

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПАРАМЕТРОВ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОАРТРОЗА У ЖЕНЩИН ФИЗИЧЕСКОГО ТРУДА

¹Малютина Н.Н., ¹Тараненко Л.А., ¹Невзорова М.С., ²Лузина С.В.

¹ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: rector@psma.ru

²НУЗ ОКБ на ст. Пермь-2 Свердловской железной дороги ОАО «РЖД»

Рассмотрены вопросы формирования остеоартроза (ОА) как профессионально обусловленного заболевания у женщин физического труда. Работающие в условиях физического перенапряжения женщины подвергаются профессиональным рискам с развитием дисфункции со стороны многих систем гомеостаза. У пациенток обнаружены адаптационный стресс, признаки дисфункции эндотелия (ДЭ) в виде повышения маркеров повреждения: количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ), концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), снижения уровня оксида азота (NO) в сыворотке крови, повышения концентрации маркеров неспецифического иммунитета: С-реактивного протеина (CRP) у 46,5% и практически у всех пациенток в доклиническую стадию — моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1). Между перечисленными параметрами имеются четкие корреляционные взаимоотношения, что свидетельствует о вовлеченности их в патологический процесс.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, десквамированные эндотелиоциты, васкулоэндотелиальный фактор роста, оксид азота, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, адаптационный стресс, остеоартроз

THE WOMEN FORMED A PROFESSIONAL PHYSICAL LABOR CAUSED DISEASE - OSTEOARTHRITIS, IN WHICH DETECTED ADAPTATION STRESS

¹Malyutina N.N., ¹Taranenko L.A., ¹Nevzorova M.S., ²Luzina S.V.

¹Perm State Medical University of Medicine a. E.A. Vagner, Perm, Russia (Perm, street Petropavlovskaya, 26), e-mail: rector@psma.ru

²RCG at station Perm II, Perm, Russia (614990, Perm, street Kamenskogo, 1)

The signs of endothelial dysfunction (ED) in the form of raised markers of damage: the number of desquamated endothelial cells (DEC), the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), the decrease of ED marker - total nitrous oxide (NO), the increase of nonspecific immune inflammation activity in the form of raised concentration of C-reactive protein (CRP) in 46.5%, and the early preclinical marker of nonspecific immune inflammation - monocytic chemotactic protein-1 (MCP-1) in almost all the women – patients, were revealed in osteoarthritis (OA). Between these parameters have clear correlation relationships, suggesting their involvement in the pathological process.

Keywords: endothelial dysfunction, desquamated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, nitrous oxide, monocytic chemotactic protein-1, osteoarthritis

Проблема остеоартроза (ОА) является крайне актуальной ввиду высокой распространенности [4, 6, 12, 13]. После 70 лет частота его достигает 97%. При этом у женщин ОА встречается в 2 раза чаще. Так, в Российской Федерации у 15 млн женщин трудоспособного возраста диагностирован ОА [2]. Работа в условиях физического перенапряжения — важнейший фактор риска развития ОА, при котором происходят значимые расстройства микроциркуляции во всех звеньях гомеостаза [1]. При ОА вторично формируются психовегетативные нарушения ввиду наличия интенсивного болевого синдрома, часто резистентного к лечению, многочисленных побочных эффектов в ответ на

терапию, ухудшается качество жизни [5]. В связи с этим целесообразна скрининговая оценка психоэмоционального статуса у данной категории больных. Для эффективного управления рисками здоровью согласно «Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года» («Стратегия 2020») необходима разработка ранних методов диагностики важнейших патогенетических составляющих заболевания [3, 6, 7, 8, 10].

