

В.С. Рукавишников, С.Ф. Шаяхметов, О.Л. Лахман, В.А. Панков

## ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ\*

НИИ медицины труда и экологии человека — Ангарский филиал ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН

В статье представлены основные итоги фундаментальных научных исследований Ангарского филиала НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН, касающиеся актуальных вопросов патогенеза, диагностики и лечения профессиональных заболеваний. Намечены дальнейшие перспективы развития профпатологии в Восточной Сибири.

**Ключевые слова:** профпатология, патогенез, диагностика, токсическая энцефалопатия, вибрационная болезнь, биологическая обратная связь.

В 1960 г. в молодом промышленном сибирском городе Ангарске был организован НИИ гигиены труда и профзаболеваний МЗ РСФСР, ныне Ангарский филиал НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН, в структуре которого осуществляет свою деятельность клиника, являющаяся центром профпатологии. Этот центр курирует территорию Восточной Сибири. С 1993 г. Постановлением Губернатора Иркутской области клинике придан статус областного профпатологического центра. Кроме того, в клинике проходят обследование, экспертизу связи заболевания с профессией и лечение пациенты из Республик Бурятия, Тыва, Хакасия и Сахалинской области. Одним из основных направлений научных исследований института является разработка новых информационных технологий для контроля состояния популяционного здоровья, уровня санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также методов диагностики, лечения и профилактики экологически и профессионально обусловленных заболеваний.

В профпатологии особенно важными проблемами являются недостаточность сведений о закономерностях формирования профессиональных нейроинтоксикаций и отсутствие надежных методов ранней диагностики профессиональных поражений нейротоксическими веществами — тяжелыми металлами, полихлорированными

углеводородами, пестицидами, продуктами горения [1].

В последние годы в институте разработан методический подход, который включает комплексные нейрофизиологические, психологические, биохимические и иммунологические исследования, позволяющие диагностировать токсическое поражение нервной системы профессионального генеза [2, 3]. Данные многолетних исследований института свидетельствуют о том, что основными клиническими проявлениями интоксикации, например у пожарных, являются токсическая энцефалопатия (ТЭ) и дистальная вегетативно-сенсорная полиневропатия. Выявлены особенности течения ТЭ в отдаленном периоде нейроинтоксикации в виде стойких и прогрессирующих психопатологических нарушений, доминирующих при профессиональном заболевании у пожарных [4–6]. Обоснована концепция патогенеза ТЭ в результате проведенных комплексных клинических и экспериментальных исследований (*табл.*).

Суть данной концепции состоит в том, что первичным и определяющим звеном в формировании ТЭ является состояние гистотоксической или гемической гипоксии, обусловленное отравлением химическими веществами. Наличие гипоксии с последующим расстройством проницаемости капилляров и сосудов головного мозга ведет к формированию нарушения ау-

\* Результаты исследований доложены и обсуждены на первом и втором Всероссийских съездах профпатологов (Тольятти, 2000 г.; Ростов-на-Дону, 2006 г.); I–V Всероссийских конгрессах «Профессия и здоровье» (Москва, 2002 г., 2004 г., 2005 г., 2006 г.; Иркутск, 2003 г.); годичной сессии общего собрания ВСНЦ СО РАМН (Иркутск, 2002–2006 гг.); Президиуме Сибирского отделения РАМН (Новосибирск, 2001 г., 2003 г.); отделении профилактической медицины РАМН (Москва, 2002 г.). Исследования на больных выполнены неинвазивными методами с информированного согласия пациентов и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.).

