

ОЦЕНКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮАнастасия Валерьевна Ямщикова, Арнольд Наумович Флейшман,
Надежда Ивановна Шумейко, Маргарита Олеговна Гидаятова(Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков)

Резюме. В статье представлены данные исследования количественных показателей микроциркуляции и метаболизма эндогенных биологически активных веществ в коже рук у больных вибрационной болезнью на основе лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии. Выявлены нарушения микроциркуляции разных типов и степеней: 1) спастический тип – 45,2%; 2) нормоциркуляторный – 34,0%; 3) гиперемический – 20,8%. Нормоциркуляторный тип характеризуется минимальными нарушениями микроциркуляции, связанными в большей степени с нарушением механизмов регуляции. Спастический и гиперемический тип имеют в основе разнонаправленные изменения микроциркуляции умеренной и выраженной степеней. В группе со спастическим типом микроциркуляции выявлено накопление порфиринов и дыхательных коферментов в коже рук в результате хронической гипоксии тканей.

Ключевые слова: микроциркуляция; вибрационная болезнь; лазерная доплеровская флоуметрия; локальная вибрация; типы нарушения микроциркуляции; оценка микроциркуляции; накопление порфиринов; метаболические нарушения.

THE VALUATION OF MICROCIRCULATORY AND METABOLIC DISORDERS
IN THE PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE

A. V. Yamshchikova, A. N. Fleishman, N. I. Shumeiko, M. O. Gidayatova

(Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia)

Summary. The article presents the research data of quantitative parameters of microcirculation and metabolism of endogenous biologically active substances in the skin of hands of the patients with vibration disease based on laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy. There were revealed microcirculatory disorders of different types and degrees: 1) spastic type – 45,2%; 2) normal circulatory type – 34,0%; 3) hyperemic type – 20,8%. A normal circulatory type was characterized by a minimal microcirculatory disorder associated with a greater degree of impairment in the regulation mechanisms. Spastic and hyperemic types were based on multidirectional changes in microcirculation of moderate and severe degrees. In the group of spastic type the accumulation of porphyrins and respiratory enzymes in the skin of hands was revealed due to chronic hypoxia.

Key words: microcirculation; vibration disease; laser Doppler flowmetry; local vibration; microcirculatory disorder types; the assessment of microcirculation, accumulation of the porphyrins; metabolic disorders.

Воздействию производственной вибрации ежедневно подвергаются миллионы работников горнодобывающей, машиностроительной, транспортной промышленности и др. Для живого организма вибрация является хроническим стрессирующим фактором, вызывающим сложные нарушения нейрорефлекторного и нейрогуморального характера [1].

Установлено, что вибрация прежде всего способна вызывать нарушение вегетативно-сосудистой регуляции на разных уровнях, включая вегетативные центры спинального уровня и ретикулярной формации ствола [2], а также надсегментарные вегетативные структуры (лимбико – ретикулярный комплекс, гипоталамус) [9,10]. В конечном итоге, происходит повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) на сегментарном уровне, что приводит к вазоспазму, при этом в парасимпатическом отделе возникает депрессия [10]. Параллельно с нарушениями в вегетативных центрах вибрация приводит к повреждению эндотелия мелких сосудов, что сопровождается высвобождением эндотелина и тромбосана А₂, которые вызывают вазоконстрикцию без регулирующего влияния со стороны вегетативных структур сегментарного и надсегментарного уровней [9,12,13].

В настоящее время диагностика микроциркуляторных нарушений сводится к проведению следующих исследований: холоддовая проба, капилляроскопия, термография. Ни одно из перечисленных исследований не дает представления о количественных нарушениях микроциркуляции. Одним из современных методов исследования микроциркуляторного русла, позволяющим оценить степень его наполнения и механизмы регуляции, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [7].

В последние годы появляется много работ, посвященных исследованию эндогенных биологически активных веществ в живых биологических тканях. Показано, что избыточное накопление порфиринов, коферментов дыхательной цепи (НАДН, флавины) происходит при злокачественном росте [8,11], что связывают с повышенной пролиферативной активностью тканей. Однако, изучается вопрос повышения дыхательных ферментов и порфиринов в условиях хронической гипоксии, при вибрационной болезни в том числе. Высказывается гипотеза о существовании механизма возникновения повышенной эндогенной флуоресценции живых биологических тканей в красной области оптического спектра, запускаемого недостаточным снабжением тканей кислородом. Этот механизм реализуется через повышенную продукцию эндогенных порфиринов (локально в клетках тканей или в организме в целом) в условиях хронической гипоксии и, соответственно, приводит к повышенным уровням содержания порфиринов в клетках тканей [3].

