

УДК 616.001.34:616.8-097+577.112

В.С. Рукавишников<sup>1</sup>, Г.М. Бодиевкова<sup>1,2</sup>, С.И. Курчевенко<sup>1</sup>, Д.В. Русанова<sup>1</sup>, О.Л. Лахман<sup>1</sup>**РОЛЬ НЕЙРОАУТОИММУННОЙ ИНТЕГРАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ**<sup>1</sup> ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12а м/р, 3, Ангарск, Россия, 665827<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет», ул. Лермонтова, 83, Иркутск, Россия, 664074

Проведено клинико-иммунологическое и электронейромиографическое (ЭНМГ) обследование пациентов с вибрационной болезнью (ВБ). Зарегистрированные демиелинизирующие нарушения на верхних и нижних конечностях у пациентов с ВБ сопровождалось нейрохимическими изменениями в специализированных структурах нервной ткани (ОБМ, белок S-100, ДНК, АХ-Р, ДА-Р, Сер-Р, ГАМК-Р). Прямым доказательством формирования демиелинизирующих нарушений у пациентов с ВБ являются достоверные корреляционные связи между уровнями антител к ОБМ и скоростями проведения импульса в дистальном отделе срединного нерва, по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча, а также временем резидуальной латентности локтевого нерва. Установленные взаимосвязи между уровнями аутоантител к регуляторным белкам нервной ткани (АТ к ОБМ и белку S-100), нейромедиаторам (АТ к АХ-Р, ДА-Р, Сер-Р, ГАМК-Р) и показателями, характеризующими функциональное состояние периферической нервной системы доказывают важную роль аутоиммунных реакций в патогенезе вибрационной болезни.

**Ключевые слова:** рабочие, вибрационная болезнь, аутоантитела, периферическая нервная система, электронейромиографическое исследование.

V.S. Rukavishnikov<sup>1</sup>, G.M. Bodienkova<sup>1,2</sup>, S.I. Kurchevko<sup>1</sup>, D.V. Rusanova<sup>1</sup>, O.L. Lakhman<sup>1</sup>. **Role of neuroautoimmune integration in pathogenesis of vibration disease**

<sup>1</sup>East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12a m/r, 3, Angarsk, Russia, 665827<sup>2</sup> FGBOU VO Irkutsk National Research Technical University, 83, Lermontov St., Irkutsk, Russia, 664074

Clinical immunologic and electroneuromyographic examination covered patients with vibration disease. Registered demyelination disorders on lower and upper limbs in vibration disease patients were associated with neurochemical changes in special neural structures (OBM, S-100 protein, DNA, AH-R, DA-R, Ser-R, GAMK-R). Direct proof of demyelination disorders in vibration disease patients are reliable correlation between levels of antibodies to OBM and conduction velocity in distal part of median nerve, in ulnar nerve from elbow bend and lower third of arm, and ulnar residual latency. Diagnosed relations between levels of antibodies to regulatory proteins in nervous tissue (antibodies to OBM and to S-100 protein), neurotransmitters (antibodies to AH-R, DA-R, Ser-R, GAMK-R) and functional parameters of nervous system prove important role of autoimmune reactions in vibration disease pathogenesis.

**Key words:** workers, vibration disease, autoantibodies, peripheral nervous system, electroneuromyographic study.

Клиническая картина вибрационной болезни (ВБ) включает изменения многих органов и систем с преимущественной заинтересованностью периферического кровообращения, периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата и вестибулярного анализатора. Исследование поражений периферической нервной системы актуально у пациентов ВБ, в связи с существенной ролью данного заболевания в структуре профессиональной патологии, а также в связи с присутствием в клинике ВБ вегетативно-сенсорной полинейропатии [3]. Циркуляция в крови пациентов с различными формами патологии нервной системы антител (АТ) к разнообразным антигенам нервной ткани свидетельствует об аутоиммунном процессе, патогенетическая значимость которого в развитии указанных заболеваний остается невыясненной [5]. Развивающиеся в организме при ВБ иммунные реакции имеют как патогенетическую, так и саногенетическую направленность. Чем раньше включаются механизмы саногенеза, тем более благоприятно протекает заболевание. Причем, если у подавляющего большинства здоровых лиц сывороточные уровни АТ определенной антигенной специфичности оказываются весьма близкими, то при развитии тех или иных хронических заболеваний, как правило, наблюдаются существенные отклонения в содержании определенных видов АТ, весьма специфичных для каждой болезни [4]. Все вышесказанное определило **цель исследования** — сопоставить уровни антител к белкам нервной ткани и нейромедиаторам с показателями, характеризующими состояние периферических нервов при вибрационной болезни.

