распространенность заболеваний органов дыхания с инфекционным компонентом в патогенезе (ХОБЛ, хронический бронхит, хронический тонзиллит, фарингит и ринит) нарастала с увеличением стажа.

Среди ведущих факторов защиты организма от респираторных инфекций следует выделить иммунитет слизистых оболочек. Эпителий выполняет роль селективного фильтра, регулирующего трансклеточный перенос растворённых химических соединений [136]. Слизистая оболочка орофарингеальной области является механическим барьером при контакте с промышленными аэрозолями и респираторными антигенами, поступающими в организм с воздухом, пищей и

водой [136]. Секреторный иммуноглобулин А относится к наиболее распространенным изотипам антител местного иммунитета [243].

На этапе проведения ПМО определяли бактерицидную активность нейтрофилов по показателю НСТ-тест, секреторный иммуноглобулин А в ротовой жидкости, орофарингеальное носительство *S. pneumoniae*. Для оценки влияния АПФД на состояние здоровья проведен внутригрупповой анализ показателей иммунного скрининга 1746 рабочих в зависимости от стажа работы. Выделены 3 стажевые категории в каждой из групп: до 10 лет, 10–20 лет, более 20 лет. В первой и третьей группах около 50 % обследованных работников имели стаж более 20 лет, во второй группе 54 % обследованных были малостажированными.

Напряженность местного иммунитета в виде повышенного уровня секреторных антител класса А в слюне по сравнению с референсным значением была выявлена у 95 % обследованных работников на этапе скринингового обследования.

Достоверное повышение уровня sIgA выявлено у работников, подвергающихся воздействию железосодержащего аэрозоля (группа 2), при увеличении стажа свыше 10 лет (с $347,7 \pm 14,3$ до $517,3 \pm 40,9$ мкг/мл), что, скорее, является фактором риска развития пневмонии из-за сродства белка к поверхностному адгезину *S. pneumoniae*, способствующему проникновению возбудителя через эпителий [254].

Формирование недостаточности местного иммунитета, сопровождающееся снижением sIgA, выявлено у работников первой группы с признаками нарушения функции внешнего дыхания.

Определение бактерицидности нейтрофилов в НСТ-тесте позволило установить снижение функции нейтрофилов при сравнении с референсными значениями во всех группах, результаты с низкими значениями выявлялись преимущественно у работников первой и второй групп.

В результате проведенных на скрининговом этапе клинико-иммунологических исследований разработан и запатентован алгоритм формирования иммунокомпрометированной группы для вакцинации против

пневмококковой инфекции (Патент на промышленный образец № 116211, дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 22.08.2019 г.).

В схеме заявляемого промышленного образца 1 этап включает обоснование формирования поименных списков для вакцинации; 2 этап включает 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.

Начальным этапом развития пневмококковой инфекции является колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей *S. pneumoniae*. Распространенность бессимптомного носительства в популяции населения трудоспособного возраста составляет около 10 % [271].

Нами проведено исследование распространенности носительства *S. pneumoniae* при прохождении ПМО у 327 работников методом полимеразной цепной реакции. Из них 184 работника 1 группы: 78 % обследованных — работники, занимающиеся добычей и переработкой хризотил-асбеста, по данным СОУТ уровень воздействия фактора соответствовал КУТ от 2,0 до 3,2; 22 % — работники коксохимического производства предприятия черной металлургии, контактирующие с аэрозолем, содержащим углерода пыли: коксы каменноугольные, пековые, нефтяные, сланцевые, согласно СОУТ, уровень воздействия фактора соответствовал КУТ 3,1 – 3,2. В группу 2 вошли 43 работника конвертерного цеха предприятия черной металлургии, контактирующие с аэрозолем, содержащим дижелезо триоксид. По результатам СОУТ, условия труда определены как вредные, КУТ соответствовал 3,1. В группе 3 обследовано 48 работников медеплавильного производства (плавильщики анодного отделения), контактирующих с аэрозолем, содержащим никель, свинец и его неорганические

соединения, кадмий и его неорганические соединения, медь, цинка оксид (все соответствуют КУТ 2.0), мышьяк и неорганические соединения (КУТ 3,1), кремний диоксид кристаллический 2–10 % (КУТ 2,0) и кремний диоксид кристаллический > 70 % (КУТ 2,0).

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 %, в контроле — 5 %, наблюдаясь достоверно чаще в первой (ОШ 3,7; ДИ 1,2–8,9) и третьей группах (ОШ 9,3; ДИ 3,5–25,2). В первой группе носительство пневмококка выявлялось в 6 раз чаще у работников, занятых добычей хризотил-асбеста и горно-подготовительными работами, чем у работников участка обогащения. Во второй группе пневмококк выявляли в 4 раза чаще у рабочих, подвергающихся воздействию металлосодержащих аэрозолей и в 9 раз чаще — у рабочих, контактирующих с аэрозолем, углерода пыли, по сравнению с контролем; $p < 0,05$.

S. pneumoniae выделен у 32 % работников с изменениями рентгенологической картины легких в виде усиления и намечающейся сетчатой деформации в первой группе, у 31 % — во второй группе и 92 % — в третьей группе (в последней пневмококк выделялся чаще, чем у здоровых (6 %), критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса — 11,973; $p < 0,001$) (6 % без пневмококка против 92 % у носителей).

При бессимптомном носительстве (персистенции) *S. pneumoniae* формируется хроническое инфекционное воспаление слизистых оболочек [272], 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 ухудшение общего самочувствия ($3,0 \pm 2,1$ и $1,5 \pm 0,5$ соответственно; $p = 0,031$).

Независимо от типа воздействующего аэрозоля у носителей выявлены разнонаправленные изменения sIgA. Сравнительный анализ выявил повышенную частоту снижения уровня sIgA в слюне у носителей (при сравнении с референсным диапазоном) только у работников первой группы. В третьей группе достоверно чаще выявляли повышенную бактерицидную активность нейтрофилов у носителей по сравнению со здоровыми работниками. У работников второй группы выявлена прямая корреляция между уровнем бактериальной нагрузки и sIgA в слюне ($r = 0,8$; $p < 0,05$), влияние иммуноглобулина на нагрузку пневмококком подтверждено в однофакторном регрессионном анализе: коэффициент детерминации регрессионной модели $0,93$; $p = 0,03$. Полученное уравнение имеет следующий вид:

$$Ct = -3447,1 + 116,8 \times \text{уровень sIgA}, \quad (5)$$

где Ct — условный уровень нагрузки;
 -3447,1 — свободный член;
 уровень sIgA в слюне в мкг/мл.

Реакция проанализированных скрининговых показателей у носителей *S. pneumoniae* отличалась по группам. Супрессия местного иммунитета выявлялась у носителей пневмококков в первой группе. Снижение уровня sIgA в слюне у носителей выявлялось чаще, высокие значения регистрировались с одинаковой частотой. Бактерицидная активность нейтрофилов у носителей в третьей группе была активирована.

Для изучения состояния клинко-иммунологического статуса у стажированных работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей различного состава, в зависимости от носительства *S. pneumoniae*, проведено обследование 354 человек, в т.ч. 48 % работников 1 группы (работавшие в контакте с хризотил-асбестом и кристаллическим диоксидом кремния), 24 % — 2 группы (работники конвертерного цеха и коксохимического производства предприятия черной металлургии) и 14 % — 3 группы (плавильщики анодного участка медеплавильного производства).

Выявлено формирование разных фенотипов иммунного ответа 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, $p < 0,05$)

У работников первой группы выявлены признаки формирования аутоиммунного ответа, проявляющегося снижением CD8 цитотоксических лимфоцитов ($456,3 \pm 29,8$ против $572,0 \pm 30,1$ кл./в мкл в контроле; $p < 0,05$), увеличением количества лимфоцитов с маркером поздней активации, участвующих в распознавании антигенов, поступающих в организм (CD3+HLA-DR $130,3 \pm 20,8$ против $82,9 \pm 36,9$ кл./в мкл в контроле; $p < 0,05$).

В отличие от других групп воздействие неорганических аэрозолей, содержащих пыль минерального происхождения приводит к активации 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 ($21,8 \pm 1,1$; $3,0 \pm 0,2$; $4,0 \pm 0,2$ %; $p < 0,05$). 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; $p = 0,00$).

Воздействие хризотил-асбеста приводит к более выраженной иммунной реакции, чем воздействие диоксида кремния кристаллического. У работников, подвергающихся воздействию хризотил-асбеста, при КУТ 3.3 усугубляется супрессия клеточного звена иммунитета по сравнению с работниками КУТ 3.1–3.2.

Воздействие хризотил-асбеста приводит к подавлению гуморального звена в отличие от аэрозоля, содержащего углерода пыли, провоцирующего иммунное воспаление с повышением IgG.

Следует отметить снижение количества лимфоцитов в популяции естественных киллеров (CD16/56) при воздействии аэрозоля, содержащего углерода пыли ($265,93 \pm 20,5$ кл/мкл) при сравнении с контролем ($387,12 \pm 18,3$ кл/мкл; $p < 0,05$), что приводит к нарушению иммунологического надзора за измененными собственными клетками организма. Повышению риска респираторных инфекций у работников при сокращении популяции киллеров может способствовать нарушение выработки хемокинов, регулирующих реакции врожденного и приобретенного иммунитета [180].

Отличительной особенностью обследованных работников второй группы является снижение количества 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; $p > 0,05$), тенденция 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; $p > 0,05$), повышение 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 второй группы выявлены признаки формирования недостаточности Т-клеточного звена иммунитета, затрагивающей большую часть лимфоцитарных популяций (зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических, регулирующих пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, а также участвующих в распознавании антигенов). Выявлен дисбаланс в гуморальном звене, проявляющийся снижением В-лимфоцитов и повышением IgG. Так же, как и в группе 1, выявлено снижение натуральных киллеров, что снижает реакцию иммунной системы на появление мутированных клеток и повышает восприимчивость к респираторным инфекциям.

При воздействии смешанных аэрозолей у работников формируется гипореактивный иммунный ответ, характеризующийся снижением

иммуноглобулинов раннего ответа IgM и клеточного звена за счет количества лимфоцитов, участвующих в пролиферации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток. Происходит снижение уровня IgM у стажированных работников с $1,51 \pm 0,3$ до $0,97 \pm 0,1$ г/л; $p = 0,03$. 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 против измененных собственных клеток организма.

Динамика иммунологического ответа с увеличением стажа у работников первой группы проявляется развитием иммунной недостаточности с вовлечением клеточного звена и характеризуется снижением среднего количества зрелых Т-лимфоцитов (с $1720,79 \pm 193,4$ до $1328,17 \pm 92,3$ кл/мкл; $p = 0,04$), Т-хелперов (с $1054,54 \pm 46,4$ до $763,31 \pm 66,6$ кл/мкл; $p = 0,03$), В-лимфоцитов (с $286,19 \pm 72,6$ до $64,59 \pm 27,6$ кл/мкл; $p = 0,03$). Отдельное внимание обращает сокращение в 2,9 раза популяции лимфоцитов, основной функцией которых является распознавание поступающих в организм антигенов (с $273,31 \pm 128,4$ до $92,77 \pm 9,4$ кл/мкл; $p = 0,01$), что может способствовать накоплению чужеродных антигенов или формированию иммунного ответа, сила которого не соответствует воздействию антигена. Нарушение иммунного ответа на слизистых оболочках за счет снижения $\gamma\delta$ Т-клеток, обнаружено у работников, подвергающихся воздействию углерода пыли (с $51,24 \pm 14,3$ до $24,1 \pm 6,4$ кл/мкл; $p = 0,03$) и может проявляться снижением выработки интерферона-гамма, нарушением независимой от главного комплекса гистосовместимости, распознавания непептидных антигенов микроорганизмов [175].

У работников второй группы с увеличением стажа наблюдается тенденция к снижению образования антител первичного иммунного ответа, что, возможно, свидетельствует о снижении активности иммунного воспаления в пределах нормальных значений (с $1,45 \pm 0,2$ до $0,95 \pm 0,2$ г/л; $p = 0,08$).

У работников третьей группы с увеличением стажа усугубляется состояние местного иммунитета слизистых оболочек за счет снижения $\gamma\delta$ T-лимфоцитов с $72,29 \pm 13,1$ до $39,73 \pm 10,1$ кл/мкл; $p = 0,02$.

Контакт с промышленными аэрозолями вызывает реакцию иммунной системы, которая связана с непосредственным воздействием на иммунокомпетентные клетки или опосредованной через систему медиаторов и цитокинов и может проявляться цитотоксичностью [38; 44; 83]. В проведенном исследовании такой эффект наблюдали у работников первой и третьей групп, подвергающихся преимущественному воздействию аэрозолей, содержащих неорганические соединения в виде углерода пыли и кремния диоксида кристаллического в составе смешанных аэрозолей, наблюдали сокращение популяции лимфоцитов, участвующих в формировании иммунитета на слизистых оболочках, угнетение иммунного ответа усиливалось и приводило к снижению активности иммунитета слизистых оболочек с увеличением стажа, возможно, за счет непосредственного цитотоксического воздействия аэрозолей на клетки иммунной системы.

Интенсивность респираторных симптомов и признаков ухудшения общего самочувствия у носителей по результатам анкетирования с применением Sinonasal Outcome Test-22 в 2,1 раза выше, чем у здоровых; $p = 0,03$.

У носителей в группе 1 по сравнению со здоровыми работниками без носительства выявлены признаки иммунного воспаления, для которого характерно повышение IgG, но при этом клетки, распознающие антигены, снижаются более чем в 5 раз. Длительную персистенцию пневмококков может поддерживать сокращение популяции естественных киллеров ($68,5 \pm 11,1$ против $94,85 \pm 8,2$ кл/мкл у здоровых работников; $p < 0,05$), секретирующих интерферон-гамма, перфорины и гранзим В и участвующих в формировании иммунологической памяти о первичном контакте с возбудителем [253].

В модели множественной линейной регрессии показано, что абсолютное количество лимфоцитов в популяциях $\gamma\delta$ -T, CD16/56, CD4 влияет на бактериальную нагрузку *S. pneumoniae*:

$$CT_{S. pneumoniae} = 30,0 + 0,029 \times \gamma\delta\text{-T} + 0,13 \times CD16/56 - 0,0034 \times CD4, \quad (5)$$

где CT — прогнозируемый уровень бактериальной нагрузки *S. pneumoniae*.