Таблица

Патогенез, клиника и лечение токсических энцефалопатий

Этиологические факторы	Механизмы развития токсических энцефалопатий	Клинические проявления	Маркеры	Методы диагностики	Лечение	Профилактика и реабилитация
Подострое, хроническое отравление токсическими веществами. Психоэмоциональный стресс, социальная фрустрация	I. Микроциркуляторные нарушения в головном мозге: • состояние гистотоксической или гемической гипоксии; • нарушение проницаемости капилляров и сосудов головного мозга	Тошнота, рвота, головокружение, потеря сознания (при подостром отравлении)			1. Антидотная, дегидратирующая, дезинтоксикационная терапия. 2. Плазмферез. 3. Гемосорбция	1. Индивидуальные средства защиты. 2. Ацизол, крезацин
	II. Нарушение ауторегуляции церебрального кровообращения: • нарушение метаболического механизма; • нарушение миогенного механизма	Упорная цефалгия, частые головокружения, вестибулокоординаторные расстройства	1. Изменение реактивности церебральных сосудов. 2. Увеличение показателей ПОЛ, снижение показателей АОЗ	1. Гипервентилиационная проба, гиперкапническая проба, РЭГ, УЗДГ экстракраниальных сосудов. 2. Антиортостатическая проба, РЭГ, УЗДГ	1. Вазоактивные средства. 2. Антиоксиданты. 3. Антиагреганты	
	III. Изменение функционирования интегративных систем мозга (изменение ритмов головного мозга)	1. Эпилептизация нейронов. 2. Нарушение психических функций. 3. Изменение функционального статуса неспецифических интегративных систем мозга	1. Изменение $\alpha$ -, $\beta$ -, $\theta$ -, $\delta$ -ритмов головного мозга. 2. Появление частых пароксизмов $\theta$ -волн	1. Электроэнцефалография. 2. Психологическое тестирование	1. Противосудорожные средства. 2. Ноотропные препараты, транквилизаторы, антидепрессанты. 3. Психотерапия. 4. Электроэнцефалографический тренинг (БОС)	
	IV Морфологические изменения в головном мозге: • морфофункциональное нарушение клеточных мембран; • апоптоз (?)		1. Наружная и внутренняя гидроцефалия. 2. Появление аутоантител к мозгоспецифическим белкам и денатурированной ДНК (?)	1. КТ и МРТ головного мозга. 2. Иммуноферментный анализ		
	V. Формирование стойкой и прогрессирующей клиники токсической энцефалопатии			Комплексная и дифференциальная диагностика	Комплексное лечение	Трехэтапная медицинская реабилитация

торегуляции церебрального кровообращения с разбалансированием метаболического и миогенного механизмов гомеостаза головного мозга. Следующим этапом развития ТЭ является изменение функционирования интегративных систем мозга, проявляющееся в виде нарушений

ритмов головного мозга. Четвертый этап патогенеза выражается морфологическими изменениями в головном мозге, что в конечном итоге приводит к формированию стойкой и прогрессирующей клиники ТЭ. Проведенные исследования позволили выявить маркеры, характерные

для соответствующих механизмов развития ТЭ, предложить методы диагностики, приемлемые для установления органической природы поражения головного мозга. Определенные механизмы формирования ТЭ являются адекватными мишенями при лечении и медицинской реабилитации больных в отдаленном периоде профессиональной нейроинтоксикации [3, 6].

Предложенная концепция патогенеза ТЭ требует дальнейшего изучения и детализации. В частности, не решен до конца вопрос о возможности развития апоптоза клеток головного мозга, необходимо уточнить значимость появления аутоантител к мозгоспецифическим белкам и денатурированной ДНК в механизме формирования ТЭ.

