

4. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания. — Пермь: Книжный формат, 2011. — 489 с.
5. Игнатова М.С. // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 6. — С. 6–15.
6. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др. // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 6. — С. 4–10.
7. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2012 г. Статистические материалы. Ч. VI. Сборник материалов ФГБУ «Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ при содействии специалистов Департамента анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения МЗ РФ. — М., 2013. — 144 с.
8. Парахонский А.П. // Совр. наукоемкие технологии. — 2010. — № 7. — С. 220–222.
9. Устинова О.Ю., Рыжаков С.А., Землянова М.А., Аминова А.И. и др. // Вестн. Уральской гос. мед. академии. — 2012. — Вып. 24. — С. 179–180.
7. General morbidity among children (0–14 years) in Russia in 2012. Statistic materials. Part VI. Collection of materials from Federal Budgetary establishment «Central research institute of management and information in health care» with RF Health Ministry and assistance by specialists of Department for analysis, prognosis and innovation development of health care system with RF Health Ministry. — Moscow, 2013. — 144 p. (in Russian).
8. Parakhonskiy A.P. // Sovremennyye naukoemkie tekhnologii. — 2010. — 7. — P. 220–222 (in Russian).
9. Ustinova O.Yu., Ryzhakov S.A., Zemlyanova M.A., Aminova A.I., et al. // Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. — 2012; . — issue 24. — P. 179–180 (in Russian).

Поступила 22.06.2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Устинова Ольга Юрьевна (Ustinova O.Yu.);
зам. дир. по лечеб. работе ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук. E-mail: ustynova@fcrisk.ru.
- Маклакова Ольга Анатольевна (Maklakova O.A.);
зав. консульт.-поликлинич. отд. ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: nemo@fcrisk.ru.
- Ивашова Юлия Анатольевна (Ivashova J.A.);
зав. отд. функц. и ультразвуковой диагн. ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук. E-mail: nemo@fcrisk.ru.
- Белицкая Виктория Эвальдовна (Belitskaya V.E.);
врач ультразвуковой диагн. отд. функц. и ультразвуковой диагн. ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук. E-mail: nemo@fcrisk.ru.

УДК 616.71/.72–092: [612.017.1+616.12–018.74] — 055:613.65

Н.Н. Малютина, М.С. Невзорова

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОСТЕОАРТРОЗА У ЖЕНЩИН, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ФИЗИЧЕСКИМ ТРУДОМ

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера», ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000

Рассмотрены механизмы развития и прогрессирования остеоартроза как производственно обусловленного заболевания у женщин физического труда. Работающие в условиях физического перенапряжения женщины, подвергаются профессиональным рискам с развитием дисфункции со стороны многих систем гомеостаза. Выдвинута

гипотеза об ассоциации дисбаланса маркеров дисфункции эндотелия со структурным ремоделированием матрикса хряща как доказательством наличия дегенеративных изменений.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, моноцитарный хемоаттрактантный протеин — 1, остеоартроз.

N.N. Maliutina, M.S. Nevzorova. **Endothelial dysfunction and nonspecific immune reactions in development and progression of osteoarthritis in women engaged into manual work**

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State Medical University named after E.A. Vagner», 26, Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614000

The article considers mechanisms of development and progression of osteoarthritis as an occupationally conditioned disease in women of manual work. Women working in physical overstrain conditions are under occupational risk with dysfunction of many body systems. The authors set a hypothesis on association of endothelial dysfunction markers dysbalance and structural remodelling of cartilage matrix as a proof of degenerative changes.

Key words: endothelial dysfunction, monocyte chemo-attractant protein 1, osteoarthritis.

Среди социально-значимых заболеваний патология опорно-двигательного аппарата занимает одно из важных мест. В частности, заболеваемость остеоартрозом (ОА), несмотря на технический прогресс в современном обществе, уже много лет сохраняется на высоком уровне и имеет ярко выраженную гендерную зависимость.