Цель исследования

Охарактеризовать функциональное состояние эндотелия как важнейшую составляющую микроциркуляторного русла и выявить взаимосвязь между дисфункцией эндотелия (ДЭ) и воспалительным компонентом, показателями адаптации у больных ОА женщин.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 68 пациенток с установленным в клинике диагнозом «остеоартроз». Пациентки наблюдались на базе Пермской краевой клинической больницы и НУЗ «ОКБ на станции Пермь-II»: 25 больных I группы в возрасте $49 \pm 0,64$ лет, стаж работы в профессии $22,5 \pm 1,12$ года — женщины, проживающие в сельской местности и работающие в сельскохозяйственной отрасли: доярки, телятницы; 43 больных II группы в возрасте $52 \pm 0,53$ лет, стаж работы в профессии — $28,23 \pm 7,59$ лет — женщины, проживающие в городе и работающие в условиях промышленного производства (станочницы). Определяющим экзогенным физическим фактором прогрессирования ОА у женщин обеих групп является интенсивность труда (класс 3.2, руководство по гигиенической оценке факторов среды и трудового процесса, критерии и классификация условий труда Р2.2.2006-05). Принципиальными отличиями I и II групп являются характер труда и социальный статус. У женщин, работающих в сельскохозяйственной отрасли, работа ассоциирована с трудом в домашнем хозяйстве. В I группе формируются быстро прогрессирующее течение, II, III рентгенологическая стадия по Келлгрэну, Лоуренсу (1957 г.), функциональная недостаточность суставов 1-й, 2-й, 3-й степени. Во II группе в основном I рентгенологическая стадия, функциональная недостаточность 1-й степени, течение медленно прогрессирующее, вовлечены в патологический процесс в основном мелкие суставы рук по типу моно-, олигоартроза. Группа сравнения состояла из 30 практически здоровых женщин без признаков ОА, работающих в условиях физического перенапряжения, средний возраст — $48 \pm 0,45$ лет. Для объективизации психовегетативного статуса использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A.S., и Snaith R.P. в 1983 г.), анкету Вейна («Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняется обследуемым), определение исходного вегетативного тонуса проводилось с помощью

расчета индекса Кердо [9]. Оценка адаптационного потенциала [10] осуществлялась по формуле, предложенной И.Е. Оранским, Н.А. Рослой, 2003 г. Подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови проводился по методу Hladoves, 1978 г. [8, 9], изучались тесты оценки функционального состояния эндотелия в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на аппарате StatFax (США): уровень общего оксида азота (NO) (SYSTEMS, США), концентрация васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) (Вектор-Бест, г. Новосибирск), исследовался С-реактивный протеин (CRP) в сыворотке крови латексным методом, определялась концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) иммуноферментным методом в сыворотке (Вектор-Бест, Новосибирск) [11]. Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 7.0, Biostate. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Психовегетативный статус изучался у 68 пациенток с ОА: у 25 женщин I группы и 43 больных II группы, 14 женщин группы сравнения без признаков ОА (средний возраст – $48 \pm 0,45$ лет), работающих в условиях физического перенапряжения. Группы были сопоставимы по возрасту и стажу. При изучении психовегетативного статуса у больных ОА I и II групп достоверных отличий не выявлено, что позволило нам объединить группы. Со стороны психовегетативного статуса у больных ОА женщин выявлялись признаки тревоги и депрессии, значимо более выраженные по сравнению с группой практически здоровых женщин. Субклинически выраженная тревога отмечена у 26,65 % пациенток ОА объединенной группы, клинически выраженная тревога – у 63,85 %. Субклиническая депрессия у 40%, а клинически выраженная — у 39,4 % пациенток. При оценке степени тревоги и депрессии в группе сравнения субклинически и клинически выраженная тревога отмечена у 13,3% женщин. Субклинически и клинически выраженная депрессия у 6,6% женщин группы сравнения. Нарушение тонуса вегетативной нервной системы отмечено у всех пациенток I и II групп (в 100% случаев), у 71,5% женщин группы сравнения.

При скрининговом анализе исходного вегетативного тонуса (ИВТ) в группе больных ОА установлено преобладание парасимпатических влияний в 96% случаев, симпатических влияний в 4 %. При этом достоверный сдвиг ИВТ регистрировался у 56% больных ОА, у всех с преобладанием влияний парасимпатической нервной системы. При оценке адаптационного потенциала больных ОА женщин было выявлено, что удовлетворительный уровень адаптации отмечен у 20%, напряжение механизмов адаптации — у 68%, неудовлетворительная адаптация — у 12%. Таким образом, лишь 20% пациенток достаточно адаптированы к условиям повседневной жизни (хозяйственно-бытовым, социально-