Цель исследования: изучить типы и степени периферических микроциркуляторных и метаболических нарушений при воздействии производственной вибрации для оптимизации терапии и профилактики.

Материалы и методы

Обследованы 53 мужчины – пациенты клиники НИИ КППЗ в возрасте 40-60 лет (Ме возраста 53 (48,3-54,0) года). Все обследованные имели контакт с производственной локальной вибрацией в течение десятков лет: от 17 до 41 года (Ме времени контакта 26 (21-31) лет).

В качестве контрольной группы были обследованы 17 мужчин в возрасте 40-60 лет (Me возраста 46 (42-55) лет), никогда не имевших контакта с производственной локальной вибрацией. Статистического различия по возрасту в контрольной и основной группах нет ($p=0,124$ по критерию Манна-Уитни).

Исключались из исследования больные сахарным диабетом, сердечными заболеваниями, с установленным водителем ритма сердца, а также имеющие кожные поражения в местах исследования.

Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало нормам документов по биомедицинской этике и было одобрено биоэтическим комитетом.

Всем участникам было проведено общеклиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, осмотр).

Выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия – метод количественной оценки кровотока в микроциркуляторном русле со спектральным анализом сигнала от ткани. Исследование проводилось на лазерном анализаторе кровотока – ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Москва). Исследовался уровень микроциркуляции на подушечке 2-го пальца руки. Оценивался количественный показатель микроциркуляции (ПМ, пф.ед.), который характеризует интегральную оценку объемного кровотока в микроциркуляторном русле.

Модуляции кровотока осуществляются с помощью активных (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный механизмы регуляции тонуса сосудов) и пассивных факторов (пульсовая волна артерий, присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) контроля микроциркуляции [7]. Оценивался индекс флуксомодий (ИФМ) – показатель соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока, $ИФМ = A_m / (A_d + A_c)$, где A_m – амплитуда миогенных осцилляций, A_d – амплитуда дыхательных осцилляций, A_c – амплитуда сердечных осцилляций.

Для более детального изучения характера выявленных изменений применялись функциональные пробы: дыхательная (с задержкой дыхания на вдохе на 15 с) и окклюзионная (с наложением манжеты и повышением давления в ней до 200 мм рт.ст. на 3 мин). По результатам дыхательной пробы оценивался индекс дыхательной пробы ($ИДП = (ПМ_{исх.} - ПМ_{мин.}) / ПМ_{исх.} \times 100\%$). Является отражением симпатической иннервации, снижается при недостатке симпатических влияний – вазодилатация и увеличивается при их повышении – вазоконстрикция. При окклюзионной пробе оценивался показатель резерва капиллярного кровотока ($РКК = ПМ_{макс.} / ПМ_{исх.} \times 100\%$). Увеличивается при спазме приносящих артериол (исходно функционирует меньшее число капилляров), уменьшается при исходно увеличенном числе функционирующих капилляров, а также при явлениях стаза и застоя крови в венах.

Проводилась лазерная флуоресцентная спектроскопия – метод неинвазивной регистрации флуоресценции эндогенных биологически активных веществ в живых биологических тканях, возбуждаемой низкоинтенсивным лазерным излучением. Для оценки метаболических нарушений изучалась флуоресценция порфиринов и НАДН на подушечке 2-го пальца руки. Оценивался коэффициент флуоресценции $K_f = 1 + (If_{max-\beta} - If_{max}) / (If_{max-\beta} + If_{max})$, где β – коэффициент ослабления порогового фильтра, If_{max} – регистрируемый сигнал флуоресценции от ткани, $If_{max-\beta}$ – регистрируемый сигнал обратно-рассеянного лазерного излучения на выходе из био-

ткани. Для порфириновых соединений определялся K_f в диапазоне красного спектра, для кофермента НАДН – в УФ диапазоне. Исследование проводилось с помощью комплекса ЛАКК-М (НПП «Лазма», Москва).

