

## Раздел VIII. МЕДИЦИНА ТРУДА

### МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Бабанов С.А., Бараева Р.А.**

*Самарский государственный медицинский университет,  
Россия, Самара*

*В данной статье рассмотрены механизмы повреждения эндотелия при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией. Авторами исследованы биомаркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД): эндотелин-1 (EDN1), фактор Виллебранда (VWF), провоспалительные и противовоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4). В ходе исследования определено участие биомаркеров эндотелиального повреждения в механизмах формирования сосудистых нарушений при сочетанном течении вибрационной болезни и артериальной гипертензии, которые необходимо учитывать при прогнозировании, ранней диагностике, профилактике и разработке патогенетических подходов в терапии этих заболеваний.*

**Ключевые слова:** *вибрационная болезнь; артериальная гипертензия; эндотелин-1; фактор Виллебранда; провоспалительные цитокины; эндотелиальная дисфункция*

### MECHANISMS OF ENDOTHELIAL DAMAGE WITH COMBINED VIBRATION DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

**Babanov S.A., Baraeva R.A.**

*Samara State Medical University,  
Russia, Samara*

*This article describes the mechanisms of damage to the endothelium in vibration disease and its combination with arterial hypertension. The authors investigated biomarkers of endothelial dysfunction (ED): endothelin-1 (EDN1), von Willebrand factor (VWF), pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4). The study determined the involvement of endothelial damage biomarkers in the mechanisms of formation of vascular disorders in the combined course of vibration disease and arterial hypertension, which must be considered when predicting, early diagnosis, prevention and development of pathogenetic approaches in the treatment of these diseases*

**Key words:** *vibration disease; arterial hypertension; endothelin-1; von Willebrand factor; proinflammatory cytokines; endothelial dysfunction*

Вибрационная болезнь (ВБ) во многих регионах России занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний, приводит к утрате профессиональной трудоспособности, поражая лиц молодого возраста [1, 2].

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек). Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются ведущими причинами смертности населения в Российской Федерации.

В современном обществе наблюдается значительная распространенность АГ, составляя 30-45% среди взрослого населения, так в российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40% [3].

В основе патогенеза сосудистых нарушений при ВБ лежит дисфункция сосудистого эндотелия, обусловленная как прямым повреждающим действием вибрации на эндотелий сосудов, так и нейрогормональным и рефлекторным механизмами, приводящими к вазоспазму и расстройствам микроциркуляции [4,5,6].

Наиболее часто ВБ сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно, с АГ. При сочетанном течении ВБ и АГ имеет место синдром взаимного отягощения, обусловленный нарушением функционального состояния эндотелия и гемостаза [7,8,9].

Таким образом, исследование механизмов эндотелиального повреждения при ВБ и в сочетании с АГ, разработка и внедрение в практическое здравоохранение диагностического алгоритма по прогнозированию, выявлению и профилактике сосудистых нарушений у лиц виброопасных профессий, является актуальной задачей для современной профпатологии.

**Цель исследования** изучить механизмы эндотелиального повреждения при изолированном течении ВБ и в сочетании с АГ, исследовать уровни эндотелина-1, фактора Виллебранда, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4).

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 84 пациента с различными формами и степенью тяжести ВБ и 61 пациент с ВБ второй степени (общая, локальная вибрация) в сочетании с АГ. Группу контроля составили 30 человек, не имеющих контакта с производственной вибрацией, признанные здоровыми по данным медицинского осмотра.

Уровень эндотелина-1 (EDN1) в сыворотке крови определяли при помощи набора реагентов: BI-20052 Endothelin (1-21) фирмы «Biomedica», иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания).

Содержание фактора Виллебранда (VWF) в сыворотке крови проводилось набором реагентов НПО-РЕНАМ (Момот А.П., 2006).

Уровни цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания). Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием программы *Microsoft Office Excel 2007*, статистического пакета *Statistica 7.0* (Stat Soft inc, USA).

**Результаты исследования.** У пациентов с ВБ выявлено достоверно значимое повышение уровня EDN1, как при изолированном течении ВБ, так и при сочетании ВБ и АГ. При ВБ первой степени от действия локальной вибрации уровень EDN1 составил  $0,36 \pm 0,03$  фмоль/мл, ( $p < 0,01$ ), при второй степени –  $0,44 \pm 0,04$  фмоль/мл, ( $p < 0,001$ ), что статистически достоверно. При ВБ первой степени от действия общей вибрации уровень EDN1 составил  $0,34 \pm 0,04$  фмоль/мл, ( $p < 0,01$ ), при второй степени –  $0,47 \pm 0,03$  фмоль/мл, ( $p < 0,001$ ), что также статистически достоверно.

Однако, наиболее значимое повышение уровня EDN1 в сыворотке крови наблюдалось у пациентов с ВБ в сочетании с АГ, независимо от вида действующей вибрации. Так, при действии локальной вибрации – при ВБ второй степени в сочетании с АГ уровень EDN1 составил  $0,56 \pm 0,02$  фмоль/мл, ( $p < 0,001$ ), при действии общей вибрации - при ВБ второй степени в сочетании с АГ уровень EDN1 составил  $0,59 \pm 0,04$  фмоль/мл, ( $p < 0,001$ ), соответственно.