В Российской Федерации у 15 млн женщин трудоспособного возраста диагностировано это заболевание. Высокая заболеваемость ОА обуславливает значительный экономический ущерб во многих странах, составляющий от 1 до 2,5% валового национального продукта [3]. По существующим прогнозам, распространенность ОА в популяции к 2020 г. достигнет 57% [2,3]. Отмечена тенденция к уменьшению численности трудоспособного населения в Российской Федерации, что уже сегодня приводит к увеличению возраста работающих и доли женского населения в сфере физического труда [7]. Известно, что физическое перенапряжение — значимый фактор риска развития ОА, т.е. к гендерной зависимости добавляется влияние еще одного доказанного фактора, повышающего риск развития ОА.

Исследования, проведенные в последние годы, убедительно доказали, что важную роль в развитии ОА играет нарушение баланса цитокинов, хемокинов, показателей повреждения и дисфункции эндотелия (ДЭ). Выраженность синовита прямо коррелирует с экспрессией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [5]. Показано также, что стадия развития ОА ассоциирована с выраженностью ДЭ и значительным повышением у больных продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1]. Однако пока у специалистов нет единого мнения о характере, направлении и степени изменений ДЭ и цитокинового профиля при ОА. Дальнейшее изучение показателей повреждения, цитокинов, хемокинов при данной нозологии необходимо для выяснения механизма их патогенеза, выработки прогностических критериев ответа на лечение и его совершенствования.

Цель исследования: оценить значение дисфункции эндотелия и неспецифических иммунных реакций

в развитии и прогрессировании остеоартроза у женщин физического труда.

Материалы и методы. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации, в нем участвовало 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). Группа сравнения состояла из 30 женщин без признаков ОА, работающих в условиях физического перенапряжения, средний возраст — $48 \pm 0,45$ лет.

Определяющим экзогенным физическим фактором прогрессирования ОА у женщин обеих групп является интенсивность труда (класс 3.2, руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса, критерии и классификация условий труда Р2.2.2006–05 для изучения особенностей характера труда, составленных на основании санитарно-эпидемиологической экспертизы Центрального территориального отдела Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю). Наиболее значимыми экзогенными факторами риска развития ОА для женщин обеих групп являются производственные: работа в условиях физического перенапряжения, перенос тяжестей, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную в течение рабочей смены 1205 кг, вынужденная рабочая поза (составляет 80% рабочего времени), способствующая хронической микротравматизации хряща, число наклонов корпуса — 2200 за смену. Негативным фактором также явилась работа в условиях неблагоприятного микроклимата (переохлаждение: в осенне-зимний период температура воздуха в помещениях 13–15 °С, сквозняки). Отличия

касались характера труда. У женщин, работающих в сельскохозяйственной отрасли, работа ассоциирована с домашним трудом. В I группе наблюдалось преимущественно поражение крупных суставов по типу полиостеоартроза с быстро прогрессирующим течением, преимущественно II, III рентгенологическая стадия по Келлгрэну, Лоуренсу (1957г.), функциональная недостаточность суставов 1–3-й степени, во II группе поражение преимущественно мелких суставов по типу моно-, олигоартрозов, с медленно прогрессирующим течением, в основном I рентгенологическая стадия, функциональная недостаточность 1-й степени.

Проводилось общеклиническое и инструментальное обследование (рентгенологическое исследование пораженных суставов, компьютерная томография по показаниям), специальные методы исследования: подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови по методу Hladovec, 1978 г., изучались тесты оценки функционального состояния эндотелия в сыворотке крови методом ИФА на аппарате StatFax (США): уровень общей окиси азота (NO) (Systems, США), концентрация цитокина — VEGF (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), исследовался С-реактивный протеин (CRP) в сыворотке крови латексным методом, определялась концентрация хемокина — MCP-1 в сыворотке крови (ЗАО, «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Результаты и обсуждение. Для углубленного изучения патогенетических механизмов развития ОА проведено определение в крови уровней гуморальных маркеров ДЭ.