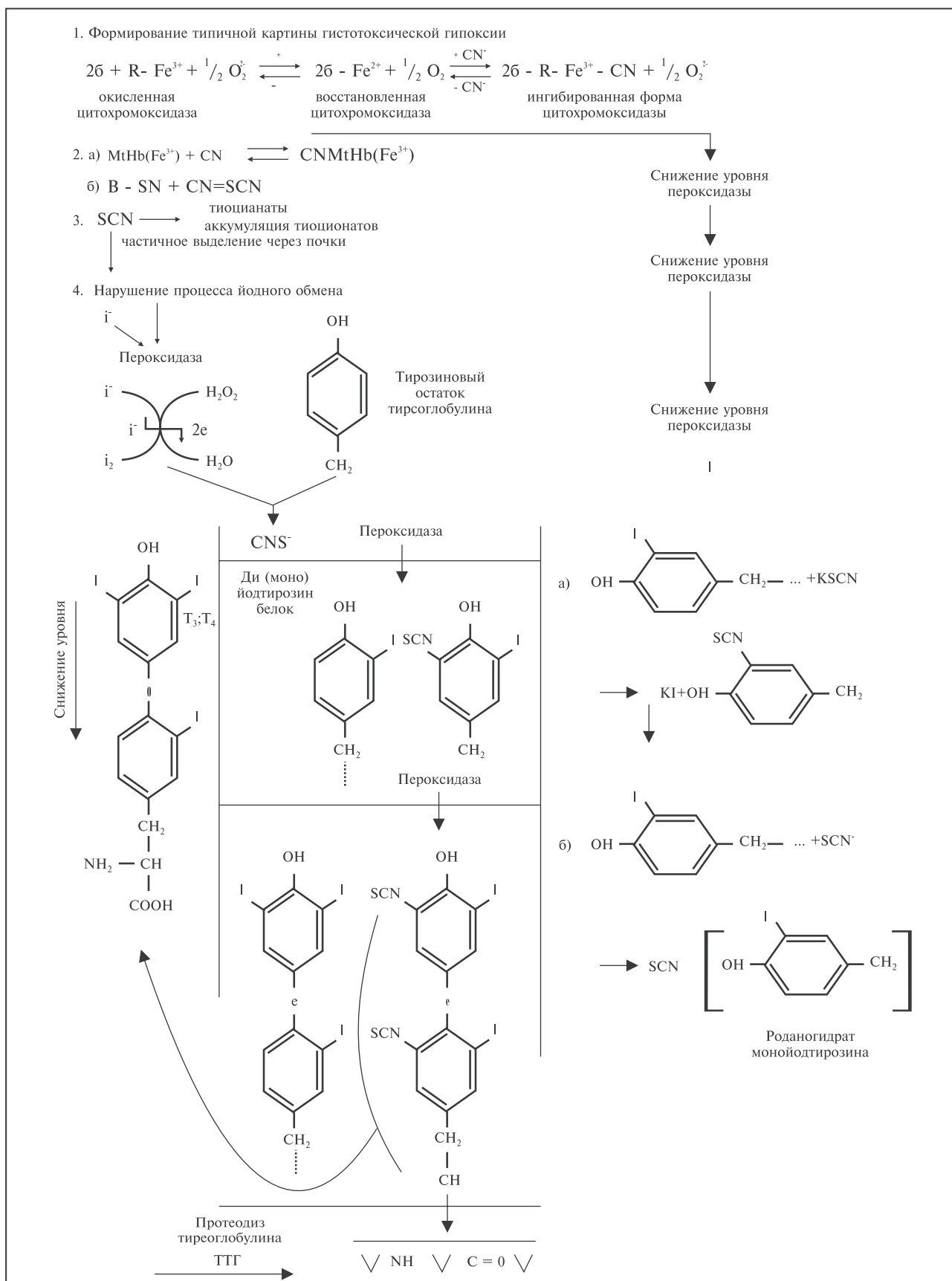
Сотрудниками института впервые определены темпы биологического старения у пожарных, при этом установлено пятикратное превышение популяционного стандарта по числу лиц с ускоренными темпами биологического старения [7]. Доказано, что экстремальное воздействие комплекса токсических веществ во время тушения пожара приводит к ускорению темпов биологического старения, вызывая выраженные диффузные общемозговые нарушения с преобладанием дисфункции срединных структур, а как следствие — дезинтеграцию психических процессов, снижение активности корковых моторных механизмов.

В клинике института разработаны способы диагностики и дифференциальной диагностики ТЭ, позволяющие на основе системного анализа нейрофизиологических, ультразвуковых, психологических, биохимических показателей с точностью до 85–90 % диагностировать токсическое поражение головного мозга у пожарных и отличать его от дисциркуляторной энцефалопатии [8, 9]. Разработаны и внедрены в практику схемы дифференцированной терапии, направленной на механизмы формирования токсического поражения мозга и на коррекцию вегетативных нарушений у пожарных, показана высокая эффективность лечения у 80 % больных.

Поражение центральной нервной системы у всех пострадавших пожарных сопровождалось вегетативно-сенсорной полиневропатией, проявляющейся акропарестезиями, иногда стойкими болями в сочетании со снижением кожной чувствительности по периферическому типу. Электронейромиографическое (ЭНМГ) обследование при интоксикации комплексом токсических веществ выявило нарушения в функционировании периферических нервов на верхних

и нижних конечностях. Наиболее чувствительным ЭНМГ-показателем при обследовании пожарных является удлинение резидуальной латентности на верхних и нижних конечностях, свидетельствующее о замедлении прохождения импульса по концевым немиелинизированным участкам нервов на конечностях. Резидуальная латентность превышала нормативную границу в 92 % случаев при тестировании срединного нерва и в 69 % при исследовании большеберцового нерва [10].