экономическим проблемам). Следовательно, у 80% больных ОА женщин наблюдается адаптационный стресс, который обусловлен указанной выше дисрегуляцией вегетативной нервной системы, адаптационные системы женщин не справляются с предъявляемыми нагрузками. Отсутствие достоверных отличий в I, II группах также по ряду параметров (биохимических, функционального состояния эндотелия, неспецифического иммунного воспаления) позволило рассматривать их как единую группу. Это связано с сопоставимостью групп по гендерному признаку, возрасту, стажу. У обследованных пациенток с ОА диагностирован синдром ДЭ, проявляющийся увеличением количества ДЭЦ, уровня VEGF-маркеров повреждения эндотелия, снижением NO – показателя дисфункции (Н.Н. Малютина, Патент на изобретение № 2473087 от 20 января 2013 г. «Способ диагностики нарушений микроциркуляции при деформирующем остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения»/Н.Н. Малютина, А.П. Щёктова, М.С. Невзорова, С.Э. Латышева; Малютина Н.Н. Патент на изобретение № 2472159 от 10 января 2013 г. «Способ диагностики нарушений микроциркуляции при деформирующем остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения» / Н.Н. Малютина, А.П. Щёктова, М.С. Невзорова, С.Э. Латышева; Малютина Н.Н.; патент на изобретение № 2512704 от 11 февраля 2014 г. «Способ диагностики нарушений микроциркуляции при деформирующем остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения» / Н.Н. Малютина, М.С. Невзорова, Л.А. Тараненко, А.С. Толкач) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей функционального состояния эндотелия у пациенток I, II групп, у больных ОА объединенной группы и в группе сравнения (M±σ)

Показатели	I группа (n=25)	II группа (n=43)	Больные ОА (n=68)	Группа сравнения (n=30)	p1	p2
NO, мкмоль/л	9,11±1,3	9,17±1,2	9,14±1,25	29,43±3,34	0,848	<0,001
ДЭЦ, 10 ⁴ /л	10,44±7,603	10,28±6,655	10,14±6,856	3,02±1,21	0,789	<0,001
VEGF, пг/мл	427,7±322,5	326,4±269,2	366,8±256,1	158,86±72,8 3	0,678	<0,001

Примечание: p1 – достоверность отличий в I и во II группах, p2 – достоверность отличий в единой группе и в группе сравнения

Полученные данные позволили обосновать участие ДЭ в патогенезе ОА, развивающегося как следствие физического перенапряжения. При длительном воздействии повреждающих факторов (физического перенапряжения) происходит постепенное истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия, и основным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация.

Нарушение функции эндотелия тесно связано со структурным изменением кровеносных сосудов. Ключевая роль в инициации повреждения эндотелия отводится так называемому оксидативному стрессу, заключающемуся в накоплении в клетках свободных радикалов, обладающих неблагоприятным влиянием на функцию и целостность клеток. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, наличия гемодинамических сдвигов. Так, у работниц физического труда более выражена дисфункция по сравнению с повреждением эндотелия. Дисбаланс маркеров ДЭ вызывает преобладание вазоконстрикции, что ведет к нарушениям на уровне микроциркуляторного русла в параартикулярных областях, что имеет место в группе наблюдения.

CRP определялся у 14 работниц I группы, средний возраст $43 \pm 0,49$ года, у 11 работниц II группы, средний возраст $53 \pm 0,89$ года. Среднее содержание CRP в крови в I группе – $44,14 \pm 36,12$ мг/л, во II группе — $64,73 \pm 31,84$ мг/л ($p=0,150$). Отсутствие отличий в группах и по данному параметру позволило объединить данные обеих групп. Достоверное повышение CRP в группе больных ОА женщин (до $52,24 \pm 33,58$ мг/л) по сравнению с группой практически здоровых женщин ($p=0,03$) обнаружено в 46,5% случаев. Нами исследован уровень MCP-1 у 20 больных I группы (средний возраст $48 \pm 0,89$ лет), у 24 пациенток II группы (средний возраст $45 \pm 0,89$ лет), у 13 женщин группы сравнения (средний возраст $42 \pm 0,12$ года). Достоверных отличий в I, II группах по содержанию MCP-1 не обнаружено (табл. 2).

Таблица 2

Содержание MCP-1 в I, II группах больных ОА женщин ($M \pm \sigma$)

Показатель	I группа больных (n=20)	II группа больных (n=24)	P
MCP-1	$207,8 \pm 85,14$	$215,8 \pm 83,94$	0,78

У больных ОА женщин (n=44) выявлено достоверное повышение содержания в крови цитокина, стимулирующего хемотаксис моноцитов, макрофагов в зону воспаления — MCP-1 по сравнению с группой практически здоровых лиц (n=13) в 91,7% случаев: $154,5 \pm 77,5$ и $219,1 \pm 85,68$ пг/мл соответственно, что свидетельствует о стимуляции макрофагального воспалительного ответа при ОА. Определение MCP-1 позволяет выявить субклинически протекающее воспаление при отсутствии клинических проявлений.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая взаимосвязь выраженности тревоги и вегетативной дисфункцией ($r=0,637$), что свидетельствует о том, что тревожность практически всегда сочетается с вегетативной дистонией [7]. Отмечена прямая взаимосвязь показателей индекса Кердо и адаптационного потенциала ($r=0,082$), поскольку

