

О.Н. Антропова, И.В. Осипова, В.Д. Кондаков\*

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,  
кафедра факультетской терапии с курсами ВПТ, иммунологии и аллергологии, г. Барнаул

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК РАННИЙ МАРКЁР АТЕРОСКЛЕРОЗА У МУЖЧИН С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ

### Резюме

Изучалась частота факторов риска ССЗ, признаков субклинического атеросклероза, эректильной и эндотелиальной дисфункции у мужчин с профессиональным стрессом. Выявлена большая частота абдоминального ожирения, ГХС и ГТГ, а также функциональных признаков атеросклероза сосудов и эректильной дисфункции у лиц стрессовой профессии с АГ. Показано, что у больных с АГ и профессиональным стрессом по результатам манжеточной пробы дисфункция эндотелия выявлена чаще на 17% по сравнению с лицами низкострессовой профессии. У этих пациентов в большинстве случаев (82%) имеются также признаки атеросклероза сосудов.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, профессиональный стресс, атеросклероз.

### Abstract

We studied the frequency of cardiovascular risk factors, signs of subclinical atherosclerosis, erectile and endothelial function in the railway workers with high professional stress. We found higher frequency of abdominal obesity, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, as well as functional features of atherosclerosis and erectile dysfunction in stressful profession patients with hypertension. In the result of the examination of patients with hypertension and occupational stress, endothelial dysfunction is detected more frequently than in those with low stress profession. Endothelial dysfunction in stressful profession patients is associated with increased waist circumference, BMI, hypercholesterolemia, atherosclerosis. In patients with arterial hypertension and stress endothelial dysfunction found more often by 17% compared with low stress ones. These patients, in most cases (82%) also had signs of atherosclerosis.

**Key words:** endothelial dysfunction, professional stress, atherosclerosis.

ЭДФ — эндотелиальная дисфункция, АГ — артериальная гипертензия, ФР — фактор риска, ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ТИМ — толщина интима-медиа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ГХС — гиперхолестеринемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, БЦС — брахиоцефальные сосуды, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Атеросклероз имеет длительную доклиническую стадию, существенно варьирует при любом уровне воздействия ФР. Поэтому определение ранних признаков представляется целесообразным для выявления атеросклероза у бессимптомных пациентов. Такими маркёрами являются признаки субклинического поражения сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа и наличие бляшек), поражения сосудов нижних конечностей (снижение ЛПИ), скорость распространения пульсовой волны как интегральный показатель повышения сосудистой жёсткости [2, 3].

Ещё один параметр, который рассматривается в качестве доклинического маркёра атеросклероза, —

ЭДФ [3, 11, 12]. Нарушенная NO-зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция сосудов приобретает особое клиническое значение в условиях умственного и физического стресса. Доказано, что при стрессе развитию клинических проявлений способствует дисфункция эндотелия, которая рассматривается как связующий процесс между стрессом, стресс-индуцированными состояниями и атеросклеротическим процессом [7]. В проведённых ранее исследованиях было показано, что для больных с АГ характерно нарушение эндотелиальной функции с высокой частотой вазоконстрикторных реакций на окклюзию плечевой артерии [6]. Поэтому необходима дальнейшая работа для того, чтобы оценка функции эндотелия стала

\* Контакты. E-mail: vladislav.kondakov@gmail.com. Телефон: (3852) 66-75-07

доступным и надёжным инструментом раннего выявления атеросклероза [3].

**Цель исследования:** изучить ФР ССЗ, функцию эндотелия и частоту признаков субклинического атеросклероза у мужчин с профессиональным стрессом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе негосударственного учреждения здравоохранения (НУЗ) отделенческой клинической больницы (ОКБ) на станции Барнаул в 2010–2012 гг. В исследование были включены 180 мужчин.

Критерии включения: мужской пол; профессия — железнодорожник; возраст от 40 до 55 лет; наличие у пациентов АГ; наличие информированного согласия. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, симптоматическая АГ, ухудшение течения АГ, гипертонический криз, прогностически значимое нарушение ритма сердца (градация III–V по Лану-Вольфу), острые заболевания, хронические заболевания с недостаточностью органов и систем.

Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от профессионального фактора.