Статистическая обработка данных осуществлялась на базе программ Biostat 2009, Statistica v. 10. Учитывая малые размеры выборок и ненормальное распределение данных, вычислялись медианы (Me), межквартильные интервалы 25/75 процентов. Оценка значимости статистических различий при парном сравнении групп исследуемых проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались величины при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании микроциркуляции в основной группе больных с вибрационной болезнью были обнаружены разнонаправленные изменения основного показателя ПМ. Среднее значение ПМ в контроле составило 18,9 (17,7-20,3) пф. ед. Исходя из этого, больные с вибрационной болезнью были разделены на 2 большие группы: с показателями ПМ ниже контроля (I группа) и выше контроля (II группа). В свою очередь каждую группу мы разбили в соответствии со степенью различия с контролем на 3 подгруппы: 1) $\pm 0-20\%$, 2) $\pm 21-50\%$; 3) \pm более 50% [6].

В I группе показатели ПМ, РКК, ИДП в 1 подгруппе значимо не отличаются от контроля, что позволяет отнести больных этой подгруппы к нормоциркуляторному типу микроциркуляции, однако индекс флуксомодий у них значимо ниже, следовательно, больные этой подгруппы уже имеют нарушения механизмов регуляции тканевого кровотока в виде уменьшения доли активных механизмов, пока компенсированные.

Больные 2 и 3 подгрупп имеют статистически значимое снижение ПМ, ИФМ по сравнению с контролем. По данным дыхательной пробы в 3 подгруппе значимо увеличен ИДП, что указывает на усиление симпатиче-

Таблица 1
Показатели ЛДФ в I группе больных вибрационной болезнью и в контрольной группе (Me, Q1-Q3)

Показатель	1 подгруппа 0-20% (n=8)	2 подгруппа 21-50% (n=16)	3 подгруппа более 50% (n=8)	Контроль (n=17)
ПМ, пф. ед.	16,8 (16,0-18,4) $p=0,137$	13,0 (10,6-13,6)* $p=0,0001$	6,3(3,45-8,25)* $p=0,0004$	18,9 (17,7-20,3)
ИФМ	0,73 (0,57-0,8)* $p=0,004$	0,71 (0,64-0,96)* $p=0,023$	0,5 (0,37-0,99)* $p=0,018$	1,25 (0,88-1,7)
РКК, %	124,7 (122,6-136,4) $p=1$	152,6 (143,8-179,9)* $p=0,0393$	247,3 (220,6-262,6)* $p=0,0002$	124,6 (116,6-158,5)
ИДП, %	46,8(24,5-63,9) $p=0,78$	42,6(34,2-60,0) $p=0,94$	70,7(68,6-83,4)* $p=0,031$	49,5 (29,5-60,8)

Примечание здесь и далее: по критерию Манна-Уитни.

ских влияний и, как следствие, на спазм приносящих артериол. РКК у таких больных увеличен по сравнению с контролем, т.к. исходно функционирует сниженное количество капилляров. Во 2 подгруппе ИДП значимо от контроля не отличается (табл. 1).

Таким образом, в I группе по результатам ЛДФ-исследования мы можем выделить больных с минималь-

Таблица 2
Показатели ЛДФ во II группе больных вибрационной болезнью и в контрольной группе (медиана, межквартильный интервал)

Показатель	1 подгруппа +0-20% (n=10)	2 подгруппа +21-50% (n=11)	3 подгруппа +более 50% (n=0)	Контроль (n=17)
ПМ, пф. ед.	20,5 (19,95-20,6) $p=0,07$	24,0 (23,3-25,9)* $p=0,0001$	-	18,9 (17,7-20,3)
ИФМ	0,83 (0,72-1,06) $p=0,09$	0,55 (0,51-1,06)* $p=0,0103$	-	1,25 (0,88-1,7)
РКК, %	122,3 (117,0-127,4) $p=0,264$	106,7 (95,3-111,2)* $p=0,0059$	-	124,63 (116,6-158,5)
ИДП, %	34,3(19,4-40,6) $p=0,07$	25,02(14,1-45,8)* $p=0,036$	-	49,5(29,5-60,8)

ными нарушениями микроциркуляции (1 подгруппа), с нарушениями умеренной (2 подгруппа) и выраженной (3 подгруппа) степеней по спастическому типу.