При обследовании носителей *S. pneumoniae* во второй группе установлено значимое угнетение клеточного компонента иммунного ответа слизистых оболочек ($\gamma\delta\text{-T}$ клетки: $14,62 \pm 4,7$ против $36,19 \pm 7,4$ кл/мкл у здоровых; $p < 0,05$) и регуляторных клеток ($CD3+25+$: $10,15 \pm 3,6$ против $27,2 \pm 5,2$ кл/мкл у здоровых; $p < 0,05$).

У носителей в третьей группе значимые изменения выявлены в популяции регуляторных клеток, участвующих в распознавании антигенов, поступающих в организм, что может свидетельствовать о формировании гиперреактивного иммунного ответа, проявляющегося более чем 2-кратным повышением количества лимфоцитов с маркером поздней активации ($CD3+CDHLA\text{-}DR+$: $160,88 \pm 44,9$ против $55,56 \pm 8,2$ кл/мкл; $p < 0,05$).

Таким образом, иммунный статус у носителей *S. pneumoniae* при сравнении со здоровыми работниками имеет отличительные черты в зависимости от вида воздействующего аэрозоля, а бессимптомное носительство пневмококка усугубляет состояние иммунной системы работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава.

Выбор иммунологических критериев персистенции *S. pneumoniae* определяется составом промышленного аэрозоля: для работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей неорганического происхождения, содержащих минеральные волокна, углерода пыли с диагностической эффективностью 85,7 %, диагностической чувствительностью 71,4 % и специфичностью 100 %, критерием является sIgA в слюне при уровне $\leq 119,7$ мг/мл. Для работников, подвергающихся воздействию железосодержащего аэрозоля, критерием является количество лейкоцитов в крови $\leq 5,9 \times 10^9$ /л с диагностической эффективностью 70,9 %, чувствительностью 75 % и специфичностью 66,7 %; относительное количество CD8-лимфоцитов — $\leq 21,3$ % с диагностической эффективностью 80,8 %, специфичностью 61,5 % и чувствительностью 100 %; абсолютное количество CD8-лимфоцитов — ≤ 357 кл. в

мкл с диагностической эффективностью 84,6 %, диагностической чувствительностью 100 %, диагностической специфичностью 69,2 %. Для работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей, в качестве критерия может применяться концентрация IgM в сыворотке крови $\leq 1,687$ г/л с диагностической эффективностью 65,1 %, чувствительностью 85,7 % специфичностью 42,9 %.

Таким образом, на формирование иммунологического профиля работников существенное влияние оказывает состав промышленных аэрозолей, стаж, изменение функционального состояния бронхов. Пневмококковое носительство усугубляет изменения бактерицидности нейтрофилов и местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Металлсодержащие аэрозоли вызывают изменения иммунной системы человека, которые часто проявляются иммуносупрессией [215]. Вдыхание металлсодержащих аэрозолей неизбежно влияет на процесс образования активных форм кислорода в нейтрофилах с постепенным истощением ферментных систем или формированием адаптации к постоянному поступлению окислителей, снижая защитный механизм в отношении бактерий [64].

Для изучения влияния элементного состава мокроты на иммунный статус работников изучаемых контингентов впервые разработана, аттестована и запатентована методика определения элементного состава индуцированной мокроты.

По результатам исследования получены данные, свидетельствующие о различии элементного состава мокроты у работников с признаками формирующегося воспаления, выявленного по результатам исследования общего анализа мокроты при сравнении с работниками без воспаления. При сравнительном анализе элементного состава мокроты у работников с признаками воспаления выявлено повышение ($p < 0,05$) концентрации бария ($8607,9 \pm 4142,4$ против $435,9 \pm 175,1$ мкг/дм³), свинца ($4839,9 \pm 1979,8$ против $104,6 \pm 58,7$ мкг/дм³), железа ($5085,7 \pm 2334,6$ против $1110,6 \pm 180,3$ мкг/дм³; $p = 0,05$), мышьяка ($32,1 \pm 9,8$ против $6,5 \pm 1,3$ мкг/дм³), молибдена ($17,8 \pm 6,9$ против $6,6 \pm 1,8$ мкг/дм³), сурьмы

($6,5 \pm 1,3$ против $3,7 \pm 0,6$ мкг/дм³), ванадия ($2,2 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,1$ мкг/дм³), кадмия ($1,2 \pm 0,2$ против $0,7 \pm 0,1$ мкг/дм³). У работников с признаками воспаления выявлена обратная корреляция ($p < 0,05$) между свинцом и CD4-лимфоцитами ($r = -0,5$), молибденом, марганцем с натуральными киллерами ($r = -0,5$), вольфрамом и НСТ-тестом ($r = -0,5$), хромом и поглотительной функцией нейтрофилов ($r = -0,6$). Прямая корреляция получена между никелем и Ig A ($r = 0,6$), медью и активированными лимфоцитами, распознающими поступающие в организм чужеродные антигены ($r = 0,5$), кадмием и лимфоцитами с рецепторами к ИЛ-2 ($r = 0,5$); $p < 0,05$. У работников без воспаления прямая корреляция обнаружена между вольфрамом, молибденом и лейкоцитами ($r = 0,4$), медью и цитотоксическими лимфоцитами ($r = 0,5$), кадмием, молибденом и Ig A ($r = 0,5$), хромом и НСТ-тестом ($r = 0,5$); $p < 0,05$. Обратная корреляционная связь получена между свинцом, кадмием и CD4-лимфоцитами ($r = -0,4$ и $-0,6$ соответственно), барием и лимфоцитами с рецепторами к ИЛ-2 ($r = -0,6$); $p < 0,05$. Влияние элементного состава мокроты на иммунный статус работников подтверждено результатами однофакторного регрессионного анализа. У работников с признаками воспаления кадмий влияет на количество CD4-лимфоцитов ($b_0 = 861,8$; $b_1 = 181,8$; $R = 0,7$; $R^2 = 0,43$; $p = 0,03$; $F(1,9) 6,7$) и лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 ($b_0 = 26,7$; $b_1 = 22,9$; $p = 0,05$; $R = 0,6$; $R^2 = 0,33$; $F(1,9) 4,3$). На уровень sIgA в слюне влияют никель ($b_0 = 266,7$; $b_1 = 7,1$; $p = 0,02$; $R = 0,7$; $R^2 = 0,5$; $F(1,9) 8,6$) и марганец ($b_0 = 413,5$; $b_1 = -0,97$; $p = 0,04$; $R = 0,6$; $R^2 = 0,4$; $F(1,9) 5,4$), на IgA — никель ($b_0 = 2,05$; $b_1 = 0,1$; $p = 0,05$; $R = 0,6$; $R^2 = 0,4$; $F(1,9) 4,9$). У работников без воспаления выявлено влияние хрома на лимфоциты с рецепторами к ИЛ-2 ($b_0 = 21,2$; $b_1 = 0,38$; $p = 0,03$; $R = 0,7$; $R^2 = 0,68$; $F(1,1) 12,9$).

Выявлено, что размер частиц в индуцированной мокроте у носителей составил $78,66 (63,7; 22,1)$ нм, у здоровых работников — $116,93 (20,4; 158,3)$ нм; $p > 0,05$, что доказывает их участие в поддержании воспалительного процесса в дыхательных путях [184; 216].

Возможно, что цинк, концентрация которого в мокроте у носителей повышена по сравнению со здоровыми ($1094,1 \pm 423,7$ против $10,1 \pm 0,11$ мкг/дм³ у

здоровых; $p < 0,05$) поддерживает колонизацию слизистой за счет участия в работе ферментных систем микроорганизма [282]. 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 [155].

Механизмы цитотоксичности в полной мере пока не изучены, но большинство исследований связывают ее с развитием окислительного стресса и нарушением функциональности белков [122; 196]. 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) [150, 178]. 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 может тормозить колонизацию *S. pneumoniae* слизистой oroфарингеальной области. Множественная линейная регрессия с пошаговым включением показала, что из всех металлов наибольшее влияние на бактериальную нагрузку пневмококком у обследованных носителей оказывают олово, кадмий, стронций, медь. Уравнение множественной линейной регрессии описывается формулой:

$$\begin{aligned} \text{СТ } S. pneumoniae = & 29,63 - 0,27 \times C(\text{ванадий}) + 0,04 \times C(\text{олово}) \\ & - 5,49 \times C(\text{кадмий}) - 0,007 \times C(\text{стронций}) - 0,001 C(\text{медь}), \end{aligned} \quad (6)$$

где СТ — прогнозируемый уровень нагрузки *S. Pneumoniae*;

29,63 — свободный член;

C — концентрация металлов в индуцированной мокроте, мкг/л.

Воздействие промышленных аэрозолей влияет не только на иммунный статус работника, но и на свойства микроорганизмов, в том числе на антибиотикорезистентность [274]. Исследование показало, что

распространенность детерминант резистентности к антибиотикам-макролидам Mef (кодируют белки эффлюксной помпы) составляет 100 % у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, и у обследованных в контрольной группе. Уровень нагрузки по сравнению с контрольной группой различался в зависимости от состава воздействующих аэрозолей: в первой группе при воздействии углерода пыли у носителей и здоровых был выше ($20 \pm 2,7$, $21,2 \pm 2,6$ по группам соответственно, контроль — $25,9 \pm 3,2$ Ct; $p < 0,05$.); во второй группе при воздействии железосодержащего аэрозоля нагрузка также повышена ($19,2 \pm 1,7$ и $21,1 \pm 4,5$ против $25,9 \pm 3,2$ Ct соответственно по группам; $p < 0,05$). У работников, подвергающихся воздействию смешанных аэрозолей, нагрузка Mef не отличалась от контроля. Распространенность гена ErmB (кодирует 23S рРНК-метилазу, участвующую в модификации области связывания антибиотика) имела различия между анализируемыми группами: была выше у работников, подвергающихся воздействию углерода пыли и смешанного аэрозоля (85,4 % и 86 % против 74 % в контроле; $p > 0,05$) и ниже при воздействии железосодержащего аэрозоля (34 % против 74 %; $p > 0,05$). Уровень нагрузки был достоверно повышен по сравнению с контролем только у работников третьей группы вне зависимости от статуса носительства. Это позволяет заключить, что влияние промышленных аэрозолей на распространенность антибиотикорезистентности зависит от состава аэрозолей.

Результаты углубленного иммунологического обследования применили для разработки и патентования схемы диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у работников изучаемых групп, представленной в виде алгоритма «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава» (Патент № 135913, дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 21.03.2023 г.).

Данный алгоритм включает этапы выявления признаков иммунокомпрометированности: клинический с участием специалистов разного профиля (этап ПМО и/или дообследования) и лабораторный, который

предусматривает оценку элементного состава мокроты, локального клеточного ответа (клинический анализ мокроты) с определением типа преобладающих клеток, растворимых факторов иммунного ответа в мокроте (по показаниям), микрофлоры (по показаниям). В зависимости от выявленных отклонений предлагается оценить наличие общей реактивности организма по показателям общего анализа крови (количество лейкоцитов, лимфоцитов) и реакции специфической сенсibilизации. По итогам проведенного обследования принимается решение о наличии компрометированности у обследованного работника.

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, работающих в условиях воздействия смешанных аэрозолей. 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 внебольничной пневмонией на предприятии снизилась в 2,2 раза от 666,6 в 2013 г. до 301,1 ‰. Клиническая эффективность была подтверждена снижением в 5 раз частоты и в 1,6 раза продолжительности обострений ХОБЛ, снижением в 5,4 раза частоты случаев острого бронхита, а также отсутствием у всех вакцинированных случаев пневмонии в течение 1 года. 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 ($p < 0,001$). Высокая иммунологическая эффективность характеризовалась

активацией клеточного звена иммунитета и снижением в 5 раз случаев ОРВИ среди часто болеющих. У этих работников определялся более высокий уровень клеточного иммунитета, характеризующийся повышенным количеством 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/мкл; $p = 0,05$). При сравнении уровня нагрузки генами резистентности у работников с антителами выявлено снижение нагрузки геном EgmВ по сравнению с работниками без антител ($27,37 \pm 0,7$ и $17,22 \pm 3,6$ Ct соответственно; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость населения трудоспособного возраста пневмонией в УрФО достоверно превышает показатель по Российской Федерации ($379,5 \pm 14,9$ против $328,9 \pm 26,3$ ‰; $p = 0,03$) 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 $311,04 \pm 9,32$ ‰).

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 средним 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 ErmB 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 контроле).

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 $\gamma\delta$ Т-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), 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 ($\gamma\delta$ -Т $68,27 \pm 5,6$ против $77,39 \pm 7,13$ кл/мкл у здоровых). При контакте с аэрозолями, содержащими пыль неорганического происхождения (аэрозоли, содержащие металлы: железо, диЖелезо триоксид), — снижением лимфоцитов, регулирующих активность Т-клеточного иммунитета ($CD3+25+$ $10,15 \pm 3,6$ против $27,17 \pm 5,2$ кл./мкл.), и защиту слизистых ($\gamma\delta$ -Т $14,62 \pm 4,7$ и $36,19 \pm 7,4$ 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 ‰, 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
АФ	– активность фагоцитоза нейтрофилов
АФК	– активные формы кислорода
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВП	– внебольничная пневмония
ГО	– городской округ
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКЧ	– индекс курящего человека
ИФ	– фагоцитарный индекс нейтрофилов
КТ	– компьютерная томография
КУТ	– класс условий труда
ЛПУ	– лечебно-профилактические учреждения
МО	– медицинские организации
МР	– муниципальные районы
НСТ	– нитросиний тетразолий
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ОШ	– отношение шансов
ПАУ	– полициклические углеводороды
ПДК	– предельно допустимая концентрация
ПЗОД	– пылевые заболевания органов дыхания
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
СИЗ	– средства индивидуальной защиты
СМУ	– среднемноголетний уровень

СОД	– супероксиддисмутаза
СОУТ	– специальная оценка условий труда
УрФО	– Уральский федеральный округ
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФСБ	– фосфатно-солевой буфер
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
Ig A	– иммуноглобулин А
Ig M	– иммуноглобулин М
Ig G	– иммуноглобулин G
γδ-T-лимфоциты	– популяция лимфоцитов, доминирующая на слизистых оболочках
Mn	– марганец
Pgm	– фосфоглюкомутаза
RR	– относительный риск
sIgA	– секреторный иммуноглобулин А
SO ₂	– серы диоксид
<i>S. pneumoniae</i>	– <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пневмококк)
Zn	– цинк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская Федерация. Законы. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней : Федеральный Закон № 157 [принят Государственной Думой 17 июля 1998 года: одобрен Советом Федерации 4 сентября 1998 года]. – Москва, 1998.
2. Российская Федерация. Законы. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения : Федеральный Закон № 52 [принят Государственной Думой 12 марта 1999 года: одобрен Советом Федерации 17 марта 1999 года от 30.03.1999]. – Москва, 1999.
3. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный Закон № 323-ФЗ [принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года: одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года]. – Москва, 2011.
4. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1122н от 6 декабря 2021 г. [зарегистрировано в Минюсте РФ 20 декабря 2021 г.]. – Москва, 2023.
5. Артамонова, В. Г. Новое в учении о пылевой болезни при воздействии муллита / В. Г. Артамонова, Б. Б. Фишман, Б. Т. Величковский // Медицинский академический журнал. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 99-10.
6. Ахполова, В. О. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы) / В. О. Ахполова, В. Б. Брин // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 55-61.
7. Бабанов, С. А. Уровень цитокинов и факторов роста в прогнозировании профессиональных заболеваний легких / С. А. Бабанов, Д. С. Будащ, А. Г. Байкова // Врач. – 2018. – Т. 29, № 3. – С. 45-49. – Doi: 10.29296/25877305-2018-03-11.

