

ОСТЕОПОРОЗ: ВЛИЯНИЕ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ НА МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ*

Остеопороз – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характерные проявления которого – снижение массы костной ткани и нарушение её микроархитектуры (рис. 1), – обуславливают снижение прочности кости и повышенный риск переломов [1].

Заболевание развивается постепенно и клинически в основном выявляется после переломов. Это послужило основанием назвать его «безмолвной болезнью», «скрытой эпидемией».

По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз сегодня – одно из наиболее распространенных заболеваний. Заболевание стоит в одном ряду с сердечно-сосудистой и онкологической патологией, сахарным диабетом. Ежегодная частота возникновения остеопорозных переломов у женщин больше, чем совокупная частота развития инфаркта миокарда, инсульта и рака молочной железы [2].

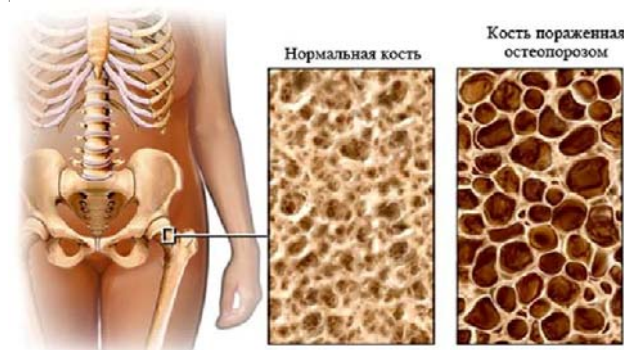


Рис. 1. Микроархитектура костной ткани шейки бедра в норме и при остеопорозе

Частота остеопороза повышается с возрастом (рис. 2), и по мере роста продолжительности жизни и числа пожилых людей, особенно женщин, увеличивается частота этого состояния (рис. 3), делая его одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Остеопорозом в России страдает более 14 млн человек [3].



КАМИЛОВ
Феликс Хусаинович,
член-корреспондент АН РБ

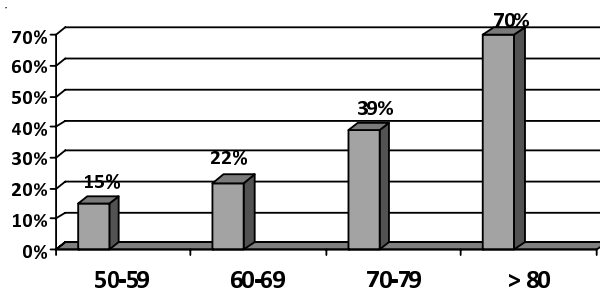


Рис. 2. Частота выявления остеопороза в общей популяции населения в зависимости от возраста

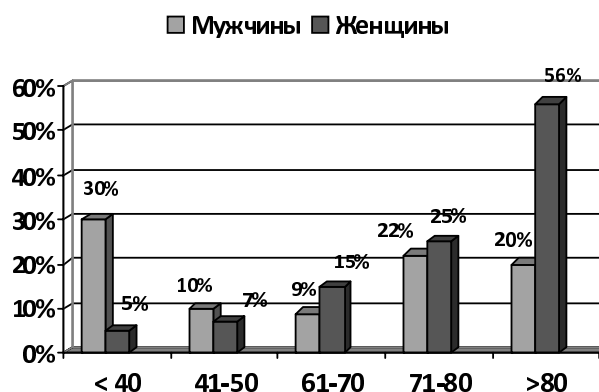


Рис. 3. Возрастное распределение распространенности остеопороза у мужчин и женщин

* Доклад на заседании Президиума АН РБ 14 декабря 2010 г.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями и осложнениями – нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, прежде всего, шейки бедра и лучевой кости (рис. 4).

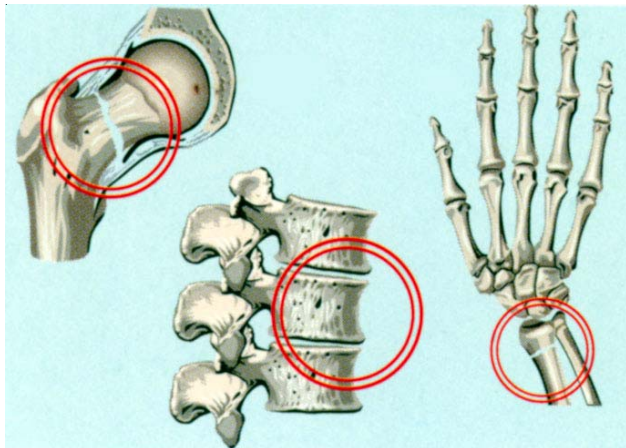


Рис. 4. Участки скелета, наиболее часто подвергающиеся остеопоротическим переломам

Это обуславливает подъем заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большие материальные затраты в области здравоохранения.