Ведущее место среди нейроинтоксикаций в структуре профессиональной заболеваемости на территории Иркутской области занимает хроническая ртутная интоксикация, для которой после прекращения больными производственного контакта с ртутью характерно прогрессирование церебрально-органической симптоматики с формированием энцефалопатии. В основе развития ТЭ лежит формирование психоорганического синдрома (органического расстройства личности) на фоне имеющихся неврологических нарушений [5]. При применении комплекса современных методов исследования были выделены ведущие клинические, нейрофизиологические, психологические и биохимические критерии в диагностике энцефалопатии ртутного генеза в отдаленном (постконтактном) периоде. Клинические критерии характеризовались мозжечковой дисфункцией в виде тремора с интенцией, атактического компонента в сочетании с вестибулопатией стволового уровня; поражением диэнцефального уровня с наличием вегетативного дисбаланса надсегментарных структур; эпилептическим синдромом. Психологические критерии проявлялись в виде психастении, высоких уровней личностной тревожности и депрессии, снижения интеллекта. Среди инструментальных критериев выявлялись снижение линейной скорости кровотока по сонным артериям головы при проведении ультразвуковой доплерографии, снижение порога судорожной готовности мозга с очаговой электроактивностью в медиобазальных отделах теменно-височных долей, подкорково-диэнцефальной дисфункцией, КТ-признаками выраженной наружной и внутренней (асимметричной) гидроцефалии, атрофии и субатрофии мозжечка, мелкоочаговых изменений в перивентрикулярной зоне теменных отделов мозга; лабораторные критерии характеризовались понижением концентрации SH-глутатиона, повышением активности каталазы и умеренными проявлениями гиперлипидемии.



*Рис. Схема формирования патогенеза хронической интоксикации цианистыми соединениями*

В институте также предложена концепция патогенеза хронической интоксикации цианистыми соединениями, позволяющая объяснить, почему в случаях выраженного увеличения щитовидной железы при хронической интоксикации цианистыми соединениями происходит сильное поглощение  $I^{131}$  при неизменяющемся уровне белка связанного с йодом и снижении синтеза Т3 и Т4 [11]. На наш взгляд, это связано с образованием роданат монойодтирозина. Именно этим можно объяснить образование белоксвязанного йода и блокированием синтеза тиреоидных гормонов за счет роданистого иона.

Признав справедливость данной концепции, патогенез хронической интоксикации цианистыми соединениями можно представить в виде стадий (рис.).

Результат первой стадии — снижение активности окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне, ингибирование цитохромоксидазы и снижение активности пероксидазы.

Вторая стадия заключается в формировании механизмов детоксикации через связывание ионов CN с метгемоглобином  $MtHb(Fe^{3+}) + CN^{-} = CNMtHb(Fe^{3+})$  и путем образований тиоцианатов  $B + SH + CN^{-} = SCN^{-}$ .

Третья стадия характеризуется кумуляцией тиоцианатов и их частичным выведением через почки.

Рассмотренные стадии патогенеза также сопровождаются снижением активности окислительно-восстановительных процессов.

Выполненный цикл исследований позволил наряду с решением сугубо научных проблем обосновать новые формы профессиональных заболеваний при хроническом воздействии нейротропных веществ и цианистых соединений, ранее не зафиксированных приказом № 90 Минздрава Российской Федерации, — токсическая энцефалопатия и полинейропатия у пожарных, гипотиреоз и кожные заболевания (дерматиты у рабочих золотоизвлекательных фабрик).

Четвертая стадия связана с нарушением синтеза Т3 и Т4 за счет образования роданогидрат монойодтирозина и (или) присоединения в тирозиновом остатке тиреоглобулина группы  $SCN^{-}$  вместо йода.

Длительные исследования института, связанные с изучением влияния вибрации, шума и инфразвука на организм работающих, позволили выявить динамику и последовательность изменений показателей основных функциональных систем: центральной и периферической не-

рвной систем, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной. Полученные результаты дали возможность значительно углубить и дополнить теорию энергетического воздействия вибрации на организм человека.