8. Бельтюков, Е. К. Медико-экономическая эффективность технологии «иммунологического сопровождения» иммунокомпрометированным пациентам в терапевтической клинике // Российский аллергологический журнал. – 2019. – № 16 (1). – С. 71-72. – Doi: 10.36691/RAJ.2019.S1.50660.

9. Беляев, А. М. ROC-анализ и логистическая регрессия в MedCalc : Учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А. М. Беляев, А. Е. Михнин, М. В. Рогачев. – Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 36 с. – ISBN 978-5-6048249-5-5.

10. Бенц, Д. С. Какой бизнес формирует экономику Уральского федерального округа // Вестник Челябинского государственного университета. – 2020. – № 2 (436). – С. 258-265.

11. Бондаренко, А. П. Эпидемиология назофарингеального носительства пневмококков в семейных очагах / А. П. Бондаренко, В. А. Шмыленко, О. Е. Троценко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 54–57. – Doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.54-57.

12. Бондаренко, А. П. Эпидемиология назофарингеального носительства пневмококков в семейных очагах / А. П. Бондаренко, В. А. Шмыленко, О. Е. Троценко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 54-57. – URL: <https://rucont.ru/efd/670135> (дата обращения: 26.08.2024).

13. Брико, Н. И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 4-9. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-4-9>.

14. Брико, Н. И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, К. С. Ломоносов // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 28–42. – doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>.

15. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, И. А. Васильева, А. Д. Воробьева // Туберкулёз и

болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 15-23. – <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>.

16. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм, А. В. Бикмиева [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – № 64 (1-2). – С. 37-43. – <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W10007>.

17. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 550–558. – Doi: 10.15690/pf.v12i5.1457.

18. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых : Методические рекомендации / С. Н. Авдеев, М. Х. Алыева, А. А. Баранов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 9-2. – С. 3-23.

19. Величковский, Б. Т. Молекулярные и клеточные механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий // Гигиена и санитария. – 2001. – Т. 90, № 5. – С. 16-21.

20. Величковский, Б. Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний лёгких пылевой этиологии // Медицина труда и промышленная экология. – Москва, 1999. – № 8. – С. 20-27.

21. Величковский, Б. Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма действия. – Горький : ВолгоВятское книжное изд-во, 1980. – 160 с.

22. Величковский, Б. Т. Этиология и патогенез силикоза / Величковский Б. Т., Кацнельсон Б. А. – М. : Медицина, 1964. – 179 с.

23. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких / Г. Л. Игнатова, О. В. Родионова, В. Н. Антонов [и др.] // Пульмонология. – 2019. – № 29 (4). – С. 428–434. – Doi:10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434.

24. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты / М. П. Костинов, А. Д. Протасов, А. В.

Жестков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – № 99 (7). – С. 7-17. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>.

25. Влияние химических профессиональных факторов на развитие аллергических заболеваний у медицинских работников / А. В. Лебедева, Н. А. Рослая, М. А. Ельцова, Э. Г. Плотко // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 61-64.

26. Внебольничная пневмония — актуальная проблема современного общества / В. А. Серов, В. В. Гноевых, Д. В. Серова, Э. Р. Сакаева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 57-70.

27. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С. Н. Авдеев, А. В. Дехнич, А. А. Зайцев [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 295–355. – Doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.

28. Галкина-Лазарева, Е. В. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций у иммунокомпрометированных больных // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 12-17. – <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i3.291>.

29. Гварлиани, Т. Е. Совершенствование экономической стратегии развития Уральского Федерального округа / Т. Е. Гварлиани, Н. В. Фролова // Региональная экономика и управление: электронный научный журнал. – 2022. – №. 4 (72). – С. 27. – Текст : электронный.

30. Демин, А. А. [Спонтанный и стимулированный левамизолом НСТ-тест при системной красной волчанке] / А. А. Демин, В. П. Дробышева // Терапевтический архив. – 1978 – Т. 50, № 9. – С. 99-102.

31. Динамика клинической симптоматики и секреторного иммуноглобулина а у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию / А. А. Хасанова, М. П. Костинов, И. Л. Соловьева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 6. – С. 1113-1122. – Doi: 10.15789/2220-7619-DOC-2042.

32. Долгих, О. В. Врожденный и адаптивный иммунитет у работников ведущих профессий производства хлористого калия в условиях воздействия

мелкодисперсной пыли / О. В. Долгих, Д. Г. Дианова, Н. А. Никоношина // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2022. – № 4. – С. 63-69. – <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69>.

33. Долгих, О. В. Особенности иммунной регуляции у работающих на предприятии подземной добычи хромитовых руд / О. В. Долгих, К. Г. Старкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 11. – С. 21-24. – <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-21-24>.

34. Дуева Л. А., Цидильковская Э. С. Иммунные механизмы формирования бронхолегочных заболеваний у рабочих алюминиевого производства / Л. А. Дуева, Э. С. Цидильковская // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 4. – С. 11-18.

35. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2013-2019 годах : Статистические материалы. Часть VII / Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2014–2020.

36. Зайцева, Н. В. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания : Монография / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. – 300 с. – ISBN 978-5-91754-226-3.

37. Ибраев, С. А. Состояние верхних дыхательных путей при воздействии асбестосодержащей промышленной пыли / С. А. Ибраев, О. М. Газизов, А. Ж. Бекпан // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – № 8. – С. 128-129.

38. Ивчук, В. В. Иммунологическая оценка активности воспалительного процесса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии / В. В. Ивчук, Т. Ю. Коптева, Т. А. Ковальчук // Мир медицины и биологии. – 2019. – Т. 15, № 4 (70). – С. 82-87.

39. Игнатова, Г. Л. Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической

обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова, В. Н. Антонов // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (1). – С. 100–106. – Doi: 10.26442/00403660.2022.01.201378.

40. Игнатова, Г. Л. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, О. В. Родионова // Пульмонология. – 2015. – № 25 (3). – С.312-319. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319>.

41. Игнатова, Г. Л. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Пульмонология. – 2017. – № 27 (3). – С 376–383. – Doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.

42. Измеров, Н. Ф. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов / Н. Ф. Измеров, Л. А. Дуева, В. В. Милишникова // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 6. – С. 1-6.

43. Иммунизация взрослых : Методические рекомендации / О. М. Драпкина, Н. И. Брико, М. П. Костинов [и др.]. – М. : ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. – 248 с.

44. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких / Л. А. Стрижаков, С. А. Бабанов, Д. С. Будащ [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 2. – С. 81-88. – <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88>.

45. Инвестиционный портал Свердловской области. – Url: <https://invest-in-ural.ru/upload/iblock/436/6jlgslz437m6wmm5y7hd86fpsvb6t2q/Слободо-Туринский.pdf>.

46. Инвестиционный портал Свердловской области. – Url: [https://invest-in-ural.ru/upload/iblock/817/wa47k9z9klx7rlryck2ep5ibqbeyez2f/Инвестиционный%20паспорт%20\(Ирбит\).pdf](https://invest-in-ural.ru/upload/iblock/817/wa47k9z9klx7rlryck2ep5ibqbeyez2f/Инвестиционный%20паспорт%20(Ирбит).pdf).

47. Исследование поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей раннего возраста / Г. А. Самсыгина, Т.

А. Дудина, Г. И. Гордиенко, Т. М. Бородин // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2003. – № 5 (82). – С.1-3.

48. Ищенко, О. В. Влияние аэротоксикантов на выброс цитокинов лейкоцитами при хронических обструктивных заболеваниях легких // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 1237–1248. – Doi: 10.15789/1563-0625-ЕОТ-2390.

49. Каракина, М. Л. Иммунокомпromетированные пациенты в многопрофильном лечебном учреждении / М. Л. Каракина, Н. Ф. Климушева, Т. В. Чернова // Пульмонология. – 2017. – № 27 (3). – С. 392–397. – Doi: 10.18093/086901892017273392397.

50. Комплексные лабораторные исследования при профессиональных заболеваниях органов дыхания / Л. А. Иванова, М. Н. Горизонтова, Ю. В. Стаценко [и др.] // Пульмонология. – 2008. № 4. – С. 26-30. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-26-30>.

51. Коровкина, Е. С. Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 101-105. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-101-105>.

52. Костинов, А. М. Пневмококковая вакцинация у взрослых с бронхолегочной патологией: от профилактики до лечения / А. М. Костинов, А. А. Тарасова, К. В. Машилов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 93-99. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>.

53. Критерий φ – угловое преобразование Фишера (критерий Фишера) / Психологическая помощь. – Url: <https://www.psychol-ok.ru/statistics/fisher/> (дата обращения 26.08.2024).

54. Кузин, А. А. Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания / А. А. Кузин, В. Н. Емельянов, А. П. Губанов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 74-76. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-74-76>(БОД).

55. Курганская область в цифрах. 2019 : Крат. стат. сб. / Свердловскстат. – Курган, 2019. – 205 с.
56. Куркова, А. А. Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / А. А. Куркова, А. А. Муравьев, Р. С. Козлов // Пульмонология. – 2022. – Т. 33, № 4. – С. 534-541. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-3655>.
57. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний : Методические указания. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 39 с.
58. Макрофаги при бактериальных болезнях легких: фенотип и функции (обзор) / Е. Г. Чурина, А. В. Ситникова, О. И. Уразова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №1. – С.142-154. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-142-154>.
59. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление. – М. : Медицина, 1991. – 272 с. – ISBN 5-225-02129-8.
60. Механизмы бактерицидного действия в реализации общих антибактериальных эффектов катионов металлов в культуре *Streptococcus pyogenes* / С. Б. Чекнев, Е. И. Вострова, С. В. Кисиль [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 2. – С. 3–9. – Doi: 10.36233/0372-9311-2018-2-3-9.
61. Милованкина, Н. О. Патология органов дыхания у рабочих трубопрокатного производства по результатам периодического медицинского осмотра / Н. О. Милованкина, Н. А. Рослая, Е. И. Лихачева // Профессия и здоровье : Материалы VIII Всероссийского Конгресса, Москва, 25–27 ноября 2009 года / Общероссийская общественная организация «Здоровье работающего населения России»; Учреждение Российской академии медицинских наук; Научно-исследовательский институт медицины труда РАМН. – Москва : Научно-исследовательский институт медицины труда, 2009. – С. 333-335.

62. Мокроносова, К. А. О некоторых факторах, влияющих на течение силикоза после прекращения работы в запылённой атмосфере. (Информационное письмо для работников медико-санитарных частей, санитарно-эпидемиологических станций и ВТЭК) / К. А. Мокроносова, Б. А. Кацнельсон, Н. И. Зеленева; отв. ред. Б. Т. Величковский. – Свердловск : Свердловский НИИ гигиены труда и профзаболеваний, 1969. – 24 с.

63. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний / Е. В. Каннер, А. В. Горелов, Д. В. Печкуров [и др.] // Медицинский Совет. – 2019. – № 11. – С. 100-107. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107>.

64. Никифорова, Н. А. Роль отдельных эссенциальных и токсичных микроэлементов в патогенезе внебольничной пневмонии / Н. А. Никифорова, Т. А. Карапетян, Н. В. Доршакова // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 160–169. – Doi:10.37614/2949-1185.2024.3.1.019.

65. Носительство и молекулярно-генетические особенности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* среди студентов-медиков / О. Е. Хохлова, Я. Ивао, В. В. Камшилова [и др.] // Бактериология. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 25-31. – Doi: 10.20953/2500-1027-2021-1-25-31.

66. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году : Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

67. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2013-2019 годах. Статистические материалы. Часть III / Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2014–2020.

68. Омарова, М. С. О фагоцитарной активности нейтрофилов и состоянии моноцитарной системы у практически здоровых лиц / М. С. Омарова, Л. И. Фахридина, Р. Н. Преснякова // *Здравоохранение Казахстана*. – 1974. – № 6. – С.31-32.

69. Орлова, Г. П. Биомаркеры при профессиональных интерстициальных заболеваниях легких / Г. П. Орлова, Е. А. Суркова // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2015. – № 9. – С. 107.

70. Основы иммунопрофилактики : учебно-методическое пособие / А. М. Дронина, Т. С. Гузовская, И. В. Северинчик [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 138 с. – ISBN 978-985-21-0259-9.

71. Особенности клиники пневмоконеоза у работников тепловых электростанций / Н. В. Уланова, Е. И. Лихачева, Н. А. Рослая, О. Ф. Рослый // *Медицина труда. Здоровье работающего населения: достижения и перспективы : Материалы научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 1 января, 2009 года*. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 164-167.

72. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой / А. Д. Протасов, А. В. Жестков, М. П. Костинов [и др.] // *Пульмонология*. – 2018. – № 28 (2). – С. 193-199. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199>.

73. Охват иммунизацией // Всемирная организация здравоохранения. Глобальный веб-сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (дата обращения: 09.09.2024).

74. Паначева, Л. А. Хроническая обструктивная болезнь легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей: обзор литературы / Л. А. Паначева, Л. А. Шпагина // *Пермский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 37, № 6. – С. 61-70. – Doi: 10.17816/pmj37661-70.

75. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики. Эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С. В.

Сидоренко, Ю. В. Лобзин, С. М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 9 (1). – С 62-69.

76. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика / Б. А. Кацнельсон, О. Г. Алексеева, Л. И. Привалова, Е. В. Ползик; [Отв. ред. В. Н. Чуканов]; Рос. акад. наук, Урал. отд-ние, Ин-т пром. экологии. – Екатеринбург : Изд-во УрО РАН, 1995. – 324,[2] с. – ISBN 5-7691-0491-0.

