

Современные патогенетические механизмы сосудистых нарушений при вибрационной болезни

О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина, В. М. Чернышев

Новосибирская государственная медицинская академия

Представлены патогенетические механизмы формирования микроангиопатий при вибрационной болезни. Уточнены лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия в формировании сосудистой дисфункции от воздействия локальных вибраций. Предложены дополнительные методы диагностики сосудистых нарушений у больных с вибрационной патологией.

Ключевые слова: вибрационные микроангиопатии, окислительный метаболизм нейтрофилов, эндотелиальная дисфункция.

Проблема сосудистых нарушений при вибрационной болезни (ВБ) является одной из ведущих в области медицины труда и общей клиник. По-прежнему актуальны вопросы ранней диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики, профессионального отбора и профессиональной пригодности в виброопасных условиях. В клинике заболевания нарушения периферического кровообращения и микрососудов являются наиболее яркими и специфичными, составляют морфологическую основу дистрофических изменений в органах и тканях, определяют клинические проявления заболевания, особенности формирования общесоматической патологии.

В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению состояния сосудистого эндотелия, являющегося высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. Клетки эндотелия участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления, таких как начальная вазодилатация, увеличение сосудистой проницаемости, прилипание, трансмиграция и активация лейкоцитов, ангиогенез

и фиброплазия [1]. Активация или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, лежащих в основе сосудистой патологии при заболеваниях человека. В последние годы важное значение уделяется лейкоцитарным механизмам эндотелиальной дисфункции при различных формах сосудистой патологии. Так, окислительный стресс и воспаление участвуют в нарушении лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий и повреждении эндотелия при атеросклерозе, артериальной гипертензии [2]. Очевидно, что эндотелий регулирует местные процессы гомеостаза, пролиферации, адгезии, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы, называют эндотелиальной дисфункцией. В настоящее время определена важность эндотелиальной дисфункции в прогрессировании патологических процессов, так как эндотелий является важной мишенью для раннего вмешательства в патогенез заболеваний сосудов.

Вибрационные микроангиопатии представляют собой адекватную модель для изучения микроциркуляторных расстройств, поскольку в клинике заболева-

ния нарушения периферического кровообращения и микрососудов являются наиболее яркими и специфичными [2]. Микроциркуляторные нарушения доказаны не только в клинике, но и экспериментально на животных, подвергающихся воздействию вибраций различных параметров. В патогенетических механизмах развития вибрационных ангиопатий важное значение имеет синдром высокой липопероксидации, тканевая гипоксия, ранние нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, изменения нейрогормональной регуляции сосудистого тонуса [3]. В настоящее время в патогенезе микроангиопатий важное значение уделяется лейкоцитарным механизмам эндотелиальной дисфункции при различных формах сосудистой патологии [4]. Вместе с тем, недостаточно полно изучены клеточно-молекулярные механизмы вибрационных сосудистых нарушений, не раскрыты конкретные механизмы эндотелиальной дисфункции, определяющие важную патогенетическую значимость при сосудистых нарушениях.

Цель исследования: на основе изучения лейкоцитарных механизмов эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни уточнить патогенез сосудистых нарушений и разработать научно-обоснованные методы диагностики вибрационной болезни.

Материалы и методы

Проведено комплексное исследование 107 больных с ВБ I степени тяжести от воздействия локальных вибраций (группа 1). Все обследованные — мужчины, рабочие крупного предприятия самолётостроения г. Новосибирска. Средний возраст больных составил $47,02 \pm 0,58$ лет. Группу сравнения (группа 2) составили 23 практически здоровых мужчины, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией; средний возраст группы составил $45,41 \pm 1,51$ лет. Профессиональный со-

став обследованных больных: сборщики-клепальщики — 87 человек, слесари механосборочных работ — 20 человек. Стаж виброопасной работы больных с ВБ в среднем по группе составил $20,06 \pm 0,87$ лет. Продолжительность контакта с вибрацией до 15 лет определена у 21 больного, от 16 до 30 лет — у 86 человек. Все больные обследованы на момент первичной диагностики (40 человек) или в послеконтактном периоде от 1 до 3 лет, из них рационально трудоустроенных (43 человека) и продолжающих контактировать с вибрацией (24 человека).

Верификация сосудистых нарушений при ВБ осуществлялась на основе капилляроскопии лимба, ногтевого ложа, адреналиновой пробы, реовазографии и доплерангиографии сосудов верхних и нижних конечностей. Из исследования исключались больные с острыми или обострением хронических воспалительных заболеваний, с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы.