В европеоидных популяциях у 40% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше (рис. 5) выявляется один клинически выраженный перелом [7].

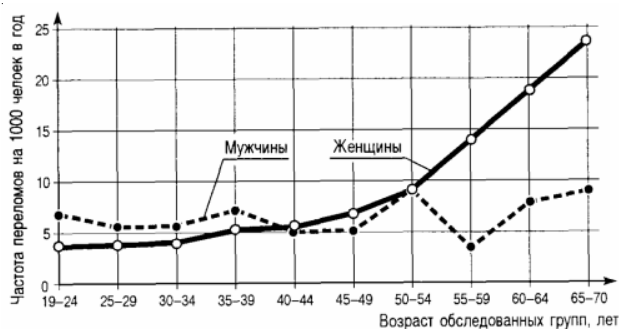


Рис. 5. Частота остеопоротических переломов в разных возрастных группах

Согласно официальной статистике, ежегодно в России у людей старше 50 лет диагностируется в среднем 106 случаев переломов проксимального отдела бедренной кости и 426 – переломов дистального отдела предплечья [5] на 100 000 населения (рис. 6).

Число переломов бедра в 1990 г. в мире составило 1,26 млн случаев, к 2025 г. по расчетам оно возрастет до 2,6 млн, а к 2050 г. –

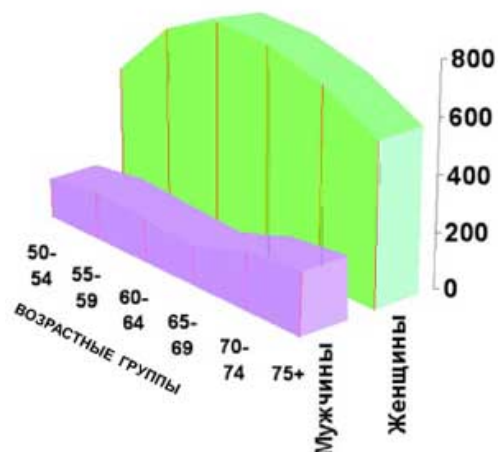


Рис. 6. Число переломов дистального отдела предплечья (на 100000 населения) в зависимости от возраста

до 4,5 млн ежегодно. В России у людей старше 50 лет каждую минуту происходит 7 переломов позвонков и 17 внепозвоночных переломов, каждые 5 минут – перелом шейки бедра [3]. Смертность в течение первого года после перелома бедренной кости составляет 30%. Из выживших через год после перелома – 78%, а через 2 года 65,5% нуждаются в постоянном уходе [4].

Президиум Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г. принял патогенетическую классификацию остеопороза:

А. Первичный

- постменопаузальный (I тип);
- сенильный (II тип);
- ювенильный;
- идиопатический.

Б. Вторичный

заболевания:

- эндокринной системы;
- ревматические;
- органов пищеварения;
- почек;
- крови;
- другие заболевания и состояния;
- генетические нарушения.

В развитии остеопороза существенную роль играют и другие факторы: экологические, производственные; действие вибрации, электромагнитных волн, химических агентов и др.

Вместе с тем имеются лишь единичные сообщения о влиянии химических загрязнителей на обмен костной ткани. Так, описано остео-

токсическое действие общих химических загрязнителей в промышленно развитых городах: CO, NO₂, NH₃, SO, SO₂, SO₃, SH, бензола, толуола, формальдегида; а также пестицидов, ряда тяжелых металлов, алюминия, фтора, галлия [2]. Характеристика действия на метаболизм костной ткани вредных факторов химической природы и разработка при этом корректирующей терапии остаётся в проблеме остеопороза наименее изученным. Надо при этом заметить, что на предприятиях химической промышленности заболевания костно-суставной системы среди болезней с временной утратой трудоспособности занимают 3-4-е места [6].

Республика Башкортостан – регион, в котором предприятия химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности представляют ведущую отрасль народного хозяйства.

В этой связи в последние годы наш коллектив (Ф.Х. Камиллов, И.А. Меньшикова, Л.М. Мустаева, Э.Р. Бикметова, Г.В. Иванова) изучает влияние химических соединений, в частности хлорпроизводных низкомолекулярных алифатических углеводородов, на обменные процессы в костной ткани.