77. Пневмокониозы: современные взгляды / С. А. Бабанов, Л. А. Стрижаков, М. В. Лебедева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 107-113. – Doi: 10.26442/00403660.2019.03.000066.

78. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии / Е. В. Волчкова, О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. С. Лебедева // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 225-232. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232>.

79. Привалова, Л. И. О роли продуктов разрушения макрофагов в реакции альвеолярного фагоцитоза / Л. И. Привалова, Б. А. Кацнельсон, А. В. Осипенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1977. – № 3. – С. 342-345.

80. Развитие моногородов / Министерство инвестиций и развития Свердловской области. – Url: <https://mir.midural.ru ›razvitie-monogorodov> (дата обращения 26.08.2024).

81. Респираторная медицина : Руководство : в 3 т. / Российское респираторное общество ; под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Литтерра, 2017. – Т. 2. – С. 29-74, – ISBN 978-5-4235-0273-7.

82. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки - роль факторов мукозального иммунитета / Щубелко Р. В., Зуйкова И. Н., Шульженко А. Е. [и др.] // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 1. – С. 35-42. – Doi: 10.24411/0206-4952-2019-11004.

83. Роль иммунологических факторов в неблагоприятном исходе хронической обструктивной болезни легких / Л. М. Карзакова, Е. П. Алексеева, С. И. Кудряшов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.52–61. – Doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).52-61.

84. Романова, О. А. Новый технологический облик базовых отраслей промышленных регионов РФ / О. А. Романова, Д. В. Сиротин // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2015. – № 5 (41). – С. 27-43.

85. Рослая, Н. А. Методические подходы к реабилитации пылевой патологии у рабочих трубопрокатного производства гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения / Н. А. Рослая, Н. О. Милованкина // Материалы 2-й всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. Г. Г. Онищенко, Н. В. Зайцевой. – Пермь : Пермский государственный технический университет, 2011.

86. Садовникова, И. И. Необходимость и возможности коррекции мукоцилиарного клиренса при патологии системы органов дыхания // РМЖ. – 2012. – Т. 6, № 320. – С. 1-5.

87. Сбережение здоровья работающих и предиктивно-превентивно-персонифицированная медицина / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко, Л. П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 6. – С. 7-12.

88. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония / А. И. Синопальников, О. В. Фесенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 106 с. – ISBN 978-5-9704-4289-0.

89. Статистический ежегодник: Стат. сб. в 2-х частях. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра Ч I. (I) (1990-2016) / Управление Федеральной службы государственной статистики по Тюменской области, Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре и Ямало-Ненецкому автономному округу. – 2022. – 374 с.

90. Тарасова, А. А. Подходы к вакцинопрофилактике респираторных инфекций у пациентов с сахарным диабетом в современной эпидемиологической ситуации / А. А. Тарасова, М. П. Костинов, Ю. А. Парамонова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 5. – С. 473-480. – <https://doi.org/10.14341/DM9820>.

91. Уланова, Н. В. Особенности изменения иммунитета в процессе формирования пневмокониоза у работников тепловых электростанций / Н. В.

Уланова, Н. А. Рослая // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 5 (45). – С. 86-90.

92. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом / А. В. Рудакова, Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 78-88. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>.

93. Фенотипические и генотипические свойства *Streptococcus pneumoniae* при бактерионосительстве / А. З. Зарипова, Л. Т. Баязитова, О. Ф. Тюпкина [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 16 (9). – С. 106–112. – Doi:10.32000/2072-1757-2018-9-106-112.

94. Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы: функциональные, иммунологические особенности, прогнозирование / С. А. Бабанов, А. Г. Байкова, Л. А. Стрижаков, А. С. Агаркова // Врач. – 2022. – Т. 33, № 2. – С. 50-55. – Doi: 10.29296/25877305-2022-02-08.

95. Хаитов, Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов. – М. : Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с. – ISBN 5-85382-147-4 (В пер.).

96. Хаитов, Р. М. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, М. В. Пащенко // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 107-113. – Doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113.

97. Хроническая обструктивная болезнь легких : Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392. – Doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.

98. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям / Федеральная служба государственной статистики. – Url: <https://rosstat.gov.ru/folder/11110/document/13282> (дата обращения: 26.08.2024).

99. Шпагина, Л. А. Клинико-функциональная, клеточно-молекулярная характеристика профессиональной хронической обструктивной болезни легких в зависимости от состава ненамеренных наночастиц / Л. А. Шпагина, М. А. Зенкова, И. С. Шпагин [и др.] // Сибирский медицинский вестник. – 2022. – Т. 6, № 4. – С. 13-23. – Doi: 10.31549/2541-8289-2022-6-4-13-23.

100. Щепин, В. О. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности населения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 4. – С. 6–9.

101. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями : Методические указания / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2013. –26 с. – ISBN 978-5-7508-1202-8.

102. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование "SPECTRUM") / Р. С. Козлов, А. А. Муравьев, А. Н. Чагарян [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 2, № 23. – С. 127-130.

103. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae* : Методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Учреждение Российской Академии медицинских наук «Научный центр здоровья детей» РАМН; ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора [и др.]. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 28 с.

104. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции : междисциплинарное учеб. пособие для врачей / Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова, М. П. Костинов [и др.] ; под ред. Н. И. Брико. – Москва, 2017. – 111 с. – ISBN 978-5-906125-37-8.

105. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для

иммуотропных средств / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, М. В. Пащенко // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 107-113. – Doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113.

106. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний / Б. В. Пинегин, М. В. Пащенко, В. Б. Пинегин, Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2020. – № 41 (6). – С. 486-500. – <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500>.

107. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения Covid-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи / А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, Ю. В. Демина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – № 7. – С. 67-75. – <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>.

108. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпроментированных пациентов / М. П. Костинов, А. М. Костинов, Д. В. Пахомов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 5. – С. 72-83.

109. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia / M. Suzuki, B. Gopal, S. Katoh [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2017. – Vol. 17 (8). – P. 803-804. – Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30411-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30411-5).

110. A century of South African battles against the pneumococcus — ‘the Captain of Death’ / H. J. Koornhof, S. A. Madhi, C. Feldman // Southern African Journal of Epidemiology and Infection. – 2009. – № 24. – Doi: 10.1080/10158782.2009.11441357.

111. Activation outcomes induced in naïve CD8 T-cells by macrophages primed via „phagocytic” and nonphagocytic pathways / I. M. Iazabal, N. B. Martín-Cofreces, M. Mittelbrunn [et al.] // Mol Biol Cell. – 2008. – Vol. 19 (2). – P. 701-710. – <https://doi.org/10.1091/mbc.e07-07-0650>.

112. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* / M. H. Kyaw, R. Lynfield, W. Schaffner [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354 (14). – P. 1455-63. – Doi: 10.1056/NEJMoa051642.

113. Adhesion of *Streptococcus pneumoniae* to human airway epithelial cells exposed to urban particulate matter / N. Mushtaq, M. Ezzati, L. Hall [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127 (5). – P. 1236-42.e2. – Doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.039.
114. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe / C. Bonnaville, D. Mertens, W. Peetermans [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2019. – Vol. 38 (4). – P.785-791. – Doi: 10.1007/s10096-01903485-3.
115. Aging reduces the functionality of antipneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis / B. Simell, A. Vuorela, N. Ekström [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29 (10). – P. 1929-34. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.121.
116. Air pollution and its effects on the immune system / D. A. Glencross, T. R. Ho, N. Camiña [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – Vol. 151. – P. 56-68. – Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.179.
117. Airways microbiota: Hidden Trojan horses in asbestos exposed individuals? / D. E. Magouliotis, V. S. Tasiopoulou, P. A. Molyvdas [et al.] // *Med Hypotheses.* – 2014. – Vol. 83 (5). – P. 537-540. – Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.09.006>.
118. Akbari, M. S. Metal Homeostasis in Pathogenic *Streptococci* / M. S. Akbari, K. S. Doran, L. R. Burcham // *Microorganisms.* – 2022. – Vol. 10 (8). – P. 1501. – Doi: 10.3390/microorganisms10081501.
119. Alterations by Air Pollution in Inflammation and Metals in Pleural Effusion of Pneumonia Patients / K. J. Bai, K. J. Chuang, J. K. Chen [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – P. 705. – <https://doi.org/10.3390/ijerph16050705>.
120. Andersson, M. The effect of platelet activating factor on nasal hypersensitivity / M. Andersson, U. Pipkorn // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1988. – Vol. 35 (3). – P. 231-5. – Doi: 10.1007/BF00558258.
121. Antimicrobial resistance: impacts, challenges, and future prospects / A. S. Khalid, S. Hussein, K. Qurbani [et al.] // *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health* 2. – 2024. – P. 100081. – Doi: 10.1016/j.glmedi.2024.100081.

122. Antimony toxicity upon microorganisms from aerobic and anaerobic environments / I. Moreno-Andrade, R. Sierra-Alvarez, M. Pérez-Rangel [et al.] // *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* – 2023. – Vol. 58 (1). – P. 61-68. – Doi: 10.1080/10934529.2023.2176664.

123. Asbestos-induced cellular and molecular alteration of immunocompetent cells and their relationship with chronic inflammation and carcinogenesis / H. Matsuzaki, M. Maeda, S. Lee [et al.] // *J Biomed Biotechnol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 492608. – Doi:10.1155/2012/492608.

124. Asian sand dust particles increased pneumococcal biofilm formation in vitro and colonization in human middle ear epithelial cells and rat middle ear mucosa / M. K. Yadav, Y. Y. Go, S. W. Chae [et al.] // *Frontiers in Genetics.* – 2020. – Vol. 11. – P. 323. – Doi: 10.3389/fgene.2020.00323.

125. Association between air pollution and upper respiratory tract infection in hospital outpatients aged 0–14 years in Hefei, China: A time series study / Y. R. Li, C. C. Xiao, J. Li [et al.] // *Public Health.* – 2018. – Vol. 156. – P. 92-100. – Doi: 10.1016/j.puhe.2017.12.006.

126. Associations between air pollutants and risk of respiratory infection: patient-based bacterial culture in sputum / S. Zhang, X. Chen, C. Dai [et al.] // *Environ Geochem Health.* – 2022. – Vol. 44. – P. 4007–4016. – <https://doi.org/10.1007/s10653-021-01154-z>.

127. Association between occupational lead exposure and immunotoxicity markers: A systematic review and meta-analysis / R. Kalahasthi, R. Nagaraju, R. Balachandar, B. S. Bagepally // *Toxicology.* – 2022. – Vol. 465. – P. 153047. – Doi: 10.1016/j.tox.2021.153047.

128. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. V. Vlachopoulos, D. G. Terentes-Printzios, K. A. Aznaouridis [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. – Vol. 22 (9). – P. 1185-99. – Doi: 10.1177/2047487314549512.

129. Associations of PM_{2.5} with chronic obstructive pulmonary disease in shipyard workers: a cohort study / N. Tung, C.-H. Lai, C.-H. Pan [et al.] // *Aerosol and Air Quality Research.* – 2022. – Vol. 22 (5). – P. 210272.

130. Barreto, J. V. Does etiological investigation have an impact on the outcomes of community-acquired pneumonia? – A prospective cohort study / J. V. Barreto, C. C. Dias, T. Cardoso // *European Journal of Internal Medicine*. – 2023. – № 108. – P. 85-92. – Doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.034.

131. Benoit, M. Macrophage polarization in bacterial infections / M. Benoit, B. Desnues, J. L. Mege // *J Immunol*. – 2008. – Vol. 181 (6). – P. 3733-9. – Doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3733.

132. Boyd, A. R. Dysregulated inflammation as a risk factor for pneumonia in the elderly / A. R. Boyd, C. J. Orihuela // *Aging Dis*. – 2011. – № 2. – P. 487–500.

133. Brooks, L. R. K. *Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention / L. R. K. Brooks, G. I. Mias // *Front. Immunol*. – 2018. – № 9. – P. 1366. – Doi: 10.3389/fimmu.2018.01366.

134. Cadmium stress dictates central carbon flux and alters membrane composition in *Streptococcus pneumoniae* / S. L. Neville, B. A. Eijkelkamp, A. Lothian [et al.] // *Commun Biol*. – 2020. – № 3. – P. 694. – <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01417-y>.

135. Capdevila, D. A. Metallochaperones and metalloregulation in bacteria / D. A. Capdevila, K. A. Edmonds, D. P. Giedroc // *Essays in Biochemistry*. – 2017. – Vol. 61. – P. 177-200. – Doi: 10.1042/EBC20160076.

136. Cell culture models of oral mucosal barriers: A review with a focus on applications, culture conditions and barrier properties / L. Bierbaumer, U. Y. Schwarze, R. Gruber, W. Neuhaus // *Tissue barriers*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – C. 1479568. – Doi: 10.1080/21688370.2018.1479568.

137. Cellular Mn/Zn Ratio Influences Phosphoglucosyltransferase Activity and Capsule Production in *Streptococcus pneumoniae* D39 / A. L. McFarland, N. Bhattarai, M. Joseph [et al.] // *J Bacteriol*. – 2021. – Vol. 203 (13). – P. e0060220. – Doi: 10.1128/JB.00602-20.

138. Characterization of the inflammatory infiltrate in *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in young and elderly patients / T. Menter, C. Giefing-Kroell, B. Grubeck-Loebenstein, A. Tzankov // *Pathobiology*. – 2014. – Vol. 81 (3). – P. 160-7. – Doi: 10.1159/000360165.

139. Checa, J. Airway Redox Homeostasis and Inflammation Gone Awry: From Molecular Pathogenesis to Emerging Therapeutics in Respiratory Pathology / J. Checa, J. M. Aran // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (23). – P. 9317. – Doi: 10.3390/ijms21239317.

140. Chronic effects of occupational exposure to mineral fibres and recurrent chest infections in insulators / S. Moitra, A. Farshchi Tabrizi, L. Henderson [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8 (2). – P. 00095-2022. – Doi: 10.1183/23120541.00095-2022.

141. Circulating CD3⁺HLA-DR⁺ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses / R. Oba, M. Isomura, A. Igarashi, K. Nagata // *J Immunol Res.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 6720819. – Doi: 10.1155/2019/6720819.

142. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review / E. Tsoumani, J. A. Carter, S. Salomonsson [et al.] // *Expert Rev Vaccines.* – 2023. – Vol. 2 (1). – P. 876-884. – Doi: 10.1080/14760584.2023.2261785.

143. Coelho, C. Answers to naysayers regarding microbial extracellular vesicles / C. Coelho, A. Casadevall // *Biochem. Soc. Trans.* – 2019. – Vol. 47 (4). – P. 1005-1012. – Doi: 10.1042/BST20180252.