Характеристика условий труда. Проведённые санитарно-гигиенические исследования условий труда рабочих позволили установить, что при клепально-и механосборочных работах основным неблагоприятным фактором являются локальные вибрации ударного и вращательного типа. Продолжительность контакта с вибрацией в течение рабочего дня у сборщиков-клепальщиков в среднем составила 52,3 % (от 15 до 60 %) с использованием нескольких типов ручных машин ударного действия (КМП-5, 6, 21, 31, дрели). Вибрационные параметры основных пневмоинструментов, используемых клепальщиками, характеризуются превышением санитарных норм на 2—15 дБ в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 16, 63, 125 и 250 Гц. Средняя внутрисменная нагрузка вибрацией у слесарей механосборочных работ составила 27,2 % рабочего времени с использованием пневмо-

инструментов вращательного действия: пневматические шкурочные машины и дрели (ИП-2009-А, ИП-2201, ИП-2003, ИП-2014) в среднегеометрических частотах октавных полос 63 и 125 Гц. Наиболее высокие уровни виброскорости, превышающие предельно допустимые значения до 14 дБ, отмечены при выполнении технологических операций по «зачистке сварочных швов». Дополнительными неблагоприятными факторами у рабочих был шум, превышающий предельно допустимые уровни при работе пневмоинструментов на 5—20 дБ в зависимости от характера операций, места их выполнения и физическое напряжение мышечно-суставного аппарата верхних конечностей.

Целенаправленными методами исследования стали:

1) Метод изучения окислительно-метаболической функции полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯ). Для оценки способности нейтрофилов крови нарабатывать активные метаболиты кислорода (АМК) использовали люминол-зависимый хемиллюминесцентный метод (Топо-Ока et. al., 1979; Цырендоржиев Д. Д. и соавт., 1992). Принцип метода заключается в способности люминола, добавляемого в кровь, связывать АМК и испускать кванты света, улавливаемые фотоэлементом биохемиллюминметра. По процентному содержанию нейтрофилов в общем количестве лейкоцитов высчитывали количество нейтрофилов в 1 мл крови и производили перерасчёт на 1 гранулоцит. Результаты выражали в средней светимости спонтанной и индуцированной зимозаном хемиллюминесценции (ХЛ) нейтрофилов крови и индексе стимуляции.

2) Методы определения прооксидантной активности сыворотки крови. Для оценки совокупной активности сывороточных факторов, примиряющих нейтрофилы, изучали общую лейкоцит-модулирующую активность (ЛМА) крови хемиллюминесцентным способом [5]

путём добавления исследуемой сыворотки к интактным нейтрофилам здоровых лиц. Результат оценивали по индексу стимуляции (отношение светосуммы в пробе с сывороткой и в контроле) и выражали в усл. ед. Изучение цитокинов ФНО- α и IL-1 β в сыворотке крови проводилось электрохемиллюминесцентным способом [6], основанном на электронном переносе с последующим освобождением фотона для количественной оценки меченых рутением молекул в растворе. Результат выражали в пкг/мл.

Содержание эндогенных изомеров токоферола в сыворотке крови определялось хроматографическим способом [7]. Концентрацию гомологов токоферола в сыворотке крови определяли по величине амплитуды пиков, полученных на хроматограмме в пересчёте на стандарт, и выражали в мг%.

3) Методы изучения функционального состояния эндотелия. Оценка интенсивности продукции NO проводилась с помощью определения нитритов в крови спектрофотометрическим способом [8]. Использовалась реакция диазотизации сульфановой кислоты нитритами в кислой среде с помощью реактива Грисса. Цветная реакция оценивалась спектрофотометрически. Единицей измерения нитритов в крови явилось мкг/мл. Определение фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови проводилось по количественному методу (Evans, Osten в модификации Архиповой Б. Ф., Баркагана Л. З., Марамзиной Л. В., 1982). Принцип метода основан на определении влияния содержащегося в плазме ФВ на агглютинацию под воздействием ристомина отмытых и формализованных донорских тромбоцитов. Время агглютинации в секундах переводят в процентное содержание ФВ (%) по калибровочной кривой.

Результаты исследования и обсуждение

В клинической картине больных с ВБ во всех случаях присутствовал периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей с приступами акроангиоспазмов (95,3 %) или без них (4,7 %), который в 30,0 % случаев сочетался с синдромом вегетативно-сенсорной полиневропатии верхних конечностей. Нарушения капиллярного кровообращения, по данным капилляроскопии ногтевого ложа, имели место практически у всех обследованных. В 84 % случаев выявлены изменения по типу капилляроспазма, характеризующиеся бледностью и мутностью фона, укорочением капилляров (форма «запятых», «точек»), сужением артериального колена, плохой видимостью кровотока, его прерывистостью. У части больных (14,0 %) изменения капиллярного кровообращения носили характер спастико-атонии, проявляющиеся мутностью фона, повышенной извитостью сосудов, особенно венозного колена, деформацией в виде клубочков, извитых штопоров. У отдельных больных (2,0 %) наблюдался штрихпунктирный кровоток. Исследование капилляров конъюнктивы у больных с ВБ показало сужение артериального колена с уменьшением количества капиллярных петель лимба до 5—7 в поле зрения, извитость венулярных стволов.