1-ю группу составили 95 машинистов и помощников машиниста, чья профессия рассматривалась как стрессовая по напрягающей рабочей модели Robert Karasek и Tores Theorell (1988). Высокое психоэмоциональное напряжение на рабочем месте у этой категории пациентов обусловлено частыми острыми повторяющимися стрессовыми ситуациями, высокой ответственностью за безопасность движения, частыми ночными сменами, наличием рабочей нагрузки, напряжённой по плотности воспринимаемой информации и её переработки [1, 8]. Во

2-ю группу включены 85 железнодорожников других специальностей (электромонтёры, монтеры путей) с большей физической активностью на рабочем месте. Средний возраст обследуемых 1-й группы составил  $46,1 \pm 8,3$  года, 2-й —  $47,7 \pm 8,5$  года. Пациенты были сопоставимы по возрасту. Наличие АГ не является критерием отстранения от работы у пациентов 1-й и 2-й групп. Медикаментозная терапия была сопоставима в обеих группах, у всех пациентов достигнут целевой уровень артериального давления.

Всем участникам исследования проводилось измерение роста и веса на аппарате SECA, измерение ОТ. Оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения (2003). Осуществлялась регистрация уров-

ня офисного систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, проводилась оценка абсолютной вероятности фатального сердечно-сосудистого события в течение 10 лет по шкале SCORE.

Лабораторные исследования включали в себя исследование липидов крови ферментативными методами с помощью наборов реагентов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «ЭПОЛ-20».

Измерялся ЛПИ как отношение давления на лодыжке и давления на плече. Значение ЛПИ  $< 0,9$  рассматривалось как признак поражения сосудов нижних конечностей. Оценка ТИМ БЦС проводилась ультразвуковым методом на аппарате «PhilipsEnVisorC». Величина ТИМ БЦС  $> 0,9$  считалась признаком атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов [2, 3].

Эндотелиальная функция оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией по методу D.S. Celermajer [10] в модификации Ивановой (1998). Данная методика позволяет косвенно оценить функцию эндотелия по его сосудодвигательной активности и величине локального кровотока. Дисфункцией эндотелия считали ЭЗВД через 60 с в пробе с реактивной гиперемией ( $< 10\%$ ) или вазоконстрикцию [6, 7]. Диагностическая значимость ЭЗВД была изучена и у мужчин с профессиональным стрессом [5].

В процессе исследования регистрировали исходный диаметр плечевой артерии ( $d_1$ , в мм), диаметр плечевой артерии в фазу активной гиперемии — максимальный диаметр ( $d_2$ , в мм), исходная скорость кровотока ( $V_1$ , в см/с), скорость кровотока в фазу реактивной гиперемии ( $V_2$ , в см/с). На основании полученных измерений рассчитывалась ЭЗВД (%). По результатам пробы с реактивной гиперемией можно выделить три типа реакции вазомоторной функции эндотелия (О.В. Иванова и соавт. (1998), D.S. Celermajer и соавт. (1994)): положительную, сниженную и отрицательную «парадоксальную». Положительная реакция характеризуется ЭЗВД более 10% в течение 1 минуты в ответ на декомпрессию, сниженная реакция — это прирост диаметра плечевой артерии менее чем на 10% в течение 1 минуты после декомпрессии. Отрицательная реакция характеризуется спазмом плечевой артерии в ответ на декомпрессию. При положительном результате пробы эндотелиальная функция оценивается как нормальная; дисфункцией эндотелия считают сниженную или отрицательную реакции плечевой артерии.

Оценка андрогенного статуса проводилась по опроснику Aging Male Symptoms (AMS) с оценочной шкалой. Результат оценивался по сумме на-

бренных баллов (17–26 — симптомы андрогенодефицита не выражены, 27–36 — слабо выражены, 37–49 — средней выраженности, более 50 баллов — симптомы резко выражены).

При обработке результатов использовался пакет программ Statistica 6.0 фирмы StatSoftInc. Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Для количественных признаков с нормальным распределением определяли среднее значение признака (M) и среднеквадратичное отклонение (s). Сравнение показателей проводили с использованием критерия Стьюдента для связанных и несвязанных групп (t). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Для определения взаимосвязи между количественными признаками применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). За пороговый уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