144. Coggon, D. Are welders more at risk of respiratory infections? / D. Coggon, K. T. Palmer // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71, №. 7. – P. 581-582. – Doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208464.

145. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells / G. K. iLagoudas, C. Zhao, S. Bullman [et al.] // *Cell.* – 2019. – Vol. 176 (5). – P. 998-1013.e16. – Doi: 10.1016/j.cell.2018.12.040.

146. Community-acquired pneumonia in adults: Highlighting missed opportunities for vaccination / F. Blasi, M. Akova, P. Bonanni [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2017. – Vol. 37. – P. 13-18. – Doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.024.

147. Comparison of the effects of electronic cigarette vapours and tobacco smoke extracts on human neutrophils *in vitro* / G. A. Richards, A. J. Theron, I. van den Bout [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2023. – Vol. 9 (3). – P. 00502-2022. – Doi: 10.1183/23120541.00502-2022.

148. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* / C. Rosenow, P. Ryan, J. N. Weiser [et al.] // *Mol Microbiol.* – 1997. – № 25. – P. 819–29.

149. Coggon, D. Are welders more at risk of respiratory infections? / D. Coggon, K. T. Palmer // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71 (7). – P. 581-2. – Doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208464.

150. Cooper, R. G. The exposure to and health effects of antimony / R. G. Cooper, A. P. Harrison // *Indian J Occup Environ Med.* – 2009. – Vol. 13 (1). – P. 3-10. – Doi: 10.4103/0019-5278.50716.

151. CopA Protects *Streptococcus suis* against Copper Toxicity / C. Zheng, M. Jia, T. Lu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (12). – P. 2969. – Doi: 10.3390/ijms20122969.

152. COPD and the Risk of Tuberculosis — A Population-Based Cohort Study / M. Inghammar, A. Ekblom, G. Engström [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5 (4). – P. e10138. – Doi: 10.1371/journal.pone.0010138.

153. Cumulative occupational exposure to inorganic dust and fumes and invasive pneumococcal disease with pneumonia / K. Torén, P. D. Blanc, R. Naidoo [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2022. – Vol. 95 (8). – P. 1797-1804. – Doi: 10.1007/s00420-022-01848-6.

154. Cytotoxic and pro-inflammatory early effects of mineral fibres on human alveolar epithelial and immune cells / S. Mirata, A. M. Bassi, V. Almonti [et al.] *Periodico di mineralogia.* – 2023. – Vol. 92. – P. 223-239. – Doi: 10.13133/2239-1002/18082.

155. Duffin, R. N. Antimony and bismuth as antimicrobial agents / R. N. Duffin, M. V. Werrett, P. C. Andrews // *Advances in Inorganic Chemistry.* 2020. – Vol. 75. – P. 207-255. – <https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2019.10.001>.

156. Dallaire, F. Microbiological and inflammatory factors associated with the development of pneumococcal pneumoniae / F. Dallaire, N. Oullett // *Journal of Infectious Diseases.* – 2001. – Vol. 184 (3). – P. 292–300. – Doi: 10.1086/322021.

157. Development and characterization of a new swine model of invasive pneumococcal pneumonia / R. Amaro, G. Li Bassi, A. Motos [et al.] // *Lab Anim (NY)*. – 2021. – Vol. 50 (11). – P. 327-335. – Doi: 10.1038/s41684-021-00876-y.

158. Economic Burden of Pneumonia in an Employed Population / H. G. Birnbaum, M. Morley, P. E. Greenberg [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2001. – Vol. 161 (22). – P. 2725-31. – Doi: 10.1001/archinte.161.22.2725.

159. Effect of asbestos exposure on differentiation of cytotoxic T lymphocytes in mixed lymphocyte reaction of human peripheral blood mononuclear cells / N. Kumagai-Takei, Y. Nishimura, M. Maeda [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2013. – Vol. 49 (1). – P. 28-36. – Doi: 10.1165/rcmb.2012-0134OC.

160. Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation / Z. Wang, Y. Sun, W. Yao [et al.] // *Front Immunol*. – 2021. – № 12. – P. 695484. – Doi: 10.3389/fimmu.2021.695484.

161. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / S. Ren, D. Newby, S. C. Li [et al.] // *Open Heart*. – 2015. – Vol. 2 (1). – P. e000247. – Doi: 10.1136/openhrt-2015-000247.

162. Effects of Rock Dust Particles on Airway Mucus Viscosity / Y. Y. Tsai, C. I. Vazquez, R. F. Shiu [et al.] // *Biotechnol Bioproc E*. – 2021. – № 26. – P. 427–434. – <https://doi.org/10.1007/s12257-020-0236-x>.

163. Effect of welding fume solubility on lung macrophage viability and function in vitro / J. M. Antonini, N. J. Lawryk, G. G. Murthy, J. D. Brain. // *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. – 1999. – Vol. 58, № 6. – P. 343-363. – Doi: 10.1080/009841099157205.

164. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / W. Q. Diao, N. Shen, P. X. Yu [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34 (13). – P.1496-1503. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.023.

165. Efflux pump inhibitors in controlling antibiotic resistance: Outlook under a heavy metal contamination context / T. H. T. Nguyen, H. D. Nguyen, M. H. Le [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, № 7. – P. 2912. – Doi: 10.3390/molecules28072912.

166. Environmental Chemical-Induced Reactive Oxygen Species Generation and Immunotoxicity: A Comprehensive Review / L. C. D'Souza, J. G. Paithankar, H. Stopper [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2024. – Vol. 40 (10-12). – P. 691-714. – Doi: 10.1089/ars.2022.0117.
167. Environmental pollutants and the immune response / T. Suzuki, T. Hidaka, Y. Kumagai, M. Yamamoto // *Nat Immunol.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – C. 1486–1495. – Doi: 10.1038/s41590-020-0802-6.
168. Esposito, A. L. Pulmonary infections acquired in the workplace: A review of occupation-associated pneumonia // *Clinics in chest Medicine.* – 1992. – Vol. 13 (2). – P. 355-365. – [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00862-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00862-5).
169. Esser, C. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology / C. Esser, A. Rannug // *Pharmacol Rev.* – 2015. – Vol. 67 (2). – P. 259-79. – Doi: 10.1124/pr.114.009001.
170. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 / A. J. Cohen, M. Brauer, R. Burnett [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10082). – P. 1907-1918. – Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
171. Exogenous and Endogenous Triggers Differentially Stimulate Pigr Expression and Antibacterial Secretory Immunity in the Murine Respiratory Tract / A. Pausder, J. Fricke, K. Schughart, J. Schreiber // *Lung.* – 2022. – Vol. 200 (1). – P.119-128. – Doi: 10.1007/s00408-021-00498-8.
172. Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung / A. K. Wright, M. Bangert, J. F. Gritzfeld [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2013. – № 9. – P. e1003274. – Doi: 10.1371/journal.ppat.1003274.
173. Exposure to diesel exhaust particles increases susceptibility to invasive pneumococcal disease / R. K. Shears, L. C. Jacques, G. Naylor [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology.* – 2020. – Vol. 145 (4). – P. 1272-1284. – Doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.039.

174. Exposure to welding fumes and lower airway infection with *Streptococcus pneumoniae* / R. Suri, J. Periselneris, S. Lanone [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137 (2). – P. 527-534.e7. – Doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.033.

175. Fast-acting $\gamma\delta$ T-cell subpopulation and protective immunity against infections / L. Shen, D. Huang, A. Qaqish [et al.] // *Immunol Rev.* – 2020. – Vol. 298 (1). – P. 254-263. – Doi: 10.1111/imr.12927.

176. FHL2 Regulates Natural Killer Cell Development and Activation during *Streptococcus pneumoniae* Infection / T. Baranek, E. Morello, A. Valayer [et al.] // *Front Immunol.* – 2017. – № 8. – P. 123. – Doi: 10.3389/fimmu.2017.00123.

177. File, T. M. Jr Community-Acquired Pneumonia / T. M. File Jr, J. A. Ramirez // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389 (7). – P. 632-641. – Doi: 10.1056/NEJMcp2303286.

178. Filella, M. Human Exposure to Antimony. IV. Contents in Human Blood / M. Filella, N. Belzile, Y. W. Chen // *Critical Reviews in Environmental Science and Technology.* – 2013. – Vol. 43 (19). – P. 2071-2105. – <https://doi.org/10.1080/10643389.2013.790741>.

179. Fournier P. E., Parola P. Pneumococcal pneumonia among shipyard workers: Inside the features of disease onset / P. E. Fournier, P. Parola // *Travel Med Infect Dis.* – 2021. – Vol. 44. – P. 102183. – Doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102183.

180. Frank, K. Dynamic Natural Killer Cell and T Cell Responses to Influenza Infection / K. Frank, S. Paust // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 425. – Doi: 10.3389/fcimb.2020.00425.

181. Froes, F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases / F. Froes, N. Roche, F. Blasi // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* – 2017. – C. 3457-3468. – Doi: 10.2147/COPD.S140378.

182. Fundamental studies of the response patterns of the human immune system in the conditions of the North / L. K. Dobrodeeva, V. P. Patrakeeva, A. V. Samodova, S. N. Balashova // *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci.* – 2019. – Vol. 263. – P. 012046. – <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/263/1/012046>.

183. Grigg, J. Pneumococcal infection of respiratory cells exposed to welding fumes; Role of oxidative stress and HIF-1 alpha / J. Grigg, L. Miyashita, R. Suri // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (3). – P. e0173569. – Doi:10.1371/journal.pone.0173569.

184. Hakansson, A. P. A particulate matter: How environmental irritants and particulate matter increase sensitivity to bacterial respiratory tract infections. Commentary for “Underground railway particulate matter and susceptibility to pneumococcal infection” // *EBioMedicine*. – 2022. – Vol. 81. – P. 104116. – Doi:10.1016/j.ebiom.2022.104116.

185. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction / J. G. Paithankar, S. Saini, S. Dwivedi [et al.] // *Chemosphere*. – 2021. – Vol. 262. – P. 128350. – Doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128350.

186. Hultman, P. A. Immunotoxicology of metals. In book: *Handbook on the Toxicology of Metals* / P. A. Hultman, K. M. Pollard – Academic Press, 2022. – P. 543-564.

187. Immune Status of Workers with Professional Risk of Being Affected by Chrysotile Asbestos in Kazakhstan / S. Koigeldinova, A. Alexeyev, Z. Zharylkassyn [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19 (21). – P. 14603. – <https://doi.org/10.3390/ijerph192114603>.

188. Immunoglobulin Titers and Immunoglobulin Subtypes / P. Popovic, D. Dubois, B. Rabin, M. Shurin // *Measuring Immunity: Basic Biology and Clinical Assessment*. – 2005. – P. 158-171. – Doi:10.1016/B978-012455900-4/50274-9.

189. Immunomodulatory Effects of Pneumococcal Extracellular Vesicles on Cellular and Humoral Host Defenses / M. Codemo, S. Muschiol, F. Iovino [et al.] // *mBio*. – 2018. – Vol. 9 (2). – P. e00559-18. – Doi: 10.1128/mBio.00559-18.

190. Immunotoxicity of Xenobiotics in Fish: A Role for the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)? / H. Segner, C. Bailey, C. Tafalla, J. Bo // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22 (17). – P. 9460. – Doi: 10.3390/ijms22179460.

191. Incidence of pneumococcal disease from 2003 to 2019 in children ≤ 17 years in England / S. Mohanty, B. Podmore, A. Cuñado Moral [et al.] // *Pneumonia (Nathan)*. – 2023. – Vol. 15 (1). – P. 2. – Doi: 10.1186/s41479-022-00103-3.

192. Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure

to inorganic dust, metal fumes and chemicals / K. Torén, I. Qvarfordt, I. A. Bergdahl, B. Järholm // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66 (11). – P. 992-6. – Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200707.

193. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume / K. T. Palmer, R. McNeill-Love, J. R. Poole [et al.] // *Eur Respir J*. – 2006. – Vol. 7 (2). – P. 366-73. – Doi: 10.1183/09031936.06.00053205.

194. Inhibitory Effect of Copper and Zinc Ions on the Growth of *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* Biofilms / T. A. Danilova, G. A. Danilina, A. A. Adzhieva [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 169 (5). – P. 648-652. – Doi: 10.1007/s10517-020-04946-y.

195. Insights into mineral fibre-induced lung epithelial cell toxicity and pulmonary fibrosis. In : Mineral fibres: crystal chemistry, chemical physical properties, biological interaction and toxicity / R. P. Jablonski, S. Kim, P. Cheresch [et al.] ; ed. A. F. Gualtieri. – 2017. – № 18. – P. 447-500. – <https://doi.org/10.1180/EMU-notes.18.14>.

196. Interactions of antimony with biomolecules and its effects on human health / Z. Lai, M. He, C. Lin [et al.] // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2022. – Vol. 233. – P. 113317. – Doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113317.

197. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study / N. Ouldali, E. Varon, C. Levy [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 137-147. – Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30165-1.

198. Iron excess affects release of neutrophil extracellular traps and reactive oxygen species but does not influence other functions of neutrophils / W. Kuźmicka, A. Manda-Handzlik, A. Mroczek [et al.] // *Immunology and Cell Biology*. – 2022. – Vol. 100 (2). – P. 87-100. – Doi: 10.1111/imcb.12509.

199. Iron Metabolism and Immune Regulation / S. Ni, Y. Yuan, Y. Kuang, X. Li // *Front Immunol.* – 2022. – № 13. – P. 816282. – Doi: 10.3389/fimmu.2022.816282.

200. Joseph, J. Harnessing Nasal Immunity with IgA to Prevent Respiratory Infections // *Immuno.* – 2022. – № 2. – P. 571-583. – <https://doi.org/10.3390/immuno2040036>.

201. Kell, D. B. The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria / D. B. Kell, E. L. Heyden, E. Pretorius // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1221. – Doi: 10.3389/fimmu.2020.01221.

202. Krueger, W. S. Elevated blood lead and cadmium levels associated with chronic infections among non-smokers in a cross-sectional analysis of NHANES data / W. S. Krueger, T. J. Wade // *Environ Health.* – 2016. – № 15. – P. 16. – Doi: 10.1186/s12940-016-0113-4.

203. Kuipers, O. P. The role of zinc in the interplay between pathogenic streptococci and their hosts / O. P. Kuipers, T. G. Kloosterman // *Mol. Microbiol.* – 2013. – Vol. 88. – P. 1047–1057. – Doi: 10.1111/mmi.12256.

204. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults / B. Neupane, M. Jerrett, R. T. Burnett [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181 (1). – P. 47-53. – Doi: 10.1164/rccm.200901-0160OC.