Во время плановых профилактических медицинских осмотров работников химического производства – ЗАО «Каустик» г. Стерлитамака – нами проведено обследование состояния минеральной плотности костной ткани (МПК). При этом были выделены 2 группы. Основную группу составили 374 рабочих производственных цехов, в т.ч. 113 мужчин и 261 женщина, которые в процессе трудовой деятельности практически всю рабочую смену контактируют в низких (менее ПДК) концентрациях с такими хлорпроизводными алифатических углеводородов, как гидрохлорид, дихлорэтан, дихлорпропан, 3-хлорпропен-1, 3-хлор-1,2-эпоксипропан, 1,2,3-трихлорпропан, эпихлоргидрин, хлорвинил, поливинилхлорид и др. Рабочих этой группы представляли: аппаратчики синтеза, перегонки, адсорбции, пиролиза, сжигания, хлорирования, подготовки сырья, отпуска продукции; слесари-ремонтники; электромонтёры; машинисты компрессорных установок; слившицы-разливщицы; механики, мастера, операторы производственных линий и др.

По содержанию вредных веществ в воздухе рабочей зоны условия труда работников основных профессиональных групп в производствах каустика, винилхлорида и поливинил-

хлорида относятся к вредным (3-й класс I–II степени вредности и опасности).

Контрольную группу составили 62 мужчины и 68 женщин – работники административно-управленческого аппарата, бухгалтерии и других служб того же предприятия, – не имеющие производственного контакта с указанными хлорпроизводными.



Рис. 7. Общий вид аппарата «Omnisense 7000S»

Ультразвуковая костная денситометрия по скорости прохождения ультразвуковой волны позволяет определить состояние костной ткани. Нами были произведены измерения нижней трети лучевой кости и середины диафиза большеберцовой кости на аппарате «Omnisense 7000S» (Израиль) (рис. 7) с использованием общеевропейской программы по Т-критерию или количеству отклонений (SD) от стандартных показателей при достижении максимального значения минеральной плотности кости (рис.8).

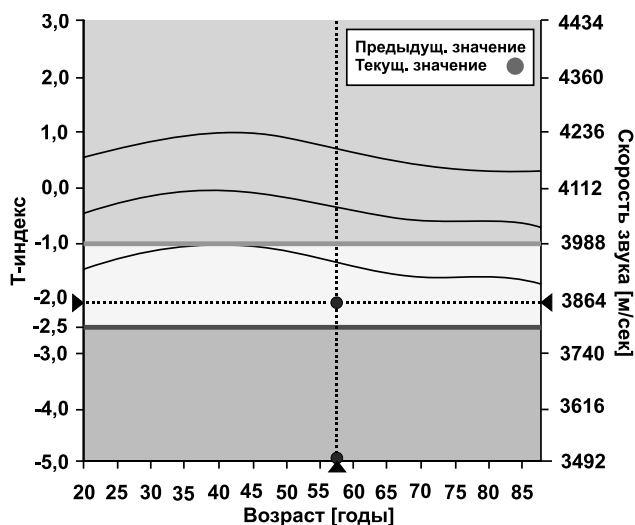


Рис. 8. Денситометрическая картина остеопенического синдрома

Т от +1,0 SD до -1,0 SD – норма (риск переломов – 1-й уровень, низкий);

Т от -1,1 SD до -2,5 SD – остеопения (риск переломов – 2-й уровень, умеренный);

Т от -2,6 SD и ниже – остеопороз без предшествующих переломов (риск переломов – 3-й уровень, высокий);

Т от -2,6 SD и ниже с предшествующими переломами (риск переломов – 4-й уровень, очень высокий).

У мужчин основной группы снижение МПК выявлено в целом у 74,7% (рис. 9).

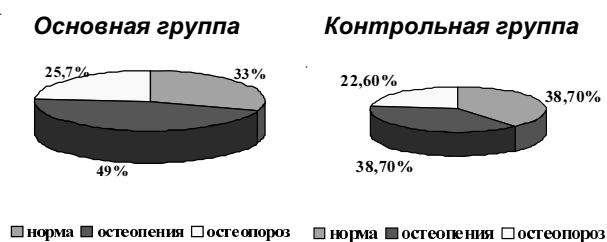


Рис. 9. Распространенность снижения костной прочности у мужчин – работников химического предприятия (ЗАО «Каустик», г. Стерлитамак)

У женщин основной группы снижение МПК выявлено у 82,8% (рис. 10).