При исследовании VWF у пациентов с ВБ и в сочетании с АГ достоверно значимое повышение уровня данного фактора в сыворотке крови отмечалось при первой –  $134,4 \pm 3,5\%$ , ( $p < 0,05$ ), при второй степени ВБ от действия общей вибрации –  $162,3 \pm 4,7\%$ , ( $p < 0,001$ ), при ВБ второй степени в сочетании с АГ –  $189,2 \pm 2,9\%$ , ( $p < 0,001$ ).

Повышение уровня VWF в сыворотке крови больных ВБ второй степени от действия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимым не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными при изолированном течении ВБ второй степени от действия общей вибрации ( $p < 0,05$ ).

Менее значимое отличие, по сравнению с контролем, выявлено при ВБ от действия локальной вибрации: при первой степени  $108,0 \pm 3,2\%$ , ( $p > 0,05$ ), при второй степени  $129,3 \pm 2,4\%$ , ( $p < 0,05$ ), при второй степени в сочетании с АГ  $154,1 \pm 1,9\%$ , ( $p < 0,01$ ). При этом, повышение VWF в сыворотке крови в группе больных ВБ второй степени от действия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимым не только по сравнению с контрольной группой, но

и в сравнении с больными при изолированном течении ВБ второй степени от действия локальной вибрации ( $p < 0,05$ ).

Также, в исследовании повышение содержания EDN1 в сыворотке крови у пациентов с ВБ коррелирует с повышением уровня VWF, независимо от характера вибрации, при сочетании ВБ и АГ – выявлена прямая сильная корреляция с уровнем VWF ( $r = 0,726^{***}$  – локальная вибрация;  $r = 0,792^{***}$  – общая вибрация).

При исследовании цитокинового профиля у пациентов с ВБ от воздействия локальной и общей вибрации и в сочетании с АГ определено изменение концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Достоверно повышена концентрация TNF- $\alpha$  у больных ВБ независимо от вида действующей вибрации, но наиболее значимо – при сочетанном течении ВБ и АГ.

Так, при ВБ первой степени от действия локальной вибрации концентрация TNF- $\alpha$  составила  $7,48 \pm 0,13$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ); при ВБ второй степени от действия локальной вибрации –  $7,40 \pm 0,19$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ), а при сочетанном течении ВБ второй степени от действия локальной вибрации и АГ концентрация –  $7,62 \pm 0,17$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

В группе пациентов с ВБ первой степени от действия общей вибрации концентрация TNF- $\alpha$  составила  $7,40 \pm 0,15$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ); при ВБ второй степени от действия общей вибрации концентрация –  $7,86 \pm 0,19$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ), а при сочетанном течении ВБ второй степени от действия общей вибрации и АГ –  $8,24 \pm 0,14$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

При ВБ первой степени от действия локальной вибрации концентрация IL-1 $\beta$  составила  $47,59 \pm 1,70$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ); при ВБ второй степени от действия локальной вибрации концентрация –  $93,22 \pm 1,72$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ), при ВБ второй степени от действия локальной вибрации в сочетании с АГ концентрация IL-1 $\beta$  была еще выше и составила  $110,29 \pm 1,64$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

При ВБ первой степени от действия общей вибрации концентрация IL-1 $\beta$  также была увеличена и составила  $246,22 \pm 9,25$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ). При ВБ второй степени от действия общей вибрации концентрация IL-1 $\beta$  достигла уровня  $478,19 \pm 18,09$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ). При ВБ второй степени от действия общей вибрации второй степени в сочетании с АГ концентрация IL-1 $\beta$  составила  $512,16 \pm 8,36$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, наиболее значимое повышение концентрации провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  выявлено при ВБ от действия общей вибрации, а также при сочетанном течении ВБ второй степени от действия общей вибрации в сочетании с АГ.

При определении уровня IL-8 у больных ВБ было отмечено статистически достоверное повышение концентрации исследуемого цитокина в сыворотке крови при ВБ как от действия локальной, так и от действия общей вибрации и при сочетанном течении ВБ и АГ. При ВБ первой степени от

действия локальной вибрации выявлено более значимое повышение концентрации IL-8 –  $61,71 \pm 1,77$  пг/мл, чем при ВБ второй степени от действия локальной вибрации, уровень IL-8 составил –  $21,30 \pm 0,66$  пг/мл, хотя уровень достоверности различий с контрольной группой был высок и при первой, и при второй степени заболевания ( $p < 0,001$ ). При ВБ второй степени от действия локальной вибрации в сочетании с АГ концентрация IL-8 была еще выше и достигла –  $71,12 \pm 0,84$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