205. Loughrey Serious pneumococcal disease outbreak in men exposed to metal fume—detection, response and future prevention through pneumococcal vaccination / J. Ewing, L. Patterson, N. Irvine [et al.] // *Vaccine.* – 2017. – Vol. 35, № 32. – P. 3945-3950. – <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.010>.

206. Mechanisms of action of mineral fibres in a placental syncytiotrophoblast model: An in vitro toxicology study / S. Fantone, G. Tossetta, L. Cianfruglia [et al.] // *Chem Biol Interact.* – 2024. – Vol. 390. – P. 110895. – Doi: 10.1016/j.cbi.2024.110895.

207. Mechanistic insights into the impact of air pollution on pneumococcal pathogenesis and transmission / D. Beentjes, R. K. Shears, N. French [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2022. – Vol. 206 (9). – P. 1070-1080. – Doi: 10.1164/rccm.202112-2668TR.

208. Membrane PD-L1 expression and soluble PD-L1 plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis—a pilot study / D. Jovanovic, M. R. Milenkovic, J. K. Steviljevic [et

al.] // J Thorac Dis. – 2018. – Vol. 10 (12). – P. 6660-6669. – Doi: 10.21037/jtd.2018.11.16.

209. Musher, D. M. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge / D. M. Musher, R. Anderson, C. Feldman // *Pneumonia*. – 2022. – Vol. 14 (1). – P. 5. – <https://doi.org/10.1186/s41479-022-00097-y>.

210. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels / G. A. Rossi, C. Peri, M. E. Raynal [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2003. – Vol. 86 (1). – P. 85-91. – Doi: 10.1016/s0165-2478(02)00290-0.

211. Nielsen, M. M. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues / M. M. Nielsen, D. A. Witherden, W. L. Havran // *Nat Rev Immunol.* – 2017. – Vol. 17 (12). – P. 733–45. – Doi: 10.1038/nri.2017.101.

212. Nizhegorodova, D. $\gamma\delta$ T-lymphocytes: general characteristics, subpopulation profile, biological role, and functional features / D. Nizhegorodova, M. Zafranskaya // *Medical Immunology (Russia)*. – 2014. – Vol. 11 (2-3). – P. 115. – DoI:10.15789/1563-0625-2009-2-3-115-130.

213. Non-malignant respiratory illnesses in association with occupational exposure to asbestos and other insulating materials: findings from the Alberta Insulator Cohort / S. Moitra, T. A. Farshchi, M. K. Idrissi [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 19. – C. 7085.

214. Nowicka, B. Heavy metal-induced stress in eukaryotic algae-mechanisms of heavy metal toxicity and tolerance with particular emphasis on oxidative stress in exposed cells and the role of antioxidant response // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2022. – Vol. 29 (12). – P. 16860-16911. – Doi: 10.1007/s11356-021-18419-w.

215. Nutritional immunity: the impact of metals on lung immune cells and the airway microbiome during chronic respiratory disease / C. Healy, N. Munoz-Wolf, J. Strydom [et al.] // *Respir Res.* – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 133. – Doi: 10.1186/s12931-021-01722-y.

216. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk / K. Torén, P. D. Blanc, R. N. Naidoo [et al.] // *Occupational*

and environmental medicine. – 2020. – Vol. 77. – №. 2. – P. 57-63. – Doi: 10.1136/oemed-2019-106175.

217. Ong, C. L. Zinc disrupts central carbon metabolism and capsule biosynthesis in *Streptococcus pyogenes* / C. L. Ong, M. J. Walker, A. G. McEwan // *Sci Rep.* – 2015. – № 5. – P. 10799. – Doi: 10.1038/srep10799.

218. Orchestration of Neutrophil Extracellular Traps (Nets), a Unique Innate Immune Function during Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Development / A. Trivedi, M. A. Khan, G. Bade, A. Talwar // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 53. – Doi: 10.3390/biomedicines9010053.

219. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease / H. C. Steel, R. Cockeran, R. Anderson, C. Feldman // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 490346. – Doi: 10.1155/2013/490346.

220. Outbreak of invasive pneumococcal disease among shipyard workers, Turku, Finland, May to November 2019 / M. Linkevicius, V. Cristea, L. Siira [et al.] // *Eurosurveillance.* – 2019. – Vol. 24, № 49. – P. 1900681. – Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.49.1900681.

221. Outbreak of pneumococcal pneumonia among shipyard workers in Marseille, France, January to February 2020 / N. Cassir, L. Luciani, D. Ferrieux [et al.] // *Euro Surveill.* – 2020. – Vol. 25 (11). – P. 2000162. – Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000162.

222. Palange, P. *ERS Handbook of Respiratory Medicine* / P. Palange, A. K. Simonds – 2nd ed. – UK : Hermes, 2013. – ISBN 1849840415, 9781849840415. – 593 p.

223. Particles internalization, oxidative stress, apoptosis and pro-inflammatory cytokines in alveolar macrophages exposed to cement dust / J. O. Ogunbileje, R. S. Nawgiri, J. I. Anetor [et al.] // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2014. – Vol. 37 (3). – P. 1060-70. – Doi: 10.1016/j.etap.2014.03.021.

224. PM 2.5 impairs macrophage functions to exacerbate pneumococcus-induced pulmonary pathogenesis / Y.-W. Chen, M.-Z. Huang, C.-L. Chen [et al.] // *Particle and fibre toxicology.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 37. – Doi: 10.1186/s12989-020-00362-2.

225. Pneumococcal disease burden from an Indian perspective: Need for its prevention in pulmonology practice / P. A. Koul, S. Chaudhari, R. Chokhani [et al.] // Lung India. – 2019. – Vol. 36 (3). – P. 216–225. – https://doi:10.4103/lungindia.lungindia_497_18.

226. Poor oral health as risk factor for community-acquired pneumonia / F. Rodriguez, I. Bolibar, M. Serra-Prat [et al.] // J Pulm Respir Med. – 2014. – № 4. – P. 203. – Doi:10.4172/2161-105X.1000203.

227. Protection against nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* is mediated by antigen-specific CD4+ T cells / K. Trzciński, C. M. Thompson, A. Srivastava [et al.] // Infect Immun. – 2008. – Vol. 76 (6). – P. 2678-84. – Doi: 10.1128/IAI.00141-08.

228. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses / R. Wilson, J. M. Cohen, R. J. Jose [et al.] // Mucosal Immunol. – 2015. – Vol. 8 (3). – P. 627-39. – Doi: 10.1038/mi.2014.95.

229. Qiu, M. Downregulation of the PD-1/PD-Ls pathway in peripheral cells correlates with asbestosis severity / M. Qiu, Y. Chen, Q. Ye // BMC Pulm Med. – Vol. 21 (1). – P. 175. – Doi: 10.1186/s12890-021-01531-5.

230. Quantifying asbestos fibers in post-disaster situations: Preventive strategies for damage control / Y. Kim, Y. Zhang, W. Park [et al.] // International journal of disaster risk reduction. – 2020. – Vol. 48. – P. 101563.

231. Quantitative Assessment of Asbestos Fibers in Abdominal Organs: A Scoping Review / Y. Caraballo-Arias, F. Roccuzzo, F. Graziosi [et al.] // Med Lav. – 2023. – Vol. 114 (6). – P. e2023048. – Doi: 10.23749/mdl.v114i6.14946.

232. Ramos-Sevillano, E. Mechanisms of naturally acquired immunity to *Streptococcus pneumoniae* / E. Ramos-Sevillano, G. Ercoli, J. S. Brown // Frontiers in immunology. – 2019. – № 10. – C. 358. – Doi: 10.3389/fimmu.2019.00358.

233. Recent advances in the epithelial barrier theory / Y. Pat, D. Yazici, P. D'Avino [et al.] // Int Immunol. – 2024. – Vol. 36 (5). – P. 211-222. – Doi: 10.1093/intimm/dxae002.

234. Regulation and distinct physiological roles of manganese in bacteria / E. F. Bosma, M. H. Rau, L. A. van Gijtenbeek, S. Siedler // *FEMS Microbiol Rev.* – 2021. – Vol. 45 (6). – P. fuab028. – Doi: 10.1093/femsre/fuab028.
235. Regulation of TLR4 in silica-induced inflammation: An underlying mechanism of silicosis / J. Y. W. Chan, J. C. C. Tsui, P. T. W. Law [et al.] // *International Journal of Medical Sciences.* – 2018. – № 15. – P. 986–991. – Doi: 10.7150/ijms.24715.
236. Rich, R. R. *Clinical Immunology: Principles and Practice* / R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer. – 4th Ed. – Elsevier, 2013. – ISBN: 9780723437109.
237. Ring, A. Pneumococcal trafficking across the blood-brain barrier: molecular analysis of a novel bidirectional pathway / A. Ring, J. N. Weiser, E. I. Tuomanen // *Clin Invest.* – 1998. – Vol. 102 (2). – P.347-60. – Doi: 10.1172/JCI2406.
238. Risk factors associated with mortality from pneumonia among patients with pneumoconiosis / B. S. Jo, J. Lee, Y. Cho [et al.] // *Ann Occup Environ Med.* – 2016. – Vol. 28. – P. 19. – Doi: 10.1186/s40557-016-0103-6.
239. Risk Factors for Community – Acquired Pneumonia in Adults A Systematic Review of Observational Studies / J. Almirall, M. Serra-Prat, I. Bolívar, V. Balasso // *Respiration.* – 2017. – Vol. 94. – P. 299-311. – <https://doi.org/10.1159/000479089>.
240. Role of pneumococcal surface protein C in nasopharyngeal carriage and pneumonia and its ability to elicit protection against carriage of *Streptococcus pneumoniae* / P. Balachandran, A. Brooks-Walter, A. Virolainen-Julkunen [et al.] // *Infect Immun.* – 2002. – Vol. 70 (5). – P. 2526-34. – Doi: 10.1128/IAI.70.5.2526-2534.2002.
241. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity / T. K. Fábíán, P. Hermann, A. Beck [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – № 13. – P. 4295-320. – Doi: 10.3390/ijms13044295.
242. Season and size of urban particulate matter differentially affect cytotoxicity and human immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* / S. Sarkar, C. E. Rivas-Santiago, O. A. Ibrónke [et al.] // *PloS One.* – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. e0219122. – Doi: 10.1371/journal.pone.0219122.

243. Secretory Immunoglobulin A Immunity in Chronic Obstructive Respiratory Diseases / C. de Fays, F. M. Carlier, S. Gohy, C. Pilette // *Cells*. – 2022. – Vol. 11 (8). – P.1324. – Doi: 10.3390/cells11081324.

244. Serious pneumococcal disease outbreak in men exposed to metal fume—detection, response and future prevention through pneumococcal vaccination / J. Ewing, L. Patterson, N. Irvine [et al.] // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35, № 32. – P. 3945-3950. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.010.

245. Shih, Y. H. Urinary arsenic concentration, airway inflammation, and lung function in the U.S. adult population / Y. H. Shih, M. Argos, M. E. Turyk // *Environ Res*. – 2019. – Vol. 175. – P. 308-315. – Doi: 10.1016/j.envres.2019.05.031.

246. Shoar, S. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review / S. Shoar, D. M. Musher // *Pneumonia (Nathan)*. – 2020. – Vol. 12. – P. 11. – Doi: 10.1186/s41479-020-00074-3.

247. Short-term elevation of fine particulate matter air pollution and acute lower respiratory infection / B. D. Horne, E. A. Joy, M. G. Hofmann [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 198, № 6. – P. 759–766. – Doi: 10.1164/rccm.201709-1883OC.

248. Silicosis: New Challenges from an Old Inflammatory and Fibrotic Disease / C.-M. Handra, I.-L. Gurzu, M. Chirila, I. Ghita. // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. – 2023. – Vol. 28 (5). – P. 96. – Doi: 10.31083/j.fbl2805096.

249. Slotved, H.-C. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark / H.-C. Slotved, T. Dalby, S. Hoffmann // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34 (6). – P. 769–774. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.056.

250. Small molecule inhibitors of lymphocyte perforin as focused immunosuppressants for infection and autoimmunity / J. A. Spicer, K. M. Huttunen, J Jose [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 65 (21). – P. 14305-14325. – Doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01338.

251. Song, J. H. Advances in pneumococcal antibiotic resistance // *Expert Rev. Respir. Med*. – 2013. – Vol. 7 (5). – P491–498. – Doi: 10.1586/17476348.2013.816572.

252. SpsA, a novel pneumococcal surface protein with specific binding to secretory immunoglobulin A and secretory component / S. Hammerschmidt, S. R. Talay, P. Brandtzaeg, G. S. Chhatwal // *Mol Microbiol.* – 1997. – Vol. 25 (6). – P. 1113-24. – Doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.5391899.

253. *Streptococcus pneumoniae* drives specific and lasting Natural Killer cell memory / T. M. N. Camarasa, J. Torné, C. Chevalier [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2023. – Vol. 19 (7). – P. e1011159. – Doi: 10.1371/journal.ppat.1011159.

254. Structural insights into secretory immunoglobulin A and its interaction with a pneumococcal adhesin / Y. Wang, G. Wang, Y. Li [et al.] // *Cell Res.* – 2020. – Vol. 30 (7). – P. 602-609. – Doi: 10.1038/s41422-020-0336-3.

255. Subramanian, K. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: from nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen / K. Subramanian, B. Henriques-Normark, S. Normark // *Cellular microbiology.* – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. e13077. – Doi: 10.1111/cmi.13077.

256. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults / J. L. Farrar, L. Childs, M. Ouattara [et al.] // *Pathogens.* – 2023. – Vol. 12 (5). – P. 732. – Doi: 10.3390/pathogens12050732.

257. Thadchanamoorthy, V. Review on Pneumococcal Infection in Children / V. Thadchanamoorthy, K. Dayasiri // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13 (5). – P. e14913. – Doi: 10.7759/cureus.14913.

258. The Cochrane database of systematic reviews - issue 7 2013 // *J Evid Based Med.* – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 197-8. – Doi:10.1111/jebm.12061.

259. The effect of desert dust particles on rheological properties of saliva and mucus / A. Penconek, U. Michalczyk, A. Sienkiewicz, A. Moskal // *Environ Sci Pollut Res.* – 2019. – Vol. 26 (12). – P. 12150-12157. – Doi: 10.1007/s11356-019-04628-x.

260. The influence of COPD on mortality and severity scoring in community-acquired pneumonia / D. Snijders, M. van der Eerden, C. de Graaff, W. Boersma // *Respiration.* – 2010. – Vol. 79 (1). – P. 46-53. – Doi: 10.1159/000213757.