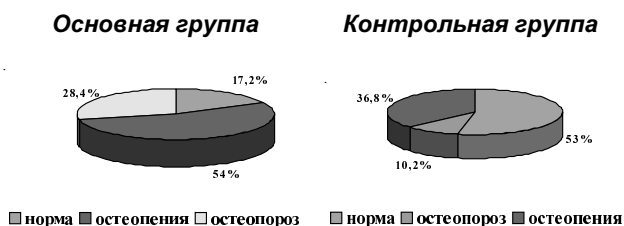


Рис. 10. Распространенность снижения костной прочности у женщин – работниц химического предприятия (ЗАО «Каустик», г. Стерлитамак)

С увеличением стажа работы в производстве с вредными условиями труда остеопороз выявляется чаще. У женщин: до 5 лет – 17,3%, 6 – 10 лет – 18,9%, 11 и более лет – 37,6%. У мужчин: до 5 лет – 8,4%, 6 – 10 лет – 25,1%, 11 и более лет – 39,5% (рис. 11).

У работников основной группы статистически значимо снижалось в плазме крови содержание Са, Р и Mg, повышалась активность щелочной фосфатазы, что подтверждает нарушения фосфорно-кальциевого обмена и свидетельствует об ускорении резорбции костной ткани.

Изучение уровня половых гормонов показало, что у работниц, контактирующих в условиях производства с хлороорганическими компонентами, снижено содержание эстрадиола,

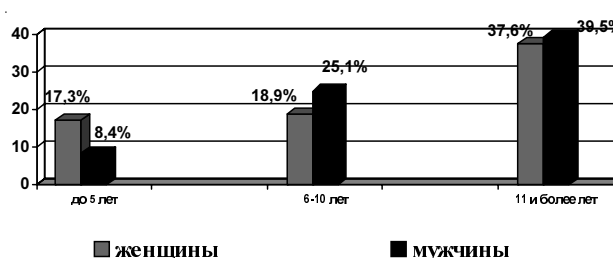


Рис. 11. Зависимость обнаружения остеопороза от стажа работы у работников основных профессий производственных цехов, в %

а у мужчин – тестостерона (рис. 12). Половые гормоны – эстрадиол у женщин и тестостерон – у мужчин оказывают существенное влияние на обмен костной ткани, стимулируя процессы остеобразования и снижая её рассасывание. Снижение среднего уровня тестостерона у мужчин старше 40 лет, работающих в химическом производстве, достигает критического уровня – 12 нмоль/л.

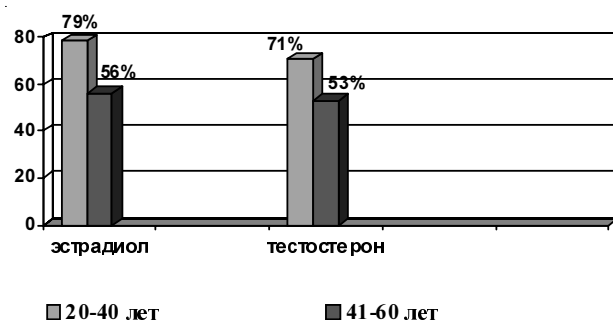


Рис. 12. Уровень половых гормонов у работников химического предприятия, имеющих производственный контакт с хлороорганическими углеводородами, в зависимости от возраста (в % к контролю)

Механизм токсического действия большинства хлорпроизводных органических соединений связано с индукцией микросомальных цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ, генерирующих значительное количество активных кислородных радикалов. Кроме того, активация свободнорадикального окисления является одним из неотъемлемых компонентов неспецифического звена синдрома стресс-адаптация [2].

Для характеристики состояния процессов свободнорадикального окисления у 98 мужчин и 80 женщин производственных цехов (основная группа) было проведено исследование железоиндуцированной хемилюминесценции и общей антиокислительной активности плазмы крови. У 53,1% мужчин и 45,0% женщин было

выявлено существенное снижение антиоксидательной защиты с одновременным повышением интенсивности радикалообразования. В группе контроля у 14,3% мужчин и 8,8% женщин наблюдалась одновременная активация свободнорадикальных и антиоксидательных процессов плазмы крови, свидетельствующая о компенсации течения этих процессов.

В целях исследования возможных механизмов остеотоксического влияния хлорированных производных низкомолекулярных алифатических углеводов при нагрузке малой интенсивности у работников химического предприятия нами была предпринята серия экспериментов с внутрижелудочным введением дихлорэтана, постоянно присутствующего в воздухе рабочей зоны производственных цехов. Дихлорэтан вводили с оливковым маслом в течение двух месяцев ежедневно в дозах 0,042 мг/100 г и 0,084 мг/100 г массы половозрелых белых крыс. Суммарные дозы дихлорэтана составили, соответственно, 0,05 ЛД₅₀ и 0,1 ЛД₅₀. Животные контрольной группы получали ежедневно оливковое масло. При этом изучены:

- относительная масса бедренной, большеберцовой и плечевой кости;
- изменение толщины кортикального слоя этих костей;
- содержание в плазме крови общего и ионизированного кальция, магния, фосфора;
- уровень маркеров ремоделирования костной ткани: С-концевых тепопептидов костного коллагена (маркер резорбции) и костной щелочной фосфатазы (маркер остеогенеза);
- содержание в костной ткани свободного оксипролина, белковосвязанного оксипролина, гликозаминогликанов;
- включение в коллаген костной ткани радиоактивного ¹⁴С-пролина, в неколлагеновые белки – ¹⁴С-тирозина;
- железоиндуцированная хемилюминесценция гомогената костной ткани (оценена интенсивность свободнорадикальных процессов);
- уровень первичных и вторичных продуктов липопероксидации в костной ткани;
- общая антиоксидательная активность костной ткани;
- активность в костной ткани антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы;
- уровень половых (эстрадиол, тестостерон) и гонадотропных гормонов: фоллитропина, лютропина, пролактина;

– уровень кatabолических гормонов: паратгормона, кортизола;

– метаболическая функция печени;

– гистологическая картина костной ткани.

Результаты исследования показали, что интоксикация дихлорэтаном дозозависимо вызывает у животных следующие изменения:

– снижаются относительная масса и толщина кортикального слоя трубчатых костей;

– снижается уровень в плазме крови общего и ионизирующего кальция, фосфора, а содержание магния повышается;

– в плазме крови более чем в 2 раза увеличивается содержание маркера резорбции кости – С-концевых тепопептидов коллагена типа I, а активность костной щелочной фосфатазы (маркера новообразования кости) повышается незначительно, что свидетельствует о превалировании процессов резорбции;

– в костной ткани содержание свободного оксипролина повышается, а белковосвязанного оксипролина снижается, что показывает интенсификацию кatabолизма основного белка кости – коллагена;

– уменьшается включение радиоактивных аминокислот ¹⁴С-пролина в коллаген, а ¹⁴С-тирозина – в неколлагеновые белки кости, что отражает снижение биосинтетических процессов;