**Материалы и методы.** В условиях клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» проведено обследование 18 пациентов (мужчин) с диагнозом вибрационная болезнь.

В условиях клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» проведено обследование 18 пациентов (мужчин) с диагнозом вибрационная болезнь.

Средний возраст обследованных составил  $51,9 \pm 1,6$  года и стаж работы в условиях воздействия локальной вибрации —  $29,1 \pm 0,21$  года. Диагноз вибрационной болезни устанавливался на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-ого пересмотра. В контрольную группу вошли 31 «условно здоровых» мужчины, сопоставимых по возрасту ( $48,0 \pm 1,83$  лет) и общему трудовому стажу ( $26,06 \pm 0,8$ ), не имеющих в профессиональном маршруте контакта с вибрацией.

Сывороточное содержание АТ класса IgG, направленных к белкам: нейрофиламентному протеину-200 (NF-200), глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), белку S-100, основному белку миелина (ОБМ), вольтажзависимому Са-каналу (В-зав. Са-каналу), глутаматным рецепторам (Глу-Р), ГАМК — рецепторам (ГАМК-Р), дофаминовым рецепторам (ДА-Р), холинорецепторам (АХ-Р), ДНК, бета 2 гликопротеину ( $\beta 2$ ГП) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных ЭЛИ-Нейро-Тест-систем (МИЦ «Иммункулус», Москва).

Стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) проводили с тестированием смешанных нервов верхних и нижних конечностей при стандартном наложении поверхностных электродов. Для обследования использовали электронейромиограф «Нейро-ЭМГ-Микро» (Нейрософт, Иваново).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0».

**Результаты и обсуждение.** В предыдущих исследованиях нами было показано, что развитие вибрационной болезни сопровождается достоверным снижением АТ к ряду регуляторных белков нервной ткани. А именно, АТ к NF-200 (до  $0,19 \pm 0,01$  у.е.), GFAP (до  $0,21 \pm 0,02$  у.е.), S-100 (до  $0,26 \pm 0,03$  у.е.), ОБМ (до  $0,14 \pm 0,007$  у.е.), В-зав. Са-каналу (до  $0,15 \pm 0,01$  у.е.), АХ-Р (до  $0,19 \pm 0,02$  у.е.), Глу-Р (до  $0,18 \pm 0,01$  у.е.), ГАМК-Р (до  $0,20 \pm 0,01$  у.е.), ДА-Р (до  $0,21 \pm 0,01$  у.е.),  $\beta 2$ GP (до  $0,16 \pm 0,006$  у.е.) [1], что может свидетельствовать о нейрохимических изменениях в определенных специализированных структурах нервной ткани, а также о состоянии гипосупрессии, указывающей на снижение общей иммунореактивности относительно нервной ткани [4]. Результаты оценки функционального состояния периферической нервной системы у этих же пациентов показало, что при стимуляции моторного компонента обследованных нервов отмечалось статистически значимое снижение скорости проведения импульса (СПИ) в дистальном отделе срединного, локтевого и большеберцового нервов относительно группы контроля (табл.). При стимуляции срединного нерва регистрировалось субпороговое снижение СПИ в дистальных отделах нервного ствола ( $p < 0,05$  — на отрезке запястья — локтевой сгиб и  $p < 0,01$  — срединного, локтевого и большеберцового нервов при сравнении с данными на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча). По большеберцовому