При изучении маркеров функционального состояния эндотелия (ДЭЦ, NO, цитокина — VEGF) в I и во II группе достоверных отличий не было обнаружено, что позволило их объединить. Установлены достоверные отличия содержания вышеупомянутых маркеров в группе больных от группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей функционального состояния эндотелия у больных ОА и в группе сравнения, М±δ

Показатель	Больные ОА (n=68)	Группа сравнения (n=30)
ДЭЦ, 10 ⁴ /л	10,14±0,84	3,02±0,23
VEGF, пг/мл	366,8±31,06	158,86±13,52
NO, мкмоль/л	7,11±0,6	29,43±0,62

Достоверное увеличение количества ДЭЦ в плазме крови до 10,14±0,84, 10⁴/л (p = 0,001) у больных ОА подтверждает наличие выраженного повреждения сосудистого эндотелия, что можно связать с активацией синтеза матриксных металлопротеаз (коллагеназы, стромелизина, гелатиназы) из проэнзимов металлопротеаз в хондроцитах и клетках синовиальной оболочки посредством плазмина и увеличением концентрации провоспалительных цитокинов. Металлопротеазы разрушают коллагеновую сеть и протеогликаны,

тем самым способствуя прогрессированию ОА [6] и вызывают повреждение сосудистого эндотелия. Десквамация эндотелия происходит также при воздействии провоспалительных цитокинов.

Выдвинута гипотеза, что количество ДЭЦ, являясь маркером повреждения эндотелия, также является диагностическим тестом нарушений микроциркуляции при ОА (Патент на изобретение №2473087). Сформированный хрящ не снабжен сосудами, хондроциты получают питание за счет диффузии веществ из синовиальной жидкости. Сосуды подходят к мягким тканям, окружающим сустав, к кости. По состоянию эндотелия можно получить представление о состоянии микроциркуляторного русла. Итак, степень повреждения эндотелия, т. е. количество, слущенных (десквамированных) эндотелиоцитов можно рассматривать как тест на нарушение микроциркуляции при ОА. При повреждении эндотелия возникает нарушение равновесия вырабатываемых им веществ, которые влияют на тонус сосудов (дилататоров и вазоконстрикторов), в сторону преобладания последних [4].

Уровень провоспалительного цитокина VEGF при ОА у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения, также был достоверно повышен до 366,8±31,06 пг/мл (p=0,001), что подтверждает наличие выраженного повреждения эндотелия. Стимуляция продукции этого фактора роста, вероятно, обусловлена развитием ишемии суставов, околоуставных тканей, ведущей к активации ангиогенеза. Данный фактор роста также индуцирует выработку матриксных металлопротеаз (коллагеназы, стромелизина, гелатиназы), играющих решающую роль в ремоделировании межклеточного вещества, которое ведет к деградации матрикса хряща и развитию артроза. Матриксные металлопротеазы, в свою очередь, могут вызвать повреждение эндотелия, формируя своеобразный «порочный круг».

Являясь маркером повреждения эндотелия и митогеном для эндотелиоцитов, VEGF стимулирует их миграцию, особенно в условиях воспаления, усиливает ангиогенез параартикулярных тканей при воспалении (Патент на изобретение №2012148076).

Обнаружено значительное снижение уровня NO до 7,11±0,6 мкмоль/л (p = 0,001). Уменьшение концентрации NO свидетельствует о наличии ДЭ при ОА, которая определяет ухудшение кровообращения в параартикулярных тканях и субхондральном участке кости.

Значительное достоверное снижение NO у пациенток с ОА способствует повышению сосудистого сопротивления и нарушению микроциркуляции при данном заболевании. NO можно расценивать как диагностический тест нарушений микроциркуляции при ОА (Патент на изобретение №2472159). NO обеспечивает защитные свойства эндотелия, поэтому снижение синтеза данного мессенджера приводит к нарушению микрогемодинамики в параартикулярной области. Таким образом, при ОА у женщин выявляется

синдром ДЭ в результате вовлечения эндотелия в патологический процесс в виде повреждения эндотелия: достоверное увеличение количества ДЭЦ ($p=0,001$) сочетается с увеличением содержания VEGF и ДЭ проявляется достоверным снижением NO ($p=0,001$). Имеющееся нарушение равновесия в концентрации вазоактивных соединений ведет к ухудшению кровообращения в мягких тканях, окружающих сустав и субхондральном участке кости.

