

ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

[Л. А. Шпагина¹, О. Н. Герасименко¹, З. К. Чачибая^{1,2}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск)

Обследовано и пролечено с применением телмисартана и клопидогреля 37 больных с вибрационной болезнью и 38 — с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, имевших нарушения со стороны эндотелиальных и гемостазиологических показателей. По результатам шестимесячной терапии отмечено увеличение уровня оксида азота и снижение вазоконстрикторных факторов в крови, улучшение гемостазиологических показателей, уменьшение ремоделирования сосудов, коррекция периферического кровотока и микроциркуляции, при этом результаты достоверно не различались по группам больных.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, агрегация, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование, микроциркуляция.

Шпагина Любовь Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-01-65, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Герасименко Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-01-67, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Чачибая Заза Катеевич — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», рабочий телефон: 8 (383) 279-99-45, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Введение. Сочетанное течение артериальной гипертензии (АГ) и вибрационной болезни (ВБ) приводит к взаимному отягощению сердечно-сосудистой патологии, развитию серьезных осложнений у лиц трудоспособного возраста, что причиняет значимый социально-экономический ущерб [1]. В механизмах развития вибрационных ангиопатий и в сочетании с АГ большое значение имеют эндотелиальная дисфункция, нарушения соотношения про- и антиоксидантной систем, тканевая гипоксия, гемостазиологические расстройства с истощением антикоагулянтного резерва [2]. Доказано, что у больных ВБ в сочетании с АГ формируется ремоделирование сосудов конечностей как в проксимальном, так и дистальном сегментах, а также нарушения микроциркуляции различного типа [3].

Эффективность лечения сосудистых нарушений при ВБ определяется коррекцией состояния эндотелиальной функции, нормализацией взаимоотношений между эндотелием и форменными элементами крови, улучшением реологических свойств крови и восстановлением окислительно-метаболических нарушений [4].

Новым терапевтическим подходом следует считать применение антагонистов рецепторов АТ II, которые являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими ангиотензиновые рецепторы типа АТ I, что не только позволяет устранить патологически возросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупредить патологическое ремоделирование сосудистой системы, но также обеспечить регрессию гипертрофии миокарда и улучшать диастолическую функцию. Кроме того, больным с сосудистыми нарушениями при ВБ и в условиях сочетания с АГ необходимо использование антиагрегантов тиенопиридинового ряда, доказавших свою эффективность в связи с наличием как антиагрегантных, так и антиадгезивных и антипролиферативных свойства [5].

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 75-ти мужчин — рабочих предприятия самолетостроения с ВБ I степени тяжести (средний возраст $47,02 \pm 0,58$ года), на этапе первичной диагностики разделенных на 2 группы: 1-я (38 чел.) — больные ВБ, 2-я (37 чел.) — ВБ в сочетании с АГ I стадии при умеренном риске (Рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ, 2004). В структуре профессиональной принадлежности преобладали сборщики-клепальщики (87 %), слесарей механосборочных работ оказалось 13 %. Стаж работы в контакте с вибрацией составлял в среднем по группам — $20,06 \pm 0,87$ года.

Контрольную группу составили 37 практически здоровых мужчин, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией (средний возраст $46,41 \pm 1,51$ года).

Всем обследованным проводилась рискометрия по системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, 2003), и исключались пациенты с высоким и очень высоким риском. Кроме того, в исследование не включали пациенты с пороками сердца, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологией, заболеваниями бронхолегочной системы.

Обследование включало осмотр терапевта, невролога, офтальмолога, исследование крови и мочи, препрандиальной гликемии, продуктов белкового обмена (остаточный азот, мочевины, креатинин), общего холестерина. Всем пациентам проводились исследования сосудов глазного дна, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости, почек.

Специальные методы исследования включали:

1. ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) периферических артерий (внутренних сонных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, заднеберцовых) на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Состояние комплекса «интима-медиа» оценивалось по следующим параметрам: толщина (ТИМ), диаметр (Д). ТИМ/Д — интегральный показатель ремоделирования сосудистой стенки; индекс, характеризующий степень утолщения «интима-медиа». Оценивались скоростные ($V_{\max}$) параметры кровотока, определялись пульсаторный (PI) и резистивный (RI) индексы, характеризующие гемодинамические нарушения;
2. лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) — на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01);
3. показатели системы гемостаза — с использованием наборов и реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) и НПФ «Ренам» (Москва): активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) — по Саен et al. (1968); протромбиновое время (ПВ) — по Quick (1935) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1); тромбиновое время (ТВ) — по Biggs, Macfarlane (1962); аутополимеризация фибрин-мономеров — по А. Ш. Бышевскому и соавт. (1985); уровень растворимого фибрина в плазме — ортофенантролиновым тестом (О-ФТ) — по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту (1987); ХIIа-зависимый лизис эуглобулинов — по Г. Ф. Еремину и А. Г. Архипову (1982); концентрация фибриногена в плазме — по Clauss (1957); активность антитромбина III (АТ III) — по Abildgaard (1970);
4. фактор Виллебранда (ФВ) в плазме крови — фотоэлектроколориметрическим методом (Баркаган З. С., Момот А. П., 1999);
5. эндотелин-1 в сыворотке крови — радиоиммунным методом с помощью наборов «Phoenix Pharmaceuticals Inc.», RIA 1217 (ЛКБ, Швеция).

Основу терапии составили блокатор ангиотензиновых рецепторов — телмисартан и антиагрегант тиенопиридинового ряда — клопидогрель: в 1-й группе использовалась схема «телмисартан 40 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут», во 2-й группе — «телмисартан 40–80 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут». Лечение проводилось в течение шести месяцев после получения добровольного информированного согласия пациента и с разрешения локального этического комитета.

Статистическая обработка результатов выполнялась путём вычисления среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Оценка достоверности различий между данными до и после лечения проводилась с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты. Исходное исследование свидетельствовало о наличии у лиц с ВБ достоверных изменений со стороны эндотелиальных показателей, которые обуславливали сосудистые нарушения и принимали участие в процессах ремоделирования, в большей степени выраженных у больных сочетанными формами патологии (см. табл.). Так, у пациентов 1-й и 2-й групп было выявлено снижение уровня оксида азота в 1,55 и 1,64 раза в сравнении с контрольными значениями ($p < 0,05$), а показатели эндотелина-1, напротив, превышали нормативные цифры в 1,54 и 2,32 раза соответственно ($p < 0,05$).

Показатели эффективности лечения больных ВБ и в сочетании АГ с ВБ

Показатель	Контрольная группа (n = 37)	1-я группа (n = 38)		2-я группа (n = 37)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения

NO, мкг/мл	107,3 ± 0,52	69,2 ± 0,61*	85,4 ± 0,22**	65,3 ± 0,32*	79,6 ± 0,65**
Эндотелин-1, пкг/мл	5,3 ± 0,12	8,2 ± 0,15*	6,1 ± 0,09**	12,3 ± 0,22*	9,3 ± 0,12**
ФВ (%)	90,8 ± 2,12	122,0 ± 2,61*	95,1 ± 2,52**	134,4 ± 2,91*	103,2 ± 2,72**
АДФ агрегация, %	97,5 ± 2,32	109,2 ± 2,49*	93,6 ± 2,02**	120,6 ± 2,91*	97,8 ± 1,62**
Фибрин-агрегация, %	53,5 ± 1,42	71,1 ± 1,22*	57,8 ± 1,32**	76,6 ± 1,52*	58,9 ± 2,42**
ПМ, перф.ед.	5,10 ± 0,32	3,35 ± 0,42*	4,15 ± 0,12**	3,25 ± 0,12*	4,0 ± 0,62**
ТИМ/Д, усл.ед.	0,25 ± 0,62	0,69 ± 0,56*	0,57 ± 0,92**	0,89 ± 0,72*	0,72 ± 0,62**

Примечание: * — достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$); ** — достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$); NO — оксид азота; ФВ — фактор Виллебранда; ТИМ/Д — индекс «интима-медиа»; ПМ — показатель микроциркуляции

При изучении результатов курсового лечения отмечено повышение уровня оксида азота на 23,4 и 21,8 % соответственно ($p < 0,05$), тогда как значения показателя эндотелина-1 снизились соответственно на 34,4 и 32,3 % ($p < 0,05$). Вместе с тем, ни один из исследуемых параметров не достиг контрольных, что указывало на выраженность эндотелиальных нарушений.

Исследование гемостазиологических параметров на фоне лечения позволило зафиксировать уменьшение значений ФВ, исходно превышавших нормативные цифры, на 28,3 и 30,2 % в 1-й и 2-й группах больных соответственно ($p < 0,05$). По завершении курса лечения позитивные сдвиги имели место и со стороны процессов агрегации, при этом в 1-й группе АДФ-агрегация снизилась на 14,8 %, а во 2-й — на 23,3 %. Исходно повышенные показатели фибрин-агрегации также уменьшились по 1-й и 2-й группам в 1,23 и 1,29 раза соответственно и приблизились к контрольным значениям.