нерву и при стимуляции локтевого нерва в области локтевого сустава отмечалось достоверное снижение СПИ относительно референтных показателей ( $p < 0,05$ ). При стимуляции сенсорного компонента обследованных нервов отмечалось снижение скорости проведения импульса (менее 50 м/с) при стимуляции локтевого нерва (с  $58,3$  м/с в контроле до  $49,3$  м/с,  $p < 0,05$ ) и икроножного (с  $56,3$  м/с в контроле до  $48,8$  м/с,  $p < 0,05$ ). Характер представленных выше изменений свидетельствует о том, что у пациентов при стимуляции сенсорного и моторного компонентов обследованных нервов регистрируются демиелинизирующие изменения на верхних и нижних конечностях. Характерным является наличие изменений на ногах, несмотря на то, что обследованные контактировали на производстве только с локальной вибрацией. Можно предположить, что одной из причин диффузного характера нарушений в периферических нервах являются иммунохимические изменения регуляторных белков нервной ткани. В связи с чем актуальным, на наш взгляд, являлось выявление взаимосвязи между уровнем специфических антител к регуляторным белкам нервной ткани и показателями, характеризующими состояние периферической нервной системы у пациентов с вибрационной болезнью. Прямым доказательством формирования демиелинизирующих нарушений являются достоверные корреляционные коэффициенты, измеренные в парах между АТ к ОБМ и скоростью проведения импульса в дистальном отделе срединного нерва ( $r = -0,477$ ,  $p = 0,045$ ), АТ к ОБМ и скоростью проведения импульса по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча ( $r = 0,580$ ,  $p = 0,011$ ), АТ к ОБМ и временем резидуальной латентности локтевого нерва ( $r = 0,505$ ,  $p = 0,032$ ). Поскольку изменения уровней АТ к общему белку миелина являются признаком формирования и течения демиелинизирующих процессов [4]. Заслуживает внимания положительный коэффициент корреляции между уровнем АТ к Глу-Р и скоростью проведения импульса по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча у пациентов с ВБ ( $r = 0,520$ ,  $p = 0,026$ ). Известно, что глутамат рассматривается как один из основных нейромедиаторов возбуждения [7], обеспечивающий множественный ответ нейрона на разнообразные физиологические и биохимические стимулы, которые реализуются через различные глутаматные рецепторы. Повреждение обратного захвата глутамата, связанное с нарушением работы транспортеров в нейронах и астроцитах, играет важную роль в механизмах развития нейродегенеративных повреждений мозга [7]. Учитывая нарушения в этих структурах можно предположить и гибель нейронов с последующим изменением проницаемости ионных каналов. Наши данные согласуются с исследованиями ряда авторов [2], которые также выявляли аутоантитела к глутамату у больных с разными формами болезни Альцгеймера, сопровождающейся нейродегенеративными расстройствами. Кроме того, отмечена корреляцион-

## Показатели моторной скорости проведения (M±m), мс

Показатели ЭНМГ	Тестируемые нервы		
	Срединный	Локтевой	Большеберцовый
Пациенты с вибрационной болезнью			
Амплитуда М-ответа (мВ)	6,25±0,45	7,65±0,40	6,33±0,67
СПИп (м/с)	65,5±2,20	62,82±2,22	—
СПИл (м/с)	50,52±1,94*	48,23±2,26*	—
СПИд (м/с)	50,51±1,51**	53,61±1,41	37,67±0,11*
П/Д коэффициент	1,28±0,03	1,20±0,06	—
РА(мс)	2,75±0,11	2,01±0,16	2,10±0,24
Контрольная группа			
Амплитуда М-ответа (мВ)	7,9±0,06	8,31±0,41	9,5±0,94
СПИп (м/с)	65,6±1,18	60,53±1,11	—
СПИл (м/с)	57,9±3,47	56,2±2,81	—
СПИд (м/с)	60,6±1,09	59,45±1,03	49,6±2,1
П/Д коэффициент	1,02±0,02	1,04±0,03	—
РА(мс)	2,4±0,02	1,8±0,01	1,9±0,08

Примечания: Статистически достоверные различия между показателями в группах обследованных обозначены звездочками: \* — при  $p < 0,05$ ; \*\* — при  $p < 0,01$ .