адаптационный потенциал организма обеспечивается вегетативной нервной системой. Установлено наличие прямой достоверной взаимосвязи между содержанием VEGF и количеством ДЭЦ. Выявлена корреляция между параметром неспецифической иммунной реактивности МСР-1 и маркером повреждения эндотелия – VEGF. Уровень ДЭ возрастает с увеличением активности воспалительного процесса ($r=+0,424$). Выявлена прямая взаимосвязь между ДЭЦ и уровнем тревоги ($r = +0,518$), NO и индексом Кердо ($r = - 0,963$), NO и АП ($r = 0,956$). В группе сравнения патологические взаимосвязи отсутствуют. Дизрегуляция адаптационного резерва усугубляет местные механизмы адаптации на молекулярном уровне, такие как неполноценность эндотелия.

Выводы

Установлены нарушение вегетативного тонуса в 100% случаев, высокий уровень тревожности (66,6%) и депрессии (40%), развитие дизрегуляторных механизмов (68%), снижение резервов адаптации (82%), что свидетельствует о наличии адаптационного стресса при одинаковой степени напряженности трудового процесса. У больных остеоартрозом выявлен синдром ДЭ как составляющая нарушений микроциркуляции, что проявляется повышением количества ДЭЦ, концентрации VEGF и снижением уровня NO в плазме крови. У женщин, занятых на работах с физическим перенапряжением, более выражена дисфункция по сравнению с повреждением эндотелия, имеется взаимосвязь между параметрами состояния эндотелия, неспецифической иммунной реактивности и психовегетативного статуса. Доказана патогенетическая роль синдрома дисфункции эндотелия при нарушении сосудистой микроциркуляции у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения.

Список литературы

1. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Субботина Я.К., Большакова В.А., Бурякина Е.А. Сфигмоманометрия – скрининговый метод выявления патологии сосудистой стенки // Профессия и здоровье: материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» V Всероссийского съезда врачей-профпатологов. М., 27–30 ноября 2013 г. – М.: ООО Фирма «Реинфор», с. 135–137.
2. Профессиональный риск для здоровья работников (Руководство) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. – М.: Тривант, 2003. – 448 с.
3. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. Вопросы профессиональной заболеваемости // Профессия и здоровье: материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» V Всероссийского съезда врачей-профпатологов. М., 27–30 ноября 2013 г. – М.: ООО Фирма «Реинфор», с. 27–45.

4. Измеров Н.Ф., Маринкин И.О., Шпагина Л.А., Потеряева Е.Л., Паначева Л.А., Кармановская С.А. Инновационные подходы в диагностике и лечении профессиональных заболеваний (на модели болезней суставов) // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 10. – С. 2–6.
5. Мальцева А.П. Клиническая характеристика психовегетативного синдрома, связанного с профессиональной деятельностью врача / А.П. Мальцева: дис. ...канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 169 с.
6. Малютин Н.Н., Власова Е.М., Хорошавин В.А., Костарев В.Г. К вопросу охраны здоровья работающих в Пермском крае // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. — № 11. – С. 1–4.
7. Оранский И.Е., Рослая Н.А., Хасанова Г.Н., Рослый О.Ф. Адаптация, производственная среда и качество жизни у работников алюминиевой промышленности (опыт, размышления, комментарии): монография. – Екатеринбург: Издательство, 2012. – 200 с.
8. Петрищев Н.Н., Беркович О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови. Клиническая лабораторная диагностика 2001. — № 1. – С. 50–52.
9. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем // Фундаментальные исследования. – 2012. — № 2. — Ч. 2. – С. 328–332.
11. Deshmane S.L. [et al.] Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview// J. Interferon Cytokine Res. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 313–326.
12. Doherty M., Jones A., Cawston T.E. Osteoarthritis/ P. J. Maddison, D.A. Isenberg. – Oxford University Press, 1998. – P. 1515–1553.
13. Walker – Bone K., Javaid K., Arden N., Cooper C. Medical management of osteoarthritis: Clinical review//BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 936–940.

Рецензенты:

Алексеев В.Б., д.м.н., заместитель директора ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Ланин Д.В., д.м.н., профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности, Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь.