

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ШАХТЕРОВ-УГОЛЬЩИКОВ

КАРАБАЕВА Р.Ж., АКЫНЖАНОВА С., КАРАБАЛИН С.К.

*НЦ гигиены труда и профессиональных заболеваний, г.Караганда,
Высшая школа общественного здравоохранения, г.Алматы*

Резюме. Проведено исследование состояния эндотелиальной функции сосудов у 107 шахтеров в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст составил $37,2 \pm 0,9$ лет, стаж работы в подземных условиях – $13,2 \pm 0,8$ лет. Среди обследованных было 56 здоровых шахтеров и 51 больной с артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 18 рабочих, не работающих в подземных условиях, средний возраст – $34,6 \pm 2,2$ лет. Функциональное состояние эндотелия оценивали путем неинвазивного измерения диаметра плечевой артерии в ответ на эндотелий-зависимый (реактивная гиперемия) и эндотелий-независимый (нитроглицерин) стимулы.

Выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, концентрации метаболитов оксида азота и повышение эндотелина-1 как у здоровых шахтеров, так и больных артериальной гипертензией, свидетельствующие о развитии дисфункции эндотелия. Изучение функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от типа ремоделирования показало более значимые его изменения при концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, функциональное состояние эндотелия, эндотелий-зависимая вазодилатация.*

Abstract. The condition of the vessels' endothelial function has been investigated at the 107 miners in the age of from 21 till 55 years, middle age - $37,2 \pm 0,9$ years, the experience of work in underground conditions - $13,2 \pm 0,8$ years. Among examined persons there were 56 healthy miners and 51 patients with arterial hypertension. Control group have made 18 workers who are not working in underground conditions, middle age - $34,6 \pm 2,2$ years. Functional state of endothelium was estimated by noninvasive measurement of brachial artery diameter in reply to an endothelium-dependent (reactive hyperemia) and endothelium-independent (Nitroglycerinum) stimuli.

The endothelium-dependent vasodilatation, nitrogen oxides metabolites' concentration reduction and the endothelium-1 increase revealed both at the healthy miners and the patients with arterial hypertension, thus testifying an endothelium dysfunction development. The study of the functional state of vessels' endothelium depending on a type of re-modeling showed its significant changes when having the concentric hypertrophy of left ventricle.

Key words: *arterial hypertension, endothelium-dependent vasodilatation, functional state of endothelium*

Адрес для корреспонденции: 100000, Казахстан, г. Караганда, ул. Бухар Жырау, 92-631, д.тел. +7 (3212) 724919, e-mail: karabaevvarzh@mail.ru. - Карабаева Р.Ж.

Исследование функционального состояния эндотелия сосудов привлекает пристальное внимание как один из ключевых аспектов формирования и развития многих заболеваний. Вместе с тем, вопросы эндотелиальной дисфункции у работающих в различных отраслях промышленности изучены недостаточно. В отдельных работах показано развитие дисфункции эндотелия при воздействии вибрационного фактора и вибрационной болезни [2, 6, 7]. Нарушенная эндотелий-зависимая вазодилатация эпикардиальных сосудов, способствующая миокардиальной ишемии даже при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных сосудов отмечена при воздействии умственного и физического стресса [1]. Выраженные нарушения функционального состояния эндотелия сосудов выявлены у работающих в условиях Крайнего Севера, которые наиболее часто наблюдались у больных АГ с длительным стажем проживания в данном регионе [3]. Однако авторы связывают полученные результаты со специфическими свойствами климата на Крайнем Севере.

Проведенное нами эпидемиологическое исследование показало высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) у шахтеров шахт Карагандинского угольного бассейна. Полученные данные позволили определить производственно обусловленный характер АГ у работников угольной промышленности.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия сосудов у здоровых и больных АГ шахтеров.

Методы

Обследовано 107 шахтеров в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст составил $37,2 \pm 0,9$ лет, стаж работы в подземных условиях – $13,2 \pm 0,8$ лет. Среди обследованных было 56 здоровых шахтеров (1-я группа), 51 - больных АГ (2-я группа). Контрольную группу составили 18 рабочих, не работающих в подземных условиях (3-я группа). Средний возраст в этой группе был – $34,6 \pm 2,2$ лет. По показателям АД 1-я и 3-я группы были сопоставимы и достоверно отличались от 2-й группы. Так, САД в группе здоровых подземных рабочих составил $122,7 \pm 0,92$ мм. рт. ст., ДАД - $80,9 \pm 0,85$ мм. рт. ст., в группе здоровых наземных рабочих - $117 \pm 2,6$ мм. рт. ст. и $74 \pm 1,63$ мм. рт. ст., в группе шахтеров с АГ - $151,2 \pm 2,41$ мм. рт. ст. и $99,7 \pm 1,29$ мм. рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно.

Функцию эндотелия оценивали путем неинвазивного измерения диаметра плечевой артерии (ПА) в ответ на эндотелий-зависимый (реактивная гиперемия) и эндотелий-независимый (нитроглицерин) стимулы на аппарате В-К Medical Pro Focus 2202 (Дания) по методике D. Gelermajer и соавт. [8].

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли по формуле:

$\text{ЭЗВД} = [(D_{\text{пр}} - D_{\text{исх}}) / D_{\text{исх}}] \times 100 (\%)$, где D - диаметр сосуда.

Напряжение сдвига на эндотелий (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 ПЗ); V – скорость кровотока в артерии; [11, 12]. На основании показателей диаметра ПА и напряжения сдвига определяли коэффициент чувствительность ПА к напряжению сдвига:

$$K = (\Delta D / \text{Дисх}) / (\Delta \tau / \tau \text{ исх}).$$

Концентрацию метаболитов оксида азота в сыворотке крови определяли методом Голикова П.П. (2000) в модификации Кулкыбаева Г.А. и соавт. (2002), эндотелина-1 иммуноферментным анализом (ELISA) на многофункциональном анализаторе Victor³.

Эхокардиографическое исследование проведено на аппарате ALOKA SSD-500. Типы геометрии левого желудочка выделяли в соответствии с классификацией А. Gana и соавт. [9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование ПА показало, что исходные показатели диаметра, линейной скорости кровотока и напряжения сдвига на эндотелий были сопоставимы в группах (таблица 1).

Таблица 1

Результаты исследования ПА в группах

Показатель	1 группа (n=56)	2 группа (n=51)	3 группа (n=18)	P
Д исх, см	0,41±0,01	0,42±0,01	0,4±0,01	НД
ЛСК исх, см/сек	25,30±0,71	24,28±0,86	24,71±2,5	НД
τ исх, дин/см ²	12,26±0,36	11,68±0,43	12,38±0,43	НД
Д рг, см	0,47± 0,01***	0,46±0,01***	0,47±0,01***	НД
ЛСК рг, см/сек	28,79±0,98	26,6±1,15	25,9±1,21	НД
τ рг, дин/см ²	12,49± 0,53***	13,03±0,51	12,85±2,63	p 1-2 <0,05
К рг	0,96±0,15	0,62±0,07	1,24±1,02	p 1-2 <0,05 p 2-3 <0,05
ЭЗВД, %	15,76±1,36	10,4±1,07	17,0±2,47	p 1-2 <0,05 p 2-3 <0,01
Д нтг, см	0,50± 0,01***	0,50±0,01***	0,48±0,02***	НД
ЛСК нтг, см/сек	24,18±0,93	22,16±0,69	23,59±2,8	НД

Примечание: * - достоверность отличий в сравнении с исходными данными, *** - $p < 0,001$.

В контрольной группе здоровых наземных рабочих как в ответ на стимуляцию реактивной гиперемией, так и на прием нитроглицерина отмечался достоверный прирост диаметра ПА, в среднем до $0,47 \pm 0,01$ см и $0,48 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$) соответственно. Линейная скорость кровотока достоверно не изменялась при воздействии стимулов. У всех рабочих этой группы величина потокзависимой дилатации ПА была выше 10% и составила в среднем $17,0 \pm 2,47\%$. Изменений эндотелийнезависимой вазодилатации также отмечено не было ($27,13 \pm 3,19\%$). Группа здоровых шахтеров была сопоставима с контрольной по изучаемым показателям. Так, в пробе с реактивной гиперемией у лиц 1-й группы был отмечен достоверный прирост диаметра ПА ($0,47 \pm 0,01$, $p < 0,001$), при статистически незначимом увеличении линейной скорости кровотока. Величина индуцированной потоком дилатации ПА была несколько ниже, чем в 3-й группе, но недостоверно и составила в среднем $15,76 \pm 1,36\%$. Необходимо отметить, что у 20 % лиц этой группы величина потокзависимой дилатации ПА была ниже 10%. В ответ на стимуляцию нитроглицерином наблюдался адекватный прирост диаметра ПА, показатель ЭНЗВД был $24,2 \pm 1,96\%$.

У шахтеров, страдающих АГ, эндотелий-независимая вазодилатация также была не нарушена, отмечался достаточный прирост диаметра ПА при приеме нитроглицерина, а среднее значение ЭНЗВД составило $21,36 \pm 1,52\%$. Однако поток-зависимая вазодилатация в этой группе, составившая $10,4 \pm 1,07\%$, была значимо ниже по сравнению, как с контрольной группой, так и группой клинически здоровых шахтеров. У 41% шахтеров с АГ имели место низкие значения ЭЗВД.

Анализ изменений напряжения сдвига на эндотелий показал следующее. Чувствительность ПА к напряжению сдвига, а, значит, и способность к вазодилатации была наибольшей в контрольной группе. В группе здоровых шахтеров этот показатель имел тенденцию к снижению, а у шахтеров с АГ достоверно ниже, чем в 3-й группе.

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции изучалось содержание метаболитов оксида азота (NO) и эндотелина-1 в сыворотке крови. Уровень метаболитов NO составил в контрольной группе $1,47 \pm 0,4$ мкмоль/мл и находился в пределах допустимых значений. В группах шахтеров, как здоровых, так и больных АГ, наблюдалось достоверное уменьшение содержания метаболитов NO. Так, в 1-й группе этот показатель составил $0,64 \pm 0,6$ мкмоль/мл ($p < 0,001$), во 2-й группе $0,53 \pm 0,07$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). Средний уровень концентрации эндотелина-1 также находился в диапазоне нормальных значений и составил $0,24 \pm 0,06$ фмоль/мл. В группах подземных рабочих уровень этого показателя был выше. В группе здоровых шахтеров уровень эндотелина-1 был достоверно более высоким и составил $0,5 \pm 0,15$ фмоль/мл. У больных АГ происходит снижение его уровня, который становится сопоставимым со значением в контрольной группе ($0,31 \pm 0,04$ фмоль/мл), что расценено нами как прогрессирование изменений функционального состояния эндотелия сосудов и развитие стадии метаболического истощения.

Анализ структурно-функциональных изменений сердца и распределение на типы ремоделирования левого желудочка показал следующее. В 1-й группе 44 шахтера имели нормальную геометрию левого желудочка, 11-концентрическое ремоделирование, 1 – эксцентрическую ГЛЖ. Во 2-й группе у 26 больных АГ были диагностированы нормальная эхо-анатомия сердца, у 4 – концентрическое ремоделирование, у 5 – эксцентрическая ГЛЖ, у 16 – концентрическая ГЛЖ. Показатели, характеризующие функциональное состояние эндотелия сосудов, в зависимости от типов ремоделирования представлены в таблице 2. Анализ данных в подгруппах с концентрическим ремоделированием и эксцентрической ГЛЖ среди шахтеров с АГ был некорректен ввиду малого числа лиц в этих подгруппах.

Таблица 2

Функциональное состояние эндотелия сосудов в группах при разных типах ремоделирования

Тип	группа	τ исх, дин/см ²	τ рг, дин/см ²	К рг	ЭЗВД	NO, мкмоль/ мл	Э-1, фмоль/мл
I	1	12,05±0,4	12,8±0,6	1,1±0,2	17,7± 1,32	0,67±0,1	0,51±0,08
	2	11,65±0,6	11,8±0,7	0,86± 0,1**	12,3± 1,46**	0,47±0,08	0,4±0,06
II	1	13,5±0,4	14,2±0,6	0,5±0,3	8,6± 2,17#	0,66±0,31	0,52±0,14
III	2	10,5±0,8	10,8±1,4	0,42±0,1	7,72± 2,4	0,69±0,27	0,19±0,03

Примечание: * - достоверность различий между 1-й и 2-й группами, # - между подгруппами I и II типа внутри 1-й группы.