Проведенные модельные регрессионные исследования позволили выявить новые зависимости в системе «доза — время — эффект», внести существенный вклад в развитие теории риска возникновения профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов и подойти к обоснованию критериев донозологической диагностики профессиональной патологии. Установлена общая закономерность реагирования организма на действие факторов физической природы, связанная с однонаправленным изменением показателей основных функциональных систем с четко выраженной зависимостью системы «доза — время — эффект».

Выявленные изменения со стороны основных функциональных систем организма человека при стрессовом воздействии физических факторов производственной среды позволили подойти к теоретическому обоснованию и разработке общей концепции формирования сенсорного конфликта и его роли в патогенезе профзаболеваний. Суть концепции заключается в следующем: при действии на организм физических факторов, наряду с общеизвестными изменениями показателей функционирования основных систем, формируется стойкий очаг возбуждения, который изменяет соотношение и объем импульсаций с механо- и интерорецепторов сенсорных систем, оказывает тормозное влияние на механизмы, регулирующие сенсорный вход, блокирует поступление импульсаций от сенсорных систем в ЦНС, генерирует неадекватные стимулы импульсы, обуславливая и неадекватную ответную реакцию — возникает сенсорный конфликт. Разработанная теория объясняет формирование полисистемных и мультивариантных нарушений в организме при профессиональных заболеваниях, стойкое и длительное течение патологического процесса, его прогрессирование, низкую эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Следует отметить, что при минимизации (депривации) воздействия физических факторов на организм пусковой патогенетический механизм носит обратный характер. При этом дальнейшая реализация адаптационных, дезадаптационных реакций и формирование компенсированных и некомпенсированных функциональных состояний происходит по уже известной схеме.



Данное обстоятельство является обратной стороной одного общебиологического явления, теоретического обоснования которому пока нет. В то же время, располагая имеющейся информацией и корреспондируясь с общеизвестной физической теорией волновых полей, можно обосновывать теорию биологического реагирования организма при действии волновых полей.

Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на изучение механизмов формирования сенсорного конфликта и способов его разблокирования. Именно на этом направлении возможен прорыв в разработке новых способов диагностики, лечения и профилактики соответствующей профессиональной патологии.

В течение многих лет для верификации диагноза полиневропатии вибрационного генеза в клинике института активно применяется стимуляционная электронейромиография. При вибрационной болезни (ВБ) от воздействия локальной вибрации функциональные изменения нервных стволов регистрируются не только на верхних, но и на нижних конечностях. Наиболее чувствительными показателями являются увеличение резидуальной латентности, выявляемое при исследовании нервов на верхних (80–85 %) и нижних (83 %) конечностях и повышение значения проксимально-дистального коэффициента, рассчитываемое для срединного (67 %) и локтевого (70 %) нервов. Также отмечено ущемление нерва с развитием туннельной невропатии, когда компримируется локтевой нерв в кубитальном канале (76 %), срединный нерв в карпальном канале (44 %). Вовлечение нервных стволов на ногах, протекающее чаще всего в латентной форме без клинически значимых проявлений, может быть обусловлено при ВБ генерализованным расстройством микроциркуляции либо нарушением регуляторных функций ЦНС [12].

Среди методов терапии ВБ наибольшая эффективность наблюдалась при использовании сочетанной корпорально-аурикулярной рефлексотерапии (СКАРТ), которая обеспечивает более быстрое купирование боли, а также оказывает разностороннее влияние на механизмы формирования ВБ. Учитывая сложность патогенеза и полиморфизм клинической картины ВБ, лечение строго индивидуализировалось, основываясь на выявлении у большинства больных гиперкортизолемии, пониженного содержания тиреоидных гормонов, иммунодефицитного состояния и изменения ЭНМГ-показателей. Положительные результаты при применении СКАРТ отмечены в 92,8 % случаев [13].