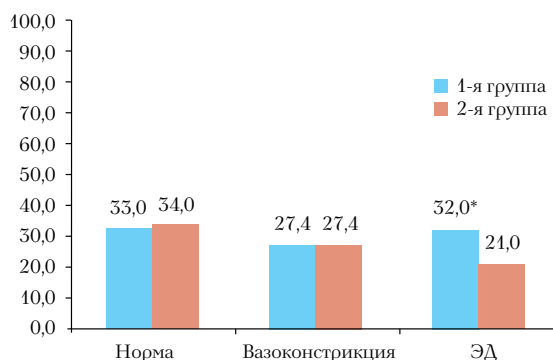
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты были обследованы с целью выявления ФР развития ССЗ (табл. 1). Абдоминальное ожирение (окружность талии  $> 94$  см) наблюдалось у 54% пациентов в 1-й и у 36% пациентов во 2-й группе ( $p < 0,04$ ). Повышенный ИМТ выявлен у 59 и 32% пациентов в 1-й и 2-й группе соответственно ( $p < 0,04$ ). Частота встречаемости курящих лиц в обеих группах была сопоставима. У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой выявлены: ГХС чаще в 2,1 раза (38 и 18% пациентов соответственно,  $p < 0,005$ ) и ГТГ чаще в 2,3 раза (42,9 и 18,2% соответственно,  $p < 0,04$ ). Повышение ХС ЛПНП наблюдалось у 52 и 36% пациентов, уровень ХС ЛПВП  $< 1,2$  ммоль/л выявлен у 33 и 18% мужчин в 1-й и 2-й группах соответственно, достоверных различий получено не было. Лица с профессиональным стрессом чаще имели функциональные признаки атеросклероза БЦС на 50% ( $p < 0,04$ ), атеросклероза сосудов нижних конечностей на 16% ( $p < 0,04$ ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Факторы риска ССЗ и ранние признаки атеросклероза у обследованных

Показатель	1-я группа (n = 95)	2-я группа (n = 85)
ИМТ $> 24,9$ (% пациентов)	59*	32
ОТ $> 94$ см (% пациентов)	54*	36
Курение (% пациентов)	66,0	61,1
ГХС (% пациентов)	38,0*	18,2
ГТГ (% пациентов)	42,9*	18,2
ЛПИ $< 0,9$ (% пациентов)	51*	35
ТИМ $> 0,9$ (% пациентов)	75*	25

Примечание: \* — достоверность различий показателей между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,01$ ).



Примечание: \* — достоверность различий со 2-й группой ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 1.** Типы реакции сосудистого эндотелия в пробе с РГ

С помощью шкалы SCORE был определен суммарный коронарный риск у пациентов 1-й и 2-й группы. Среди лиц стрессовой профессии высокий риск фатальных сердечно-сосудистых событий имелся у 5 (5,8%), умеренный риск — у 34 (35,8%), низкий — у 56 (58,4%) пациентов. Во 2-й группе высокий риск встречался у 3 (3,5%) пациентов, умеренный суммарный риск обнаружен у 26 (30,5%), низкий — у 56 (66,1%) обследованных. Таким образом, большинство пациентов в обеих группах имели низкий 10-летний риск, пациенты основной и группы сравнения сопоставимы по прогнозу фатальных коронарных событий в ближайшие 10 лет.

При анализе показателей манжеточной пробы у больных в исследуемых группах ЭЗВД составила  $10,0 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,04$ ) и  $7,9 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,04$ ) у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно, также происходило увеличение скорости кровотока на  $15,8 \pm 0,9\%$  ( $p = 0,0004$ ) и  $33,6 \pm 1,1\%$  ( $p = 0,0004$ ) в 1-й и 2-й группах. В 1-й группе дисфункция эндотелия выявлена у 58,9% пациентов, на 17% чаще ( $\chi^2 = 5,6$ ,  $p < 0,05$ ), чем во 2-й группе — у 41,7%. Среди лиц 1-й группы 17,9% имели изолированную ЭДФ, а 82,1% — сочетание ЭДФ и признаков атеросклероза. Во 2-й группе изолированная ЭДФ встречалась у 45,7% пациентов, сочетание ЭДФ и атеросклероза — у 54,3%. Таким образом, у мужчин с профессиональным стрессом сочетание ЭДФ и ранних признаков атеросклероза встречалось чаще ( $p < 0,005$ ), чем во 2-й группе. Типы реакции эндотелия в группах достоверно не различались (рис. 1).

Эректильная дисфункция широко распространена у мужчин с множественными сердечно-сосудистыми ФР и пациентов с ССЗ, является предиктором будущих событий у мужчин среднего и пожилого возраста, что требует дополнительного обследования [4, 13]. По результатам анкетирования, эректильные нарушения встречались в 2 раза чаще у пациентов стрессовой профессии (23 и 10% в 1-й и 2-й группах соответственно,  $p < 0,04$ ).