ная зависимость между резидуальной латентностью большеберцового нерва и концентрацией АТ к белку S-100 ( $r=0,517$ ,  $p=0,027$ ). Указанный белок S-100 принимает участие в реализации различных функций нервной системы, таких как генерация и проведение нервного импульса, в механизмах обучения и памяти [5]. В результате исследований установлена достоверная положительная связь между скоростью проведения импульса по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча и уровнем АТ к ДНК ( $r=0,635$ ,  $p=0,004$ ) и АТ к Сер-Р ( $r=0,674$ ,  $p=0,002$ ). А также установлена достоверная связь между временем резидуальной латентности локтевого нерва и АТ к Сер-Р ( $r=0,504$ ,  $p=0,032$ ). Известно, что нейроны и астроглия участвуют в поддержании определенной концентрации глутамата в синаптической щели. Доказательством включения в процесс астроглии, в нашем случае, является установленная зависимость между уровнем АТ к белку GFAP и скоростью проведения импульса по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча ( $r=0,489$ ,  $p=0,039$ ). Так как изменения содержания АТ к белку GFAP являются одним из основных признаков глиоза (реактивности разрастания астроглии) и вследствие этого нарушениями водно-электролитного баланса в ЦНС. Об изменении нейромедиаторной функции свидетельствует установленная связь между АТ к ГАМК-Р и скоростью проведения импульса по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча ( $r=0,526$ ,  $p=0,024$ ), между АТ к ДА-Р и скоростью проведения импульса по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча ( $r=0,565$ ,  $p=0,014$ ). Стоит обратить внимание, что при развитии вибрационной болезни уровни аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам (АТ к АХ-Р) выявляются ниже значений контрольной группы, в то время как наблюдается положительная

корреляция между АТ к АХ-Р и скоростью проведения импульса в дистальном отделе нервного ствола большеберцовой нерва ( $r=0,485$ ,  $p=0,049$ ). Известно, что при таком аутоиммунном заболевании как миастения, при котором поражаются нервно-мышечные синапсы, ведущую роль играет выработка АТ к АХ-Р. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам выявляются у 80–90% больных с генерализованной миастенией [6]. Большинство авторов подчеркивают отсутствие прямых корреляций между уровнем антител к АХ-Р и тяжестью клинических проявлений болезни в основном за счет высокой индивидуальной вариабельности данного показателя. Тем не менее, у одного и того же больного прослеживается зависимость между концентрацией антител к АХ-Р и особенностями клинической картины болезни [6].

**Выводы.** 1. Выявленные демиелинизирующие изменения на верхних и нижних конечностях у пациентов с ВБ сопровождались нейрохимическими изменениями в специализированных структурах нервной ткани (ОБМ, белок S-100, ДНК, АХ-Р, ДА-Р, Сер-Р, ГАМК-Р). 2. Установленные достоверные зависимости между уровнями аутоантител к регуляторным белкам нервной ткани (АТ к ОБМ и белку S-100), нейромедиаторам (АТ к АХ-Р, ДА-Р, Сер-Р, ГАМК-Р) и показателями, характеризующими состояние периферической нервной системы (СПИ в дистальном отделе срединного нерва, СПИ по локтевому нерву на отрезке локтевой сгиб — нижняя треть плеча, СПИ в дистальном отделе нервного ствола большеберцовой нерва и временем резидуальной латентности локтевого нерва) доказывают важную роль аутоиммунных реакций в патогенезе вибрационной болезни. 3. Выполненные исследования позволяют обосновать новые информативные способы ранней диагностики поражений периферической нервной системы при вибрационной болезни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 5–7)

1. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. // Физиология человека. — 2016. — №5. — С. 97–101.
2. Давыдова Т.В., Колобов В.В., Горбатов В.Ю. и др. // Патогенез. — 2012. — Т. 10, №3. — С. 26–29.
3. Пенкнович А.А., Трошин В.В., Бершова И.И., Суетина Е.Н. // Мед. труда и пром. экология. — 2006. — №9. — С. 27–30.
4. Полетаев Б.А., Алферова В.В., Абросимова А.А. и др. // Нейроиммунология. — 2003. — № 1. — С. 11–17.