Во II группе с ПМ выше среднего значимо от контроля отличается только 2 подгруппа. У больных этой подгруппы увеличен ПМ, но снижен ИФМ, РКК и ИДП, что позволяет отнести выявленные расстройства к гиперемическому типу нарушений микроциркуляции.

I подгруппа статистически значимой разницы с контролем не обнаруживает, мы отнесли больных этой подгруппы к нормоциркуляторному типу (табл. 2).

Объединив больных I и II групп с нормоциркуляторным типом, получим 18 человек с минимальными нарушениями микроциркуляции.

Дополнительно в выявленных группах у 24 человек с кожной температурой ниже 26°C была изучена флуоресценция эндогенных порфиринов и НАДН.

Статистически значимые различия K_f порфиринов и НАДН выявлены только в группе со спастическим типом микроциркуляции, тогда как в группах с гиперемическим и нормоциркуляторным типами достоверной разницы с контролем не обнаруживается (табл. 3).

Показатели флуоресценции эндогенных порфиринов и НАДН в группах больных вибрационной болезнью и в контроле (медиана, межквартильный интервал)

Показатель K_f	спастический тип (n=9)	гиперемический тип (n=9)	нормоциркуляторный тип (n=6)	контроль (n=17)
Порфирины	0,53(0,34-0,55)* p=0,0025	0,34(0,29-0,43) p=0,32	0,25(0,25-0,29) p=0,083	0,29(0,27-0,32)
НАДН	1,8(1,6-2,3)* p=0,020	1,5(1,45-1,67) p=0,8	1,55(1,5-1,6) p=0,8	1,6(1,5-1,7)

Таким образом, анализ полученных данных позволяет нам выделить следующие типы микроциркуляции у больных вибрационной болезнью:

1) спастический тип (характеризуется уменьшением притока крови в микроциркуляторное русло, в основе чего лежит спазм артериол, снижение числа функционирующих капилляров, замедление кровотока и усилением агрегации эритроцитов [4]) – у 24 (45,2%) человек – это сумма 2 и 3 подгрупп в I группе, имеющих разные степени нарушения микроциркуляции. Снижены показатели ПМ, ИФМ, повышены РКК и ИДП;

2) нормоциркуляторный тип – у 18 (34%) человек,

имеющих показатели, сходные с контролем, но с измененными механизмами регуляции, ИФМ снижен – минимальные нарушения микроциркуляции;

3) гиперемический тип (характеризуется усилением притока крови в микроциркуляторное русло, значительным повышением числа функционирующих капилляров, расширением микрососудов, повышением проницаемости сосудистой стенки [4]) – у 11 (20,8%) человек. Повышен показатель ПМ и снижены ИФМ, РКК и ИДП.

Значимые метаболические нарушения в виде избыточного накопления эндогенных порфиринов и коферментов дыхательной цепи в коже рук у больных вибрационной болезнью выявлены в группе со спастическим типом нарушения микроциркуляции в результате более выраженной хронической гипоксии тканей, что ведет к более значительным трофическим расстройствам кожи в сравнении с другими группами.

Таким образом, ЛДФ-исследование и лазерная флуоресцентная спектроскопия позволяют определить тип нарушения микроциркуляции и наличие метаболических расстройств у больных вибрационной болезнью, что существенно влияет на тактику лечения и позволит повысить его эффективность. Также ЛДФ-исследование предоставляет возможность оценить степень нарушений микроциркуляции, что дает дополнительные сведения для экспертизы трудоспособности пациентов в определенных условиях труда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.01.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова В.Г., Колесова Е.Б., Кускова Л.В. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – №2. – С.1-3.
2. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни: учебник. – 4-е изд перераб и доп. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
3. Горенков Р.В., Карпов В.Н., Рогаткин Д.А., Шумский В.И. Хроническая гипоксия как один из факторов повышенной флуоресценции эндогенных порфиринов в живых биологических тканях // Биофизика. – 2007. – Т. 52. №4. – С.711-717.
4. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие для врачей. – М., 2012. – 32 с.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни: руководство для врачей. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 422 с.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Исследование микроциркуляторно-тканевых систем. – URL: <http://www.lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=234> (дата обращения 17.01.2017).
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская

флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. – 256 с.