В качестве показателей неспецифического иммунитета оценивались два маркера: CRP и МСР-1. CRP определялся у 14 работниц сельского хозяйства больных ОА (I группа), средний возраст которых составил $51 \pm 1,49$ года, у 11 работниц промышленных предприятий (II группа), средний возраст составил $53 \pm 2,89$ года, у 13 женщин группы сравнения, средний возраст $50 \pm 3,1$ лет. При изучении CRP в I группе выявлено достоверное превышение содержания его в крови у 49% женщин и у 44% женщин II группы. 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. При анализе маркера воспаления отмечено достоверное повышение CRP в плазме крови больных ОА женщин до $52,24 \pm 33,58$ мг/л ($n=25$) по сравнению с группой практически здоровых женщин ($n=13$, $p=0,03$), что свидетельствует о значимом вкладе воспалительного компонента в патогенез заболевания. Повышение уровня CRP отмечено у 46,5% больных женщин.

Исследован уровень МСР-1 у 20 больных I группы, средний возраст — $49 \pm 4,58$ лет, у 24 пациенток II группы, средний возраст — $51 \pm 2,51$ года, у 13 женщин группы сравнения, средний возраст — $50 \pm 3,1$ лет. МСР-1 — хемокин, мощный хемотаксический и активирующий фактор моноцитов и макрофагов, он играет патогенетическую роль при воспалительном процессе в синовиальной оболочке, характеризующимся инфильтрацией мононуклеарных клеток, которые продуцируют МСР — 1. Отличий между I и II группами по данному параметру не выявлено, что позволило объединить данные обеих групп.

У больных ОА женщин выявлено достоверное повышение содержания в крови МСР-1 по сравнению с группой практически здоровых женщин в 91,7% случаев, что свидетельствует о стимуляции макрофагального воспалительного ответа при ОА (табл. 2).

Таблица 2

Показатель компонента воспалительного ответа у больных ОА и в группе сравнения

Показатель	Больные ОА (n=44)	Группа сравнения (n=13)	P
МСР, пг/мл	$336,7 \pm 199,8$	$154,5 \pm 77,5$	0,0001

Примечание. Значимость различий в группах больных и здоровых

Уровень МСР-1 повышен не только в период синовита, но и при отсутствии признаков активного воспаления, что позволяет использовать данный показатель в качестве раннего диагностического маркера неспецифического воспаления. Таким образом, важным компонентом патогенеза ОА является повышение активности неспецифического иммунитета с развитием воспаления, что характеризуется увеличением уровня CRP при наличии клинических признаков воспаления и в доклиническую стадию МСР-1. Проанализированы корреляции между параметрами неспецифической иммунной реактивности и ДЭ при ОА. Выявлена достоверная взаимосвязь умеренной силы между маркером остроты воспаления — МСР-1 и показателем повреждения эндотелия — VEGF ($r=0,424$, $p=0,003$). Чем активнее воспалительная реакция при ОА, тем интенсивнее происходит процесс повреждения эндотелия. МСР-1 участвует в активации макрофагов, которые повышают концентрацию VEGF. Чем интенсивнее осуществляется выработка МСР-1, тем сильнее десквамация эндотелия. Данный механизм можно расценивать как дополнительный патогенетический фактор, закономерно приводящий к разрушению коллагеновых волокон. Таким образом, уровень биомаркеров ДЭ возрастает с увеличением активности воспалительного процесса. Начальное звено патогенеза ОА запускается при наличии окислительного стресса, когда происходит дисбаланс между продукцией противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке в сторону преобладания последних. Провоспалительные цитокины стимулируют хондроциты, что приводит к активации проэнзимов металлопротеаз в матриксные металлопротеазы (коллагеназа, стромелизин). Активация проэнзимов матриксных металлопротеаз происходит под действием протеазных активаторов (урокиназная форма плазмина). Параллельно данному процессу содержание ингибиторов активатора плазмина снижается, что приводит к образованию из плазминогена плазмина. Плазмин активирует проэнзимы металлопротеаз в матриксные металлопротеазы, разрушающие хрящ. Провоспалительные цитокины также вызывают повреждение сосудистого эндотелия, главного регулятора сосудистого тонуса, компонента микроциркуляторных нарушений, что приводит к нарушению питания хряща.