На сегодняшний день признана связь профессионального стресса и развития сердечно-сосудистой патологии [1, 3]. Международные исследования (INTERHEART) подтверждают ведущее место стресса как независимого ФР ССЗ [14]. Это требует совместного рассмотрения и оценки стресс-индуцированных состояний и доклинических признаков атеросклероза.

В нашем исследовании получены данные о высокой частоте факторов риска у лиц с профессиональным стрессом, что сопоставимо с ранее проведенными исследованиями [1, 9]. Однако даже при наличии этих ФР мужчины с профессиональным стрессом имели умеренный и низкий риск по шкале SCORE. Обнаруженные признаки атеросклероза у более половины из них позволяют оценить 10-летний коронарный риск как высокий и являются основанием для активной профилактической тактики (включая назначение статинов с целью первичной профилактики) [2, 3].

Интересно было проследить взаимосвязь стресса не только с факторами риска, но и с эректильной дисфункцией. Эректильная дисфункция часто обусловлена ЭДФ и может свидетельствовать о том, что у пациента имеют место другие сосудистые заболевания. Существует предположение, что около 50% случаев эректильной дисфункции у мужчин старше 50 лет являются следствием сосудистых заболеваний [4, 13]. Это важно в связи с тем, что данные ФР приводят к развитию ЭДФ во всей сосудистой системе. При её развитии атеросклероз поражает различные сосудистые русла. Таким образом, пациенты, страдающие сердечной патологией или имеющие ФР развития ишемической болезни сердца, имеют более высокую вероятность развития эректильной дисфункции, и им следует её диагностировать.

Одной из точек приложения воздействия стресса и других ФР на сердечно-сосудистую систему можно рассматривать сосудистый эндотелий [7, 9]. Учитывая полученные нами результаты, можно говорить о негативной роли хронического стресса в развитии ЭДФ. В связи с этим необходимо учитывать функцию эндотелия при оценке прогноза в отношении атеросклероза и планировании профилактических и лечебных мероприятий.

## Выводы

1. Лица стрессовой профессии с АГ имеют большую частоту абдоминального ожирения, ГХС и ГТГ, а также функциональных признаков атеросклероза сосудов и эректильной дисфункции.
2. У больных с АГ и профессиональным стрессом по результатам манжеточной пробы дисфункция эн-

дотелия выявлена чаще на 17% по сравнению с лицами низкострессовой профессии. У этих пациентов в большинстве случаев (82%) имеются также признаки атеросклероза сосудов.

Ⓐ

## Список литературы

1. Антропова О.Н. Профессиональный стресс и развитие стресс-индуцированной гипертонии / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, Г.И. Симонова и др. // Кардиология. 2009. № 6. С. 27–30.
2. Европейские клинические рекомендации о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал, приложение 2. 2012. № 4(96). С. 1–84.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, приложение 2. 2011. № 10(6). С. 3–64.
4. Клонер Р.А. Эректильная дисфункция у кардиологических больных // Русский кардиологический журнал. 2008. Т. 16, № 20. С. 1329–1332.
5. Осипова И.В. Эндотелиальная функция и сосудистая реактивность при гипертонии на рабочем месте / Осипова И.В., Антропова О.Н., Глебов Н.О. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7(1). С. 19–23.
6. Рогоза А.Н. Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.Н.Рогоза, Е.В. Ощепкова, А.Р. Заирова // Терапевтический архив. 2008. № 4. С. 29–33.
7. Сумин А.Н. Эндотелиальная функция у больных гипертонической болезнью в условиях стресса, мышечной релаксации и их сочетании / А.Н. Сумин, Л.Ю. Сумина, Д.Н. Галимзянов и др. // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14, № 3. С. 257–263.
8. Цфасман А.З. Профессия и гипертония. М.: Репроцентр, 2011. 250 с.
9. Осипова И.В., Антропова О.Н. Особенности диагностики и течения «гипертонии на рабочем месте». LAP Lambert Academic Publishing, 2012.
10. Gelermaier D.S. Testing endothelial function using ultrasound / D.S. Gelermaier // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998. Vol. 32. P. 29–32.
11. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. 2004. Vol. 109 (suppl 1). P. 27–32.
12. Perticone F. Endothelial dysfunction predicts regression of hypertensive cardiac mass / F. Perticone, R. Maio, M. Perticone et al. // International Journal of Cardiology. 2013. Vol. 167, № 4. P. 1188–1192.
13. Solomon H., Man J.W., Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator // Heart. 2003. Vol. 89. P. 251–253.
14. Yusuf S. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study) // Lancet. 2004. Vol. 364(9438). P. 937–952.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.