При ВБ первой степени от действия общей вибрации концентрация IL-8 была повышена в 3,8 раз, что составляет  $60,50 \pm 0,63$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ). При ВБ второй степени от действия общей вибрации концентрация IL-8 повышена в 5,3 раз в сравнении с контрольной группой, что составляет –  $84,38 \pm 1,06$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). При ВБ второй степени от действия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация IL-8 составляет –  $89,13 \pm 0,96$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ). Повышение концентрации IL-8 в группе больных ВБ второй степени от действия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимым по сравнению с контрольной группой и больными с изолированным течением ВБ второй степени от действия общей вибрации ( $p < 0,01$ ). Таким образом, у больных ВБ и в сочетании с АГ выявлено статистически значимое повышение концентрации IL-8 в сыворотке крови в сравнении с группой контроля

При исследовании уровня противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови определено достоверно значимое снижение его концентрации у всех групп больных с изолированным течением ВБ и в сочетании с АГ в сравнении с контрольной группой. Более значимое снижение уровня IL-4 отмечено у пациентов с ВБ от действия общей вибрации и в сочетании с АГ. При ВБ первой степени от действия локальной вибрации уровень IL-4 снижен до  $20,88 \pm 0,48$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ); при ВБ второй степени от действия локальной вибрации уровень IL-4 в сыворотке крови снижен до  $21,30 \pm 0,23$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ), при ВБ второй степени от действия локальной вибрации в сочетании с АГ уровень IL-4 был еще более низким и достиг  $18,70 \pm 0,29$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

При ВБ первой степени от действия общей вибрации уровень IL-4 снижен в 1,3 раза в сравнении с контрольной группой, что составляет  $19,67 \pm 0,30$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ); при ВБ второй степени от действия общей вибрации уровень IL-4 снижен в 1,5 раза, что составляет  $17,38 \pm 0,22$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ), при ВБ второй степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ уровень IL-4 в сыворотке крови снижен в 1,6 раза, что составляет  $14,14 \pm 0,28$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** У пациентов с ВБ, как от действия локальной, так и от действия общей вибрации определено повышение уровня EDN1 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать об активации и повреждении эндотелия при воздействии производственной вибрации. Более высокие уровни EDN1 у пациентов с ВБ и АГ, независимо от вида воздействующей вибрации свидетельствуют о выраженной вазоконстрикции при сочетанном течении этих заболеваний.

Повышение содержания EDN1 в сыворотке крови у пациентов с ВБ от действия локальной и общей вибрации и в сочетании с АГ коррелирует с повышением уровня VWF. Данные показатели являются ранними биомаркерами эндотелиальной дисфункции, а также могут быть рассмотрены в качестве прогностических показателей в развитии сосудистых нарушений, степени их тяжести и исхода.

Повышение содержания провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) у больных ВБ от воздействия локальной (общей) вибрации и при сочетанном течении ВБ и АГ, свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизмах индуцирования которого, возможно, играют роль как гипоксия периферических тканей, связанная с нарушением в них кровоснабжения и процессов метаболизма, так и первичное изменение реактивности иммунной системы при воздействии производственной вибрации и ее сочетании с АГ.

Следовательно, в механизмах эндотелиального повреждения при ВБ и в сочетании с АГ можно выделить основные компоненты – вазоконстрикторный, сопряженный с повышением уровня EDN1, протромбогенный, вследствие высоких показателей VWF и провоспалительный, обусловленный повышением концентрации провоспалительных цитокинов.

#### Список литературы

1. Чудинова, О.А. Системный подход к организации профилактики и лечения вибрационной болезни / О.А. Чудинова, Ю.М. Борзунова, Г.Н. Самохвалова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №2. – С. 23-25.
2. Измеров, Н.Ф. Сохранение и укрепление здоровья работающих как основа социальной политики и модернизации экономики России / Н.Ф. Измеров // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 19-20 мая 2011. – Казань. – 2011. – С. 21-24.
3. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(6). – С. 4-11.
4. Шпагина, Л.А. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни клинические и патогенетические аспекты /Л.А. Шпагина [и др.] // Новосибирск: Сибмедиздат. – 2004. – С. 148.
5. Потеряева, Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий // Бюллетень СО РАМН. 2004. – № 4 (114). – С. 52-53.
6. Шпагина, Л.А. Клеточно-молекулярные маркеры кардиоваскулярного риска при вибрационной болезни и в сочетании с артериальной гипертензией /Л.А. Шпагина [и др.] // Терапевт. – 2017. – №3. – С. 51-55.
7. Шпагина, Л.А. Функциональное состояние системы кровообращения в динамике лечения артериальной гипертонии у больных вибрационной

болезнью /Л.А. Шпагина, С.В. Третьяков, Т.В. Войтович // Терапевтический архив. – 2003. – №2. – С.58-61.

8. Чачибая, З.К. Системные механизмы сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / З.К. Чачибая, Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации. – Белокуриха, 16-17 мая, 2013. – С. 169-170.

9. Дробышев, В.А. Артериальная гипертония у работающих в условиях локальных производственных вибраций. (Распространенность, патофизиологические особенности, возможности немедикаментозной коррекции): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Новосибирск. – 2002.

РЕПОЗИТОРИЙ