Оценка полученных результатов показала, что наибольшие значения индуцированной потоком дилатации в группах наблюдались при нормальной геометрии левого желудочка, средние показатели которой находились в пределах нормальных величин. Несмотря на это, при сравнительном анализе было отмечено, что в группе шахтеров с АГ показатель ЭЗВД и коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига были достоверно ниже, чем у здоровых рабочих, что указывает на снижение способности к вазодилатации при воздействии стимула. Этот тип ремоделирования характеризовался значительным снижением концентрации метаболитов NO и повышением эндотелина-1.

При II типе (концентрическое ремоделирование), согласно полученным данным, наблюдалось формирование эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствуют достоверно более низкие значения ЭЗВД, сопровождающиеся снижением чувствительности ПА к напряжению сдвига по сравнению с показателями при I типе. Уровень биохимических маркеров у здоровых шахтеров со II

типом геометрии был сопоставим с показателями у лиц с нормальной эхо-анатомией.

Наиболее неблагоприятным с точки зрения развития дисфункции эндотелия был III тип ремоделирования (концентрическая гипертрофия левого желудочка). Для этого типа были характерны наименьшие значения потокзависимой дилатации ПА. При этом, были отмечены достаточно низкие значения как концентрации метаболитов NO, так и эндотелина-1.

Таким образом, полученные нами результаты позволили оценить функциональное состояние эндотелия сосудов у шахтеров. Эндотелиальная дисфункция имела место как у шахтеров, страдающих АГ, так и клинически здоровых рабочих. Многочисленными исследованиями последних лет показано развитие дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии, в частности при АГ. В ряде работ было продемонстрировано развитие эндотелиальной дисфункции у здоровых лиц с такими факторами риска сердечно-сосудистой патологии как отягощенная наследственность, курение, дислипотеидемии [4, 5]. Согласно полученных нами данных, у здоровых шахтеров имеет место снижение эндотелийзависимой вазодилатации, указывающей на формирование эндотелиальной дисфункции. Эти данные были подтверждены значительным снижением концентрации метаболитов NO при достаточно высоком уровне вазоконстриктора эндотелина-1.

Сравнительный анализ изучаемых показателей в группах здоровых подземных и наземных рабочих выявил изменение функционального состояния эндотелия сосудов у шахтеров, что, с учетом полученных нами ранее эпидемиологических данных, делает возможным предположение о влиянии неблагоприятных производственных факторов на развитие дисфункции эндотелия у данного контингента работающих.

Необходимо также отметить взаимосвязь структурно-функциональной перестройки сердца и функции эндотелия, как у здоровых, так и больных АГ шахтеров, к наиболее неблагоприятным в прогностическом плане типам ремоделирования отнести концентрическое ремоделирование и концентрическую гипертрофию левого желудочка.

Литература

1. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 202-209.
2. Диагностика сосудистых нарушений при вибрационной болезни на основе изучения лейкоцитарно-эндотелиальных механизмов / О. Н. Герасименко [и др.] // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – № 10. – С. 21-26.
3. Ердакова, Т.К. Эндотелиальная функция у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере / Т.К. Ердакова, Л. В. Саламатина, А. А. Буганов // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 38.

4. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И.А. Ковалев [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39-43.

5. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у лиц с факторами риска развития атеросклероза / Г.И. Марцинкевич [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 56-58.

6. Влияние локальной вибрации на развитие ишемической болезни сердца у шахтеров Юга Кузбасса / С.Н. Филимонов [и др.] // Клин. медицина. – 2002. – № 11. – С. 34-37.

7. Шпагина, Л.А. Эндотелиопатия в генезе вибрационной болезни / Л. А. Шпагина, О.Н. Герасименко, З. К. Чачибая // Профессия и здоровье: мат. V Всерос. конгр. – М., 2006. – С. 689-691.

8. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.

9. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.