При изучении процессов ремоделирования периферических сосудов и показателей базальной микроциркуляции в динамике лечения выявлена положительная динамика анализируемых параметров, не имевшая достоверных различий по группам лечения. Так, снижение ТИМ/Д отмечено в 1-й группе на 21,1 %, во 2-й — на 23,6 % ($p < 0,05$), а значения показателя базальной микроциркуляции возросли на 23,9 и на 24,6 % соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Включение в схему лечения больных с сосудистыми нарушениями при ВБ и в сочетании с АГ телмисартана и клопидогреля позволяет улучшить эндотелиальные показатели, успешно корригировать параметры тромбоцитарного звена гемостаза в виде уменьшения агрегации тромбоцитов, протромбогенной активности плазмы, что подтверждается специфическими индукторами — АДФ и нативным фибрином. Позитивные сдвиги показателей гемостаза и эндотелиальной сосудистой функции позволяют снизить степень сосудистого ремоделирования, улучшить периферический кровоток и микроциркуляцию.

Список литературы

1. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни / В. Г. Артамонова, Е. Б. Колесова, Л. В. Кускова, О. В. Швалев // Медицина труда и пром. экология. — 2000. — № 2. — С. 1–4.
2. Баркаган З. С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко, Е. Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65–71.
3. Потеряева Е. Л. Вибрационные ангиопатии : патогенез, клинико-морфологические особенности и лечение (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Л. Потеряева. — Новосибирск, 2000. — 43 с.
4. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide / L. J. Ignarro, G. M. Bug, K. S. Wood, R. E. Byrns // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 84. — P. 9265–9269.
5. Lefer D. J. A comparision of vascular biologic actions of carbon monoxide and nitric oxide / D. J. Lefer, X. L. Ma, A. M. Lefer // Metods Findings in Experimental Clinical Pharmacol. — 2001. — Vol. 15 (9). — P. 617–622.

TREATMENT VASCULAR AND HEMOSTASIOLOGICAL ABNORMALITIES AT ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH PNEUMATIC HAMMER DISEASE

L. A. Shpagina¹, O. N. Gerasimenko¹, Z. K. Chachibaya^{1,2}

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)*

²*SBHE NR «City clinical hospital № 2» (Novosibirsk c.)*

37 patients with pneumatic hammer disease and 38 patients with pneumatic hammer disease combined with arterial hypertension, having disturbances with endothelial and hemostasiological indicators, were surveyed and treated with application telmisartan and clopidogrel. According to results of six-months therapy the augmentation of nitrogen oxide level and depression of vasopressor factors in bloods, the improvement of hemostasiological indicators, decrease of remodeling of vessels is registered, correction of peripheral bloodstream and microcirculation, thus results authentically didn't differ on groups of patients.

Keywords: pneumatic hammer disease, arterial hypertension, aggregation, endothelial dysfunction, remodeling, microcirculation.

About authors:

Shpagina Lyubov Anatolievna — doctor of medical sciences, professor, head of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 279-01-65, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Gerasimenko Oksana Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8(383) 279-01-67, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Chachibaya Zaza Kateevich — post-graduate student of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», attending physician at SBHE NR «City clinical hospital №2», contact phone: 8(383) 279-85-42, e-mail: ger@muzgkb2.ru

List of the Literature:

1. Some modern aspects of pneumatic hammer disease pathogenesis / V. G. Artamonov, E. B. Kolesova, L. V. Kuskova, O. V. Shvaley // *Medicine of labor and ind. bionomics*. — 2000. — № 2. — Page 1-4.
2. Barkagan Z. S. Hyperhomocysteinemia as independent risk factor of lesion and thrombosing of blood vessels / Z. S. Barkagan, G. I. Kostyuchenko, E. F. Kotovshchikova // *Pathology of circulation and cardiosurgery*. — 2002. — № 1. — P. 65-71.
3. Poteryaeva E. L. Vibratory angiopathy: pathogenesis, clinical and morphological features and treatment (clinical pilot study): autoref. dis. ... Dr. of medical sciences / Poteryaeva. — Novosibirsk, 2000. — 43 P.
4. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide/ L. J. Ignarro, G. M. Bug, K. S. Wood, R. E. Byrns // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 84. — P. 9265–9269.
5. Lefer D. J. A comparison of vascular biologic actions of carbon monoxide and nitric oxide / D. J. Lefer, X. L. Ma, A. M. Lefer // *Methods Findings in Experimental Clinical Pharmacol.* — 2001. — Vol. 15 (9). — P. 617–622.