261. The full benefits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review / E. T. Cafiero-Fonseca, A. Stawasz, S. T. Johnson [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0186903. – Doi: 10.1371/journal.pone.0186903.

262. The oxidative stress response of *Streptococcus pneumoniae*: its contribution to both extracellular and intracellular survival / M. Hernandez-Morfa, N. B. Olivero, V. E. Zappia [et al.] // Front Microbiol. – 2023. – № 14. – P. 1269843. – Doi: 10.3389/fmicb.2023.1269843.

263. The SNOT-22 factorial structure in European patients with chronic rhinosinusitis: new clinical insights / D. Dejaco, D. Riedl, A. Huber [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2019. – Vol. 276 (5). – P. 1355-1365. – Doi: 10.1007/s00405-019-05320-z.

264. Thibeault, C. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition / C. Thibeault, N. Suttorp, B. Opitz // Sci Transl Med. – 2021. – Vol. 13 (576). – P. eaba0501. – Doi: 10.1126/scitranslmed.aba0501.

265. Thomas, R. E. Pneumococcal Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in Those 65 and Older: Rates of Detection, Risk Factors, Vaccine Effectiveness, Hospitalisation and Mortality // Geriatrics (Basel). – 2021– Vol. 6 (1). – P. 13. – Doi: 10.3390/geriatrics6010013.

266. Timar, C. I. Changing world of neutrophils / C. I. Timar, A. M. Lorincz, E. Ligeti // Pflugers Arch. – 2013. – Vol. 465 (11). – P. 1521-33. – Doi: 10.1007/s0042401312851.

267. TNF drives monocyte dysfunction with age and results in impaired anti-pneumococcal immunity / A. Puchta, A. Naidoo, C. P. Verschoor [et al.] // PLoS Pathog. – 2016. – Vol. 12. – P. e1005368. – Doi: 10.1371/journal.ppat.1005368.

268. Torén, K. Pneumococcal pneumonia on the job: uncovering the past story of occupational exposure to metal fumes and dust / K. Torén, R. N. Naidoo, P. D. Blanc // American Journal of Industrial Medicine. – 2022. – Vol. 65 (7). – P. 517-524. – Doi: 10.1002/ajim.23352.

269. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases / A. V. Skalny, T. R. R. Lima, T. Ke [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2020. – Vol. 146. – P. 111809. – Doi: 10.1016/j.fct.2020.111809.

270. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-associated lung disease / K. S. Vanka, S. Shukla, H. M. Gomez [et al.] // *European Respiratory Review.* – 2022. – Vol. 31 (165). – P. 210250. – Doi: 10.1183/16000617.0250-2021.

271. Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults / A. Arguedas, K. Trzeciński, K. L. O'Brien [et al.] // *Expert Rev Vaccines.* – 2020. – Vol. 19 (4). – P. 353-366. – Doi: 10.1080/14760584.2020.1750378.

272. Urban Particles Elevated *Streptococcus pneumoniae* Biofilms, Colonization of the Human Middle Ear Epithelial Cells, Mouse Nasopharynx and Transit to the Middle Ear and Lungs / M. K. Yadav, Y. Y. Go, I. Jun [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 5969. – Doi: 10.1038/s41598-020-62846-7.

273. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults / S. Moberley, J. Holden, D. P. Tatham, R. M. Andrews // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – 2013 (1). – P. CD000422. – Doi: 10.1002/14651858.CD000422.

274. Vats, P. Heavy metal-induced selection and proliferation of antibiotic resistance: A review / P. Vats, U. J. Kaur, P. Rishi // *J Appl Microbiol.* – 2022. – Vol. 132 (6). – P. 4058-4076. – Doi: 10.1111/jam.15492.

275. Weinberg E. D. Nutritional immunity. Host's attempt to withhold iron from microbial invaders // *JAMA.* – 1975. – Vol. 231 (1). – P. 39-41. – Doi: 10.1001/jama.231.1.39.

276. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // *Thorax.* – 2012. – № 67. – P. 71–79. – [https:// DOI:10.1136/thx.2009.129502](https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502).

277. William, B. M. Hyposplenism associating long-term asbestos exposure // *Rom J Intern Med.* – 2009. – Vol. 47 (4). – P. 415-6.

278. Wong, J. Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review / J. Wong, B. E. Magun, L. J. Wood // *International journal of chronic obstructive pulmonary*

disease. – 2016. – P. 1391-1401. – Doi: 10.2147/COPD.S106009.

279. Yu, Y. Y. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on immunity / Y. Y. Yu, H. Jin, Q. Lu // *J Transl Autoimmun.* – 2022. – № 5. – P. 100177. – Doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100177.

280. ZccE is a Novel P-type ATPase That Protects *Streptococcus mutans* Against Zinc Intoxication / T. Ganguly, A. M. Peterson, M. Burkholder [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2022. – Vol. 18 (8). – P. e1010477. – Doi: 10.1371/journal.ppat.1010477.

281. Zhang, Z. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice / Z. Zhang, T. B. Clarke, J. N. Weiser // *J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 7. – P. 1899–909. – Doi: 10.1172/JCI36731.

282. Zinc is an important inter-kingdom signal between the host and microbe / P. Xia, S. Lian, Y. Wu [et al.] // *Vet Res.* – 2021. – Vol. 52 (1). – P. 39. – <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00913-1>.

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А**

Анкета Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22)

п/п №	Симптом	Не беспокоит (0)	Почти не беспокоит (1)	Незначительно беспокоит (2)	Значительно беспокоит (3)	Сильно беспокоит (4)	Крайне сильно беспокоит (5)
1	Выделение из носа (насморк)						
2	Заложенность носа						
3	Чихание						
4	Ринорея						
5	Кашель						
6	Постназальное затекание						
7	Густое отделяемое из носа						
8	Заложенность ушей						
9	Головокружение						
10	Боль в ухе						

11	Лицевая боль/ощущение давления						
12	Снижение обоняния/вкуса						
13	Трудности при засыпании						
14	Ночные пробуждения						
15	Отсутствие полноценного ночного сна						
16	Разбитость после пробуждения						
17	Утомляемость						
18	Снижение работоспособности						
19	Снижение концентрации внимания						
20	Разочарованность / тревожность / раздраженность						
21	Уныние						
22	Растерянность						
23	Все симптомы						

Приложение Б

Способ определения элементного состава, содержащегося в респираторной фракции аэрозолей, в мокроте человека

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2808907

**Способ определения элементного состава,
содержащегося в респираторной фракции аэрозолей, в
мокроте человека**

Патентообладатель: *Федеральное бюджетное учреждение науки
"Екатеринбургский медицинский-научный центр
профилактики и охраны здоровья рабочих
промпредприятий" Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН
ЕМНЦ ПОЗПП Роспотребнадзора) (RU)*

Авторы: *Штин Татьяна Николаевна (RU), Гурвич Владимир
Борисович (RU), Бушуева Татьяна Викторовна (RU)*

Заявка № 2022135139
Приоритет изобретения **29 декабря 2022 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **05 декабря 2023 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **29 декабря 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

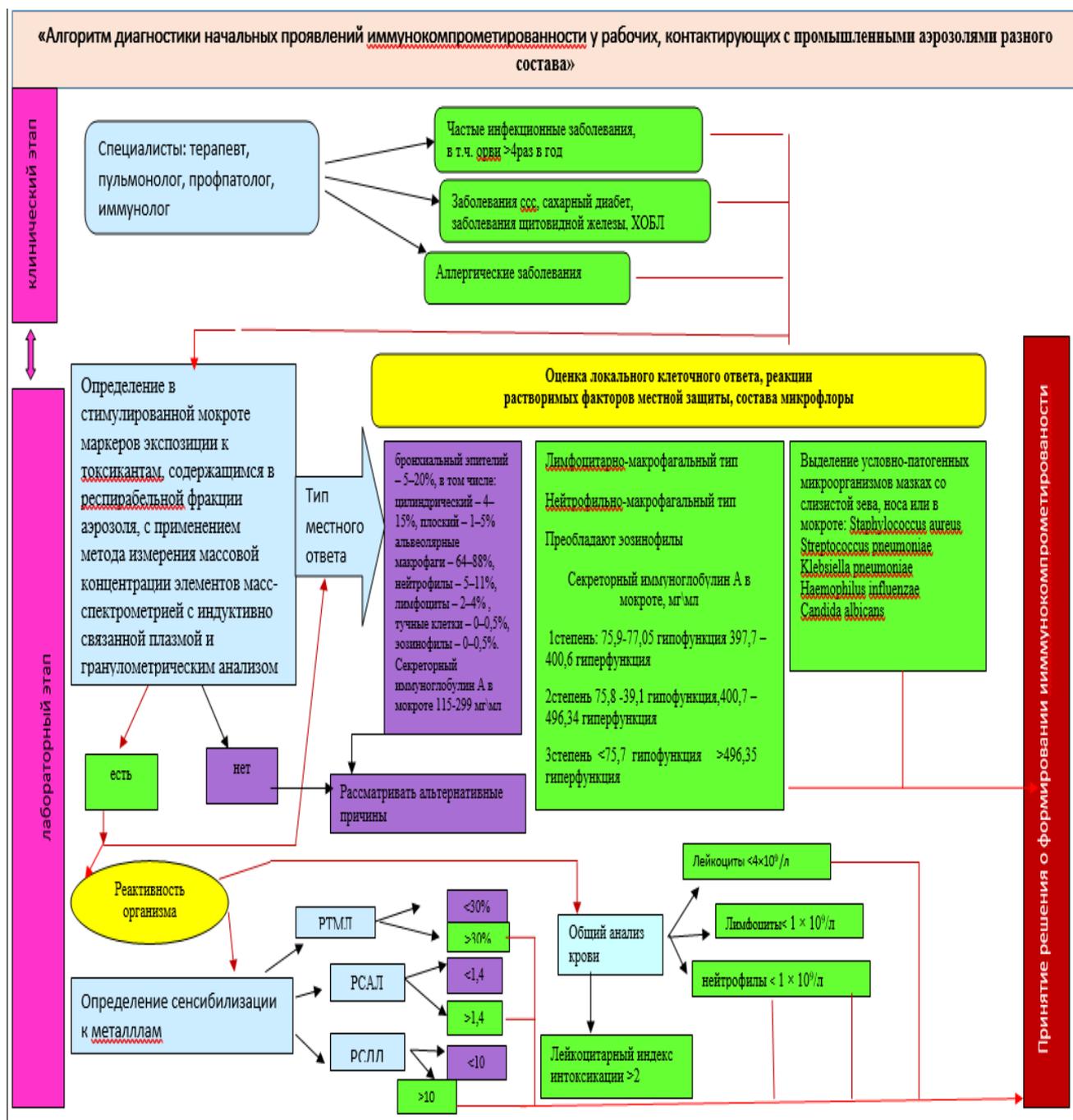
Ю.С. Зубов



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 42906901e3453164b2906113b73b4aa7
Владимир Зубов Юрий Сергеевич
Действителен с 2023 по 02.08.2024

Приложение В1

Схема «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпromетированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава»



Приложение В2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ
№ 135913

СХЕМА «АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННОСТИ У РАБОЧИХ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПРОМЫШЛЕННЫМИ АЭРОЗОЛЯМИ РАЗНОГО СОСТАВА»

Патентообладатель(ли): *Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU)*

Автор(ы): *Бушуева Татьяна Викторовна (RU), Карпова Елизавета Павловна (RU), Лабзова Алла Константиновна (RU), Грибова Юлия Витальевна (RU), Ведерникова Мария Сергеевна (RU), Сахаутдинова Рената Рашидовна (RU), Штин Татьяна Николаевна (RU)*

Заявка № **2022505231**
Приоритет(ы) промышленного образца **30 ноября 2022 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации **21 марта 2023 г.**
Срок действия исключительного права на промышленный образец истекает **30 ноября 2027 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

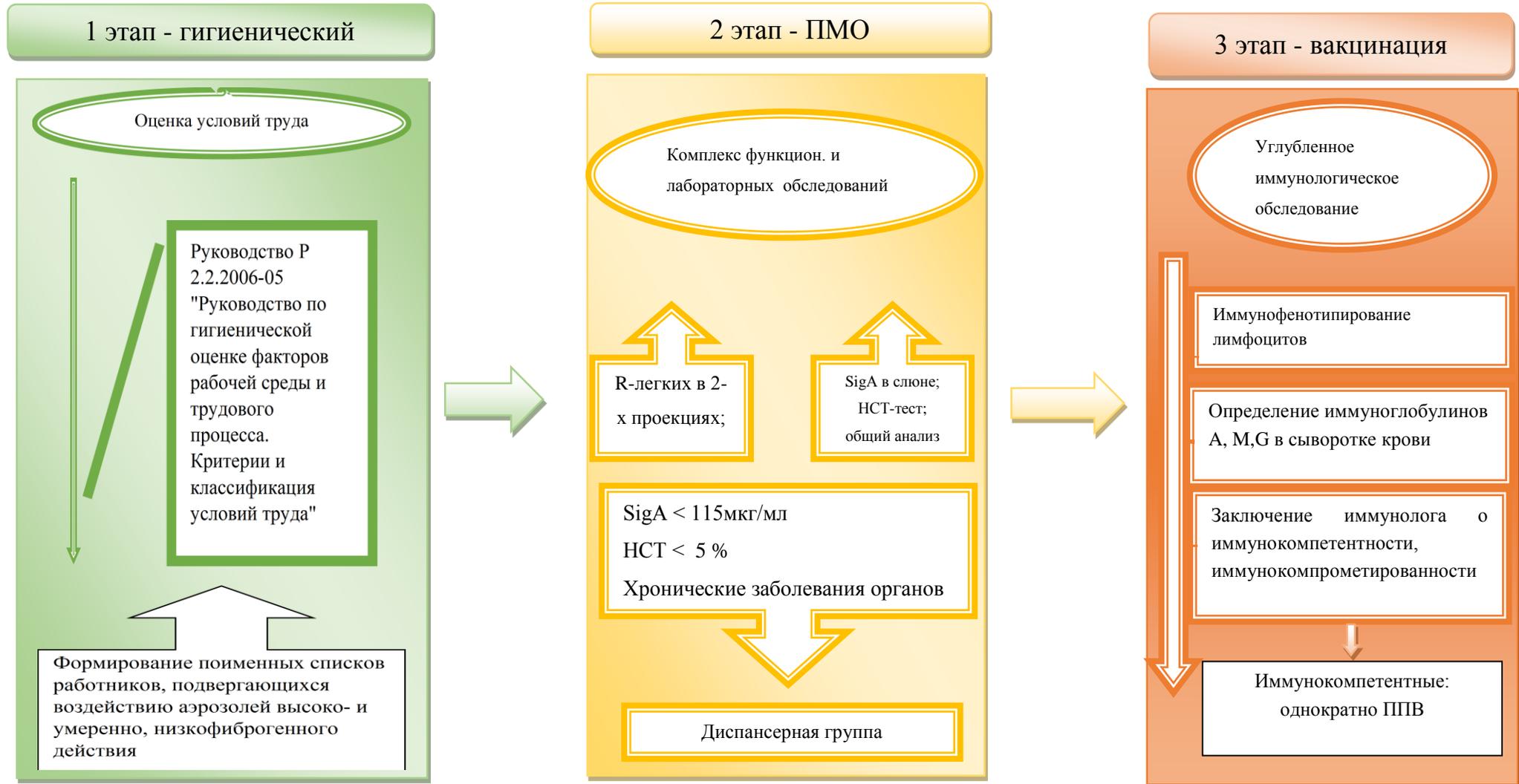
Ю.С. Зубов

документ подписан электронной подписью
Сертификат 68b500037814c570d94edbc24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.05.2022 по 26.05.2025