VEGF, в свою очередь, индуцирует выработку матриксных металлопротеаз (гелатиназы, коллагеназы, стромелизина), которые играют решающую роль в ремоделировании межклеточного матрикса. Провоспалительные цитокины вызывают гибель эндотелиоцитов и активируют свертывающую систему крови, что приводит к образованию микротромбов в сосудах субхондрального участка кости [6]. Провоспалительная роль цитокинов заключается в регуляции взаимодействия между лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Провоспалительные цитокины также вызывают активацию неспецифического

иммунного воспаления, что является дополнительным триггером повреждения эндотелия (рис. 1).

Проведенные исследования позволили выдвинуть гипотезу об ассоциации дисбаланса маркеров ДЭ со структурным ремоделированием матрикса хряща как доказательством наличия дегенеративных изменений.

В процессе исследования установлено, что с увеличением активности неспецифического иммунного воспаления усугубляется дисбаланс маркеров ДЭ, т. е. хроническое воспаление при ОА создает условия для развития ДЭ. Предложена модель взаимосвязи «эндотелиального» и «воспалительного» патогенетического звена ОА, как составляющей интегральной схемы патогенеза заболевания.

Выводы. 1. У больных ОА установлен синдром ДЭ, проявляющийся увеличением количества ДЭЦ, повышением концентрации VEGF, снижением уровня NO. При этом поражение эндотелия является патогенетически неблагоприятным фактором нарушения микроциркуляции в околоуставных тканях и субхондральном участке кости. 2. Важным компонентом патогенеза при ОА является повышение активности неспецифического иммунитета с развитием воспаления, что характеризуется увеличением уровня С-реактивного протеина при наличии клинических признаков воспаления и в доклиническую стадию МСР-1. 3. Установлено, что ДЭ, наряду с неспецифическим иммунным воспалением, является важным звеном механизмов развития и про-

грессирования ОА, приводящим к ремоделированию матрикса хряща.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Газиева И.А. // Клинич. лаб. диагностика. — 2013. — №9. — С. 119.
2. Измеров Н.Ф. // Мед. труда и пром. экология. — 2003. — № 5. — С. 1–6.
3. Измеров Н.Ф. // Мед. труда и пром. экология. — 2011. — №10. — С. 2–6.
4. Невзорова М.С. // Пермский мед. журнал. 2012г. — №1. — С. 60–64.
5. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р.2.2.2006–05 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г.) — М., 2005.
6. Шойбонов Б.Б. // Клинич. лаб. диагностика. — 2013. — №9. — С. 50.
7. Юшкова О.И., Матюхин В.В., Бухтияров И.В., Порошенко А.С., Капустина А.В., Калинина С.А., Лагутина Г.Н. // Мед. труда и пром. экология. — 2014. — №1. — С. 8–13.

REFERENCES

1. Gazieva I.A. // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2013. — 9. — P. 119 (in Russian).
2. Izmerov N.F. // Industr. med. — 2003. — 5. — P. 1–6 (in Russian).
3. Izmerov N.F. // Industr. med. — 2011. — 10. — P. 2–6 (in Russian).
4. Nevzorova M.S. // Permskiy meditsinskiy zhurnal. — 2012. — 1. — P. 60–64 (in Russian).
5. Manual on hygienic evaluation working environment and working process factors. Criteria and classification of work conditions. R 2.2.2006–05 (approved by Chief State RF sanitary health officer on 29 July 2005). — Moscow, 2005 (in Russian).
6. Shoybonov B.B. // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2013. — 9. — P. 50 (in Russian).
7. Yushkova O.I., Matyukhin V.V., Bukhtiyarov I.V., Poroshenko A.S., Kapustina A.V., Kalinina S.A., Lagutina G.N. // Industr. med. — 2014. — 1. — P. 8–13 (in Russian).

Поступила 18.12.2014

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малютина Наталья Николаевна (Maliutina N.N.);
зав. каф. факультетской терапии №2 и проф. болезней, д-р мед. наук, проф., гл. внешт. профпатолог Пермского края.
E-mail: dr-malyutina@yandex.ru
Невзорова Марина Сергеевна (Nevzorova M.S.);
асс. каф. биохимии, канд. мед. наук. E-mail: nevzorov.al@yandex.ru.



Рис. 1. Модель взаимосвязи «эндотелиального» и «воспалительного» звена патогенеза ОА