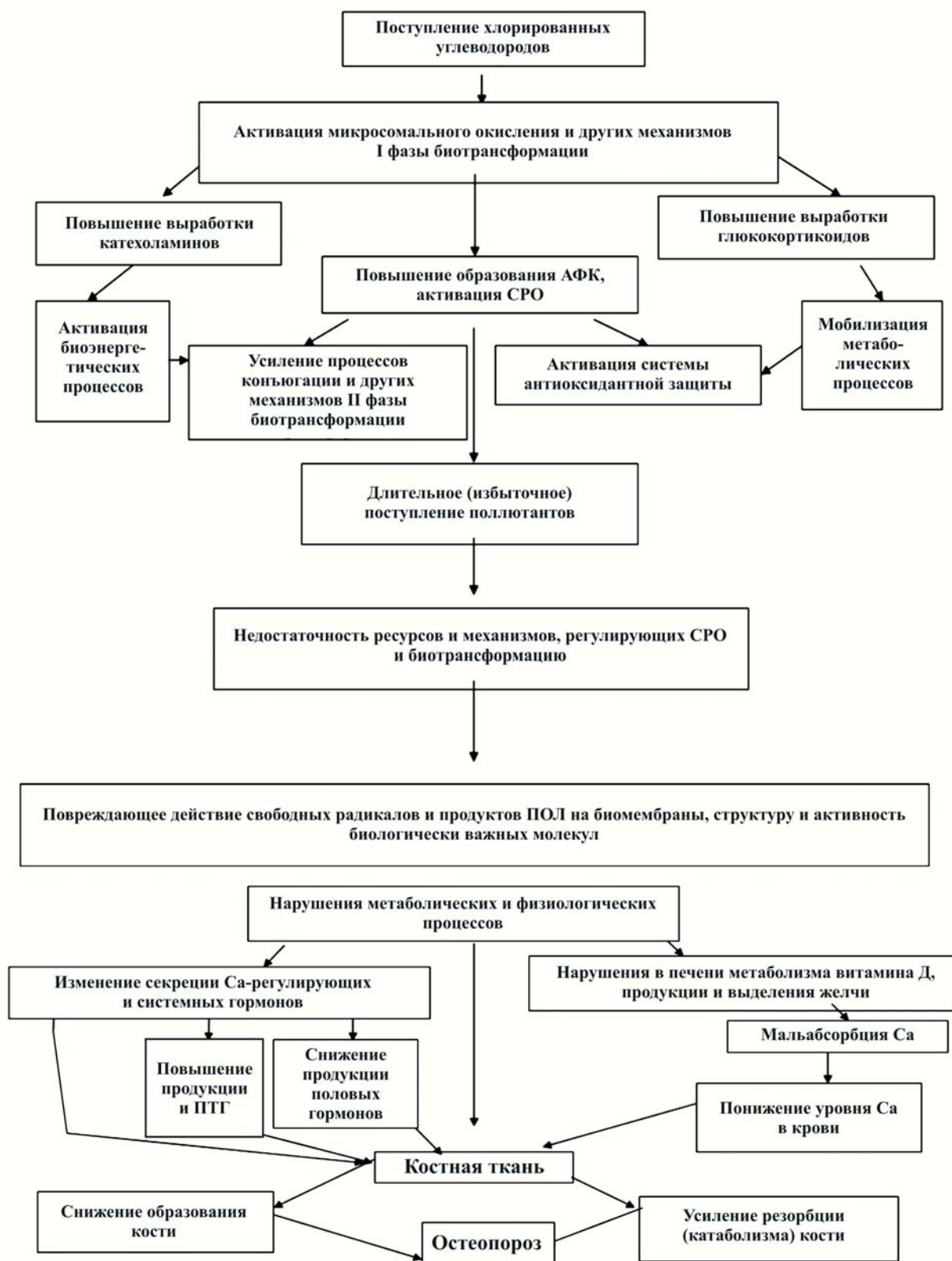
– в трубчатых костях наблюдается дезорганизация микроструктуры с развитием в отдельных участках эпифизов и диафиза деструкции и остеодистрофии, сочетающихся с активацией остеогенеза, заменой костной ткани волокнистой соединительной, нарушением минерализации вновь образованных остеонов;

– в костной ткани наблюдаются интенсификация радикалообразования и накопление первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов;

– снижается как общая антиоксидательная активность костной ткани, так и активность основных антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы;

– уменьшается секреция основных половых гормонов: эстрадиола у самок, тестостерона у самцов животных на фоне колебаний уровня гонадотропных гормонов – фолликулостимулирующего, лютеинизирующего – и лактиотропина;

– повышается уровень кортизола и паратиреоидного гормона, оказывающих кatabолическое влияние на обмен костной ткани;



АФК – активные формы кислорода, СРО – свободно-радикальное окисление, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ПТГ – паратгормон

– снижается метаболическая и желчевыделительная функции печени.

На основе полученных результатов составлена обобщенная схема механизмов остеотоксического действия хлорированных углеводов (рис. 13).

Литература

1. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Консилиум. 2002. № 6; – С. 240–244.
2. Казимирко В.В., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. – Киев; Морион, 2006.
3. Лесняк О.М. Социально-экономическое бремя остеопороза для Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. – 2010. № 7 (приложение) – С. 27.
4. Меньшикова Л.В., Храмцова И.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия // Остеопороз и остеопатии. – 2002. № 1 – С. 8–11.
5. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под. ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской – М.: ГЭОТАР – «Медиа», 2010.
6. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // Медицина труда и промэкология. – 2008.
7. Melton L.J.III. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population // J / Bone Mineral Res. – 2003. V. 18 – P. 1139–1141.

К сведению читателей

Вышла книга:

Алкоголизм и социально-нравственное здоровье общества: материалы межрегиональной научно-практической конференции (Уфа, 9 апреля 2010 г.) / Составители В.П. Афанасьев, Е.М. Минеев. – Уфа: АН РБ, Гилем, 2010. – 196 с.

В сборнике представлены материалы межрегиональной научно-практической конференции «Алкоголизм и социально-нравственное здоровье общества». Авторами рассматриваются проблемы алкоголизма среди детей и подростков, его влияние на семейные отношения, духовно-нравственное здоровье общества. Анализируется роль институтов гражданского общества в профилактике алкоголизма.

Издание адресовано социальным работникам, психологам, социологам, демографам, а также представителям органов государственной власти и управления.