Приложение Г1

Алгоритм выбора способа эффективной профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей»



Приложение Г2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 116211

**СХЕМА "АЛГОРИТМ ВЫБОРА СПОСОБА
ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У РАБОЧИХ,
ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ
ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ"**

Патентообладатель(ли): *Федеральное бюджетное учреждение науки "Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № **2019500076**

Приоритет(ы) промышленного образца **10 января 2019 г.**

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации **22 августа 2019 г.**

Срок действия исключительного права

на промышленный образец истекает **10 января 2024 г.**

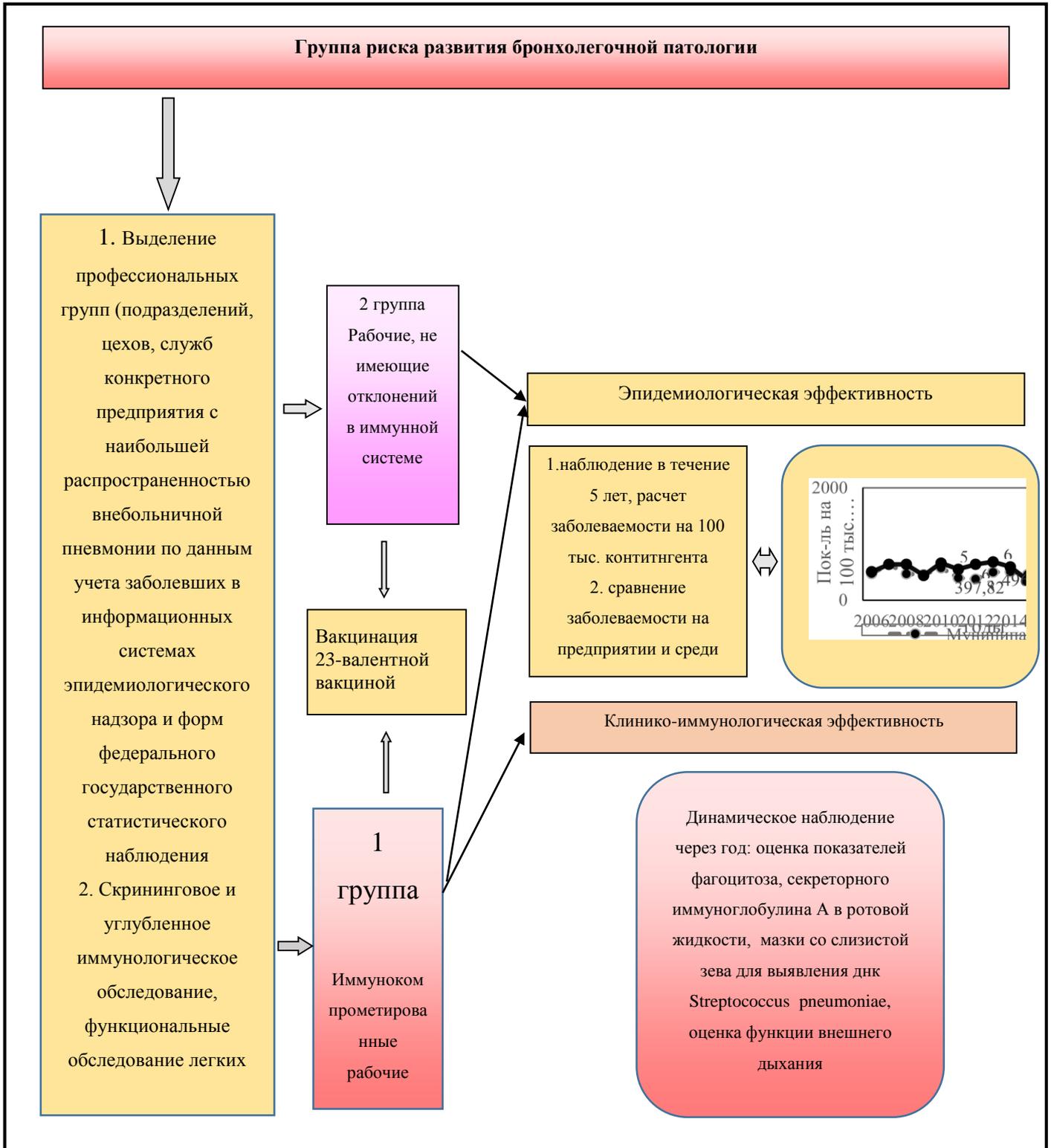
*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



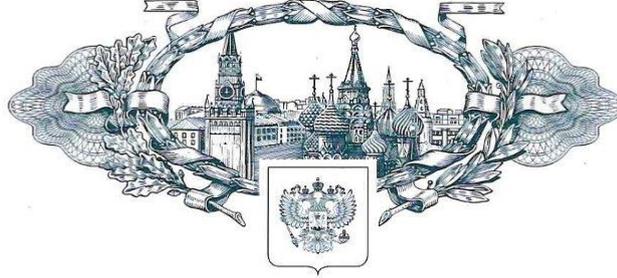
Приложение Д1

Алгоритм оценки эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями



Приложение Д2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 126262

**СХЕМА «АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У РАБОЧИХ,
КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПРОМЫШЛЕННЫМИ
АЭРОЗОЛЯМИ»**

Патентообладатель(ли): *Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРП Роспотребнадзора) (RU)*

Автор(ы): *Бушуева Татьяна Викторовна (RU), Грибова Юлия Витальевна (RU), Лабзова Алла Константиновна (RU)*

Заявка № **2020505570**

Дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации **06 июля 2021 г.**

Срок действия исключительного права на промышленный образец истекает **18 ноября 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора по адресу: 620014, г. Екатеринбург,
ул. Попова, 30, тел.: 253-14-53, E-mail: (rudnevskayaev@ymrc.ru)

1. МУК 4.1.3923-23 от 30.06.2023 Методика измерения массовой концентрации элементов респираторной фракции аэрозолей, в мокроте методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

(наименование методического документа / патента, авторы, дата приоритета)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики-правообладатели)

3. При выполнении каких видов работ, оказании услуг использован настоящий (наименование методического документа / патента)

Выполнение НИР №121121300182-2 Влияние изменения микробиоты верхних дыхательных путей в результате воздействия промышленных аэрозолей на здоровье работающих, в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021-2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России»

4. Кем использованы ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора
Научно-производственный отдел Лабораторно-диагностических технологий

(наименование учреждения, подразделения)

5. Период использования:

2023-2025

6. Эффективность внедрения в практику:

(чему способствует, что достигнуто)

расширение показаний для специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников металлургических предприятий

7. Замечания и пожелания:

Ф.И.О., должность, подпись лица, заполнившего акт:

Руководитель предприятия, учреждения:

Сутункова М.П.



печать

(Handwritten signature)

(подпись, печать)

(дата)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Патент на изобретение №116211 RU МКПО 19-07 «Схема «Алгоритм выбора способа эффективной профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей»

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия: Материалы патента использовались при проведении специфической профилактики пневмококковой инфекции у рабочих

4. Кем использованы:
Медико-санитарной частью ОАО Ураласбест

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

С использованием схемы-алгоритма проведена вакцинация рабочих, что способствовало снижению заболеваемости внебольничной пневмонией в 1,85 раза в последующие 3 года после вакцинации

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

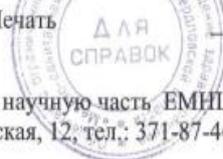
Данный алгоритм может быть использован в процессе разработки корпоративных программ вакцинации работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей в условиях медсанчастей предприятий и в работе Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт

Руководитель предприятия, учреждения: Зюльканова Галина Михайловна

(Ф.И.О.)

Печать



ДЛЯ
СПРАВКИ

(подпись)

(дата)

направить в научную часть ЕМНЦ ПОЗРПП по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 12; тел.: 371-87-46, факс: 371-87-40, E-mail: ustyugova@ymrc.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора по адресу: 620014, г. Екатеринбург,
ул. Попова, 30, тел.: 253-14-53, E-mail: (rudnevskayaev@ymrc.ru)

1. патент на изобретение №2808907 «Способ определения элементного состава, содержащегося в респираторной фракции аэрозолей, в мокроте человека» Заявка № 2022135139/04(076233) (22) Дата подачи заявки 29.12.2022 приоритет установлен по дате (22) подачи заявки 29.12.2022 (24) Дата начала отсчета срока действия патента 29.12.2022

(наименование методического документа / патента, авторы, дата приоритета)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики-правообладатели)

3. При выполнении каких видов работ, оказании услуг использован настоящий (наименование методического документа / патента)

Выполнение НИР №121121300182-2 Влияние изменения микробиоты верхних дыхательных путей в результате воздействия промышленных аэрозолей на здоровье работающих. в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021-2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России»

4. Кем использованы ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора
Научно-производственный отдел Лабораторно-диагностических технологий

(наименование учреждения, подразделения)

5. Период использования:

2023-2025

6. Эффективность внедрения в практику:

(чему способствует, что достигнуто)

расширение показаний для специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников металлургических предприятий

7.. Замечания и пожелания:

Ф.И.О., должность, подпись лица, заполнившего акт:

Руководитель предприятия, учреждения:

Сутункова М.П.



(Handwritten signature)
(подпись, печать)

(дата)

Медицинское частное учреждение
«Медико-санитарная часть «Тирус»



624760, Свердловская область,
г. Верхняя Салда, ул. Парковая, 1.
тел.(34345) 6-27-62, факс 5-10-27
e-mail: mtirus@vsmpro.ru
ОГРН 1036600360610
ИНН 6607008643 КПП 662301001
Р/с 40703810616150100059
Уральский Банк ПАО «Сбербанк России»
г. Екатеринбург к/с 30101810500000000674
БИК 046577674 ОКПО 14503957

№ _____

На № _____

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Патент на промышленный образец Патент на промышленный образец № 135913 «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава» Приоритет(ы) промышленного образца 30 ноября 2022 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 21 марта 2023 г.

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:
Материалы патента использовались при проведении специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей

4. Кем использованы:

Медико-санитарная часть «Тирус», г. Верхняя Салда

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Расширение показаний к вакцинации против пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Данный алгоритм может быть использован в процессе разработки корпоративных программ вакцинации работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей в условиях медсанчастей предприятий и в работе Центров профпатологии.

Ф.И.О. должность лица, заполнившего акт: Ошеров И.С., главный врач МСЧ Тирус

Руководитель предприятия, учреждения: Ошеров Илья Семенович

(Ф.И.О.)

(подпись)

(дата)

Медицинское частное учреждение
«Медико-санитарная часть «Тирус»



624760, Свердловская область,
г. Верхняя Салда, ул. Парковая, 1.
тел.(34345) 6-27-62, факс 5-10-27
e-mail: mtirus@vsmo.ru
ОГРН 1036600360610
ИНН 6607008643 КПП 662301001
Р/с 40703810616150100059
Уральский Банк ПАО «Сбербанк России»
г. Екатеринбург к/с 3010181050000000674
БИК 046577674 ОКПО 14503957

№ _____

На № _____

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Патент на промышленный образец №116211 RU МКПО 19-07 «Схема «Алгоритм выбора способа эффективной профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей»

(наименование методического документа)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики)

3. При выполнении каких видов работ использованы материалы настоящего пособия:

Материалы патента использовались при проведении специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей

4. Кем использованы:

Медико-санитарная часть «Тирус», г. Верхняя Салда

(наименование учреждения, подразделения)

5. Эффективность внедрения в практику:

Расширение показаний к вакцинации против пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей

(чему способствует, что достигнуто)

6. Замечания и пожелания (текст):

Данный алгоритм может быть использован в процессе разработки корпоративных программ вакцинации работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей в условиях медсанчастей предприятий и в работе Центров профпатологии.

Ф.И.О., должность лица, заполнившего акт: Оперов И.С., главный врач МСЧ Тирус

Руководитель предприятия, учреждения: Оперов Илья Семенович

(Ф.И.О.)



(подпись)

(дата)



Министерство здравоохранения
Свердловской области
Государственное автономное учреждение здравоохранения
Свердловской области
«СВЕРДЛОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1»
(ГАУЗ СО «СОКБ № 1»)

Волгоградская ул., д.185, Екатеринбург, 620102
Тел. 351-15-15 e-mail: sokbinfo@mail.ru http://www.okb1.ru
ОКПО 01944482, ОГРН 1026602329710, ИНН/КПП 6658081585/665801001

№ _____
на № _____ от _____

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Патент на промышленный образец № 135913 «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава» Приоритет(ы) промышленного образца 30 ноября 2022 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 21 марта 2023 г.

(наименование методического документа / патента, авторы, дата приоритета)

2. ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

(учреждения-разработчики-правообладатели)

3. При выполнении каких видов работ, оказании услуг использован настоящий (наименование методического документа / патента)

Проведение периодического медицинского осмотра работникам, подвергающимся воздействию промышленных аэрозолей

4. Кем использованы: ОКБ №1

(наименование учреждения, подразделения)

5. Период использования: 2023-2025

6. Эффективность внедрения в практику:

(чему способствует, что достигнуто)

расширение показаний для специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава

7.. Замечания и пожелания:

Ф.И.О., должность, подпись лица, заполнившего акт: *Врач прогнатор
ИИ ГАУЗ СО «СОКБ №1» Печкина ИИ*

Руководитель предприятия, учреждения *И.О. Д.р. ИИ Алешкина Н.А.*



[Handwritten signature]
(подпись, печать)

02.08.24
(дата)