Дальнейшие перспективы мы видим в проведении фундаментальных исследований, направленных на изучение ведущих механизмов формирования различных нозологических форм профессиональных нейроинтоксикаций. Необходимы внедрение современных компьютеризированных диагностических систем, обоснование информативных показателей и диагностических критериев, ориентированных на раннее выявление профессиональных заболеваний, организация выпуска информационного бюллетеня по инновационным диагностическим методам в профпатологии. Перспективным методом лечения в профпатологии считаем применение способа, основанного на биологической обратной связи (БОС). Пилотные исследования по использованию курса температурно-миографического и ЭЭГ-альфа-тренинга для коррекции психоневрологических нарушений у пострадавших пожарных показали высокую их эффективность. Индекс эффективности в группе больных, пролеченных БОС-тренингом достоверно преобладал над индексом в группе с общепринятой терапией ( $3,05 \pm 0,1$  и  $2,03 \pm 0,06$  соответственно;  $p < 0,01$ ) [14].

## OCCUPATIONAL PATHOLOGY: STUDY RESULTS AND PERSPECTIVES

*V.S. Rukavishnikov, S.F. Shayakhmetov, O.L. Lakhtman, V.A. Pankov*

The principal results of the fundamental scientific studies, performed by the Research Institute of Industrial Medicine and Human Ecology, Scientific Centre of Medical Ecology, Eastern-Siberian Scientific Centre of Rams, t. Angarsk, Russia, dealing with the actual issues in the field of pathogenesis, diagnostics and treatment of occupational diseases are represented in this paper. The further development perspective of occupational pathology in Eastern Siberia are outlined.

## Литература

1. Лакхман О.Л., Колесов В.Г., Андреева О.К. и др. Проблемы профессиональной нейроинтоксикации в современных условиях // Бюл. науч. совета «Медико-экологические проблемы работающих». М., 2003. 38–39.
2. Колесов В.Г., Бодяенкова Г.М., Бенеманский В.В. и др. Диагностика и медицинская реабилитация в отдаленном периоде профессиональной нейроинтоксикации у пожарных: Пособие для врачей. Иркутск, 2004. 36 с.
3. Лакхман О.Л. Отдаленные последствия профессиональной нейроинтоксикации (механизмы фор-

мирования, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2004. 46 с.

4. Колесов В.Г., Лахман О.Л., Бенеманский В.В. и др. Прогрессиентность токсической энцефалопатии у пожарных // Мед. труда и пром. экология. 2003. 3. 28–31.

5. Колесов В.Г., Мещерягин В.А., Лахман О.Л. и др. Психопатологические проявления отдаленного периода профессиональных нейроинтоксикаций // Ж. неврологии и психиатрии. 2005. 1. 25–29.

6. В.С. Рукавишников, Лахман О.Л., Бенеманский В.В. и др. Токсическая энцефалопатия: патогенез, клиника и лечение // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2003. 3. 93–101.

7. Шевченко О.И., Потрохов О.И., Лахман О.Л. Влияние комплекса токсических веществ, содержащего диоксиноподобные соединения, на темпы биологического старения ликвидаторов пожара // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2000. 2. 97–100.

8. Пат. РФ. № 2271143. от 10.03.2006. Способ дифференциальной диагностики токсической энцефалопатии от воздействия комплекса токсических веществ и дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатии / Е.В. Катаманова, В.Г. Колесов, О.Л. Лахман, В.П. Ильин.

9. Пат. РФ. № 2279091.от 27.06.2006. Способ диагностики токсической энцефалопатии от воздействия комплекса токсических веществ / Е.В. Катаманова, В.Г. Колесов, О.Л. Лахман, В.П. Ильин.

10. Русанова Д.В., Лахман О.Л. Поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути и комплекса токсичных веществ // Мед. труда и пром. экология. 2005. 2. 28–32.

11. Рукавишников В.С. Медицина труда на золотоизвлекательных фабриках: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1999. 47 с.

12. Русанова Д.В., Лахман О.Л. Электронейромиография в диагностике вибрационной болезни и профессиональной полиневропатии // Мед. труда и пром. экология. 2007. 6. 31–36.

13. Колесов В.Г., Лахман О.Л. Вибрационная болезнь у горнорабочих Крайнего Севера // Мед. труда и пром. экология. 2001. 2. 7–11.

14. Шевченко О.И., Колесов В.Г., Катаманова Е.В. Биоуправление при лечении пожарных в отдаленном периоде профессиональной нейроинтоксикации // Бюл. СО РАМН. Новосибирск, 2004. 3 (113). 30–35.