8. Соколов В.В., Русаков И.Г. Флуоресцентные методы в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – №4. – С.117-126.

9. Флейшман А.Н. Медленные колебательные процессы гемодинамики: итоги и перспективы фундаментальных и прикладных исследований // Медицина в Кузбассе. – 2004. – №1. – С.61-63.

10. Gemne G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibration tools // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.87-97.

11. Kato H., Aiwaza K., Ono J., et al. Clinical measurement of tumor fluorescence using a new diagnostic system with hematoporphyrin derivative, laser photoradiation and spectroscope // Lasers Surg. Med. – 1984. – Vol. 4. №1. – P.49-58.

12. Matoba T., Kusumoto H., Mae H., et al. The role of the higher center of the autonomic nervous system in Raynaud's phenomenon in vibration disease // A.N. (Tokyo). – 1977. – Vol. 14. – P.76-80.

13. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.19S-26S.

REFERENCES

1. Artamonova V.G., Kolesova E.B., Kuskova L.V. Some modern aspects of pathogenesis of vibration disease // Medicina truda i

promyshlennaja jekologija. – 1999. – №2. – P.1-3. (in Russian)

2. Artamonova V.G., Muhin N.A. Occupational diseases: textbook. – 4th edition. – Moscow: Medicine, 2004. – 480 p. (in Russian)

3. Gorenkov R.V., Karpov V.N., Rogatkin D.A., Shumskiy V.I. Chronic hypoxia as a factor in the increased fluorescence of endogenous porphyrins in living biological tissues // Biofizika. – 2007. – Vol. 52. №4. – P.711-717. (in Russian)

4. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the condition and disorders of blood microcirculation: methodical manual for doctors. – Moscow, 2012. – 32 p. (in Russian)

5. Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational diseases: a guide for physicians. – Moscow: BINOM. Knowledge laboratory, 2014. – 422 p. (in Russian)

6. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. The study of microcirculatory-tissue systems. – URL: <http://www.lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=234> (date of access 17.01.2017). (in Russian)

7. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: A guide for physicians. – Moscow: Publishing house “Medicine”, 2005. – 256 p. (in Russian)

8. Sokolov V.V., Rusakov I.G. Fluorescent methods in diagnosis of superficial bladder cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2007. – №4. – P.117-126. (in Russian)

9. Fleishman A.N. Slow oscillatory processes hemodynamics: results and prospects of fundamental and applied research // Medicina in Kuzbass. – 2004. – №1. – P.61-63. (in Russian)

10. Gemne G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibration tools // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.87-97.

11. Kato H., Aiwaza K., Ono J., et al. Clinical measurement of tumor fluorescence using a new diagnostic system with hematoporphyrin derivative, laser photoradiation and spectroscopy // Lasers Surg. Med. – 1984. – Vol. 4. №1. – P.49-58.

12. Matoba T., Kusumoto H., Mae H., et al. The role of the higher center of the autonomic nervous system in Raynaud's phenomenon in vibration disease // A.N. (Tokyo). – 1977. – Vol. 14. – P.76-80.

13. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.19S-26S.

Информация об авторах:

Ямщикова Анастасия Валерьевна – аспирант лаборатории физиологии медленных волновых процессов, НИИ КПППЗ, тел.8(3843) 799653, e-mail: anastyam@bk.ru; Флейшман Арнольд Наумович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПППЗ г. Новокузнецк, e-mail: anf937@mail.ru; Шумейко Надежда Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПППЗ, e-mail: shni@ngs.ru; Гидаятowa Маргарита Олеговна – аспирант лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПППЗ, e-mail: samodurova.margarita@mail.ru .

Information About the Authors:

Yamshchikova Anastasia V. – graduate student of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, Russia, e-mail: anastyam@bk.ru; Fleishman Arnold N. – DM, Professor, Head of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, e-mail: anf937@mail.ru; Shumeiko Nadezhda I. – PhD, Senior Reseacher of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, e-mail: shni@ngs.ru; Gidayatova Margarita O. – graduate student of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, e-mail: samodurova.margarita@mail.ru.