## REFERENCES

1. Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I. // Fiziologiya cheloveka. — 2016. — 5. — P. 97–101 (in Russian).
2. Davydova T.V., Kolobov V.V., Gorbatov V.Yu., et al. // Patogenez. — 2012. — Vol. 10. — 3. — P. 26–29 (in Russian).
3. Penknovich A.A., Troshin V.V., Bershova I.I., Suetina E.N. // Industr. med. — 2006. — 9. — P. 27–30 (in Russian).
4. Poletaev B.A., Alferova V.V., Abrosimova A.A., et al. // Neyroimmunologiya. — 2003. — 1. — P. 11–17 (in Russian).
5. Heizmann C.W. // Front Biosci. — 2002. — № 7. — P. 1356–1368.
6. Lindstrom J. // Muscle & Nerve. — 2000. — Vol. 23. — P. 453–477.

7. Maragakis N.J., Rothstein J.D. // Arch. Neurol. — 2001. — Vol. 58. — №3. P. 365–370.

Поступила 06.12.2016

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Рукавишников Виктор Степанович (Rukavishnikov V.S.),*  
дир. ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН.  
E-mail: rvs\_201@mail.ru.
- Бодиенкова Галина Михайловна (Bodienkova G.M.),*  
зав. лаб. иммуно-биохимич. и молекулярно-генетич. иссл. ФГБНУ ВСИМЭИ, д-р мед. наук, проф. E-mail: immun11@yandex.
- Курчевенко Светлана Ивановна (Kurchevenko S.I.),*  
науч. сотр. лаб. иммуно-биохимич. и молекулярно-генетич. иссл. ФГБНУ ВСИМЭИ, канд. мед. наук. E-mail: immun11@yandex.
- Русанова Дина Владимировна (Rusanova D.V.),*  
ст. науч. сотр. лаб. профессиональной и экологически обусловленной патологии ФГБНУ ВСИМЭИ, канд. биол. наук. E-mail: aniiimt\_clinic@mail.ru.
- Лахман Олег Леонидович (Lakhman O.L.),*  
гл. вр. клиники ФГБНУ ВСИМЭИ, зав. каф. профпат. и гигиены ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава РФ, д-р мед. наук, проф. РАН. E-mail: aniiimt\_clinic@mail.ru.

УДК 613.6:34

О.В. Ушакова<sup>1,2</sup>, О.Л. Лахман<sup>1,2</sup>, Е.А. Бейгель<sup>1,2</sup>**ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРТИЗЫ СЛОЖНЫХ СЛУЧАЕВ СВЯЗИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРОФЕССИЕЙ**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12а м/р, 3, Ангарск, Россия, 665827  
<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», м/р Юбилейный, 100, Иркутск, Россия, 664049

Статья посвящена проблемам, возникающим при решении вопросов связи заболевания с профессией. Авторами приведены и проанализированы нормативные документы в профпатологии, регламентирующие экспертизу связи заболевания с профессиональной деятельностью. Рассмотрены правовые аспекты и пути решения разногласий в сложных экспертных случаях с конкретными клиническими примерами судебной экспертизы на основе накопленного опыта работы сотрудников клиники ФГБНУ ВСИМЭИ.

**Ключевые слова:** профессиональные заболевания, экспертиза, связь заболевания с профессией, правовые аспекты.

**O.V. Ushakova<sup>1,2</sup>, O.L. Lakhman<sup>1,2</sup>, E.A. Beygel' <sup>1,2</sup>. Legal aspects of examination concerning complicated cases of occupation connection with disease**

<sup>1</sup>East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, m/r 12a, 3, Angarsk, Russia, 665827

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, m/r Yubileiniy, 100, Irkutsk, Russia, 664049

The article deals with problems arising in consideration of relations between disease and occupation. The authors presented and analyzed legal occupational therapy documents that regulate examination for connection between disease and occupational activities. Consideration also covers legal aspects and solutions of debates in complicated examination cases with specific clinical examples of legal expertise, based on experience of FGBNU VSIMEI personnel.

**Key words:** occupational disease, examination, connection between disease and occupation, legal aspects.