При исследовании периферического кровообращения дистальных отделов верхних конечностей методом реовазографии выявлены изменения у всех больных с ВБ. Так, отмечено повышение сосудистого тонуса в 83,3 %, а снижение — в 16,3 % случаев. Кровенаполнение сосудов у больных с ВБ в 43,9 % было снижено, в 26,1 % обнаружено повышение пульсового кровенаполнения. Реографический индекс сосудов (РГИ) предплечий в среднем по группе снижен и составил справа $0,48 \pm 0,08$, слева — $0,46 \pm 0,08$, что соответственно в 2,1

и 2,2 раза ниже контрольных значений ($p < 0,05$). Во всех наблюдаемых случаях по данным реовазограмм зарегистрировано затруднение венозного оттока. Дополнительно у 23 больных проведено доплерангиографическое исследование магистральных сосудов верхних конечностей. Во всех случаях выявлено повышение сосудистого тонуса, признаки ангиодистонии. Индекс резистентности сосудов (ИРС) в среднем составил $0,85 \pm 0,02$ и $0,82 \pm 0,02$, что в 1,4 и 1,3 раза достоверно выше контрольных значений.

Метаболический профиль нейтрофилов изменяется при различных нарушениях структурного гомеостаза. Доказана важная роль ПМЛ в развитии сосудистых нарушений при различных заболеваниях. Для выяснения влияния хронического воздействия вибрации на состояние системных ПМЛ и продукцию ими АМК, проводилось изучение функционально-метаболической активности нейтрофилов крови и их реактивной способности.

Результаты ХЛ-анализа у больных с ВБ, в среднем, по группе выявили умеренную активацию исходного окислительного метаболизма нейтрофилов крови. Так, показатели ХЛ нейтрофилов по результатам средней светимости спонтанной-ХЛ составили $0,038 \pm 0,002$ имп/мин/нф, что достоверно в 2,4 раза выше контрольного значения. Средняя светимость индуцированной-ХЛ у больных с ВБ в среднем составила $0,072 \pm 0,012$ имп/мин/нф, что достоверно в 1,5 раза выше контрольного показателя. При этом индекс стимуляции (ИС) в среднем составил $1,9 \pm 0,134$, что достоверно в 1,6 раза ниже реактивного потенциала нейтрофилов крови в контрольной группе (табл. 1). Анализ показателей ХЛ-ответа нейтрофилов крови не выявил достоверных различий в группах больных с ВБ в зависимости от профессии и стажа виброопасной работы.

В то же время, изменения окислительного метаболизма нейтрофилов

ТАБЛИЦА 1. Показатели ХЛ-ответа нейтрофилов крови больных с ВБ

Показатели ХЛ	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=20)
Средняя светимость с-ХЛ, имп/мин/1 нф	0,038±0,002*	0,016±0,007
Средняя светимость и-ХЛ, имп/мин/1 нф	0,072±0,012*	0,048±0,008
ИС, усл. ед.	1,94±0,134*	3,0±0,113

Примечание. * — достоверность различия показателей между группами 1 и 2 при $p < 0,05$.

сохраняются в послеконтактном периоде. Так, показатели ХЛ-анализа в группе больных на момент первичной диагностики (1а) и группе больных ВБ, рационально трудоустроенных (1б), достоверно не отличались между собой. Ухудшение окислительного метаболизма ПМЛ крови отмечено у больных с ВБ, продолжающих контакт с вибрацией (1в). Так, в группе больных с ВБ, продолжающих контакт с вибрацией, показатели исходной активности нейтрофилов по результатам с-ХЛ в среднем составили $0,043 \pm 0,003$ имп/мин/нф, что в 1,3 раза выше, чем у больных на момент первичной диагностики группы 1а. Индекс стимуляции в группе 1в в среднем составил $1,43 \pm 0,21$, что достоверно в 1,5 раза меньше, чем в группе 1а.

К числу потенциальных индукторов, подготавливающих нейтрофилы к «метаболическому взрыву» в ответ на стимул, относят многие сывороточные факторы, в том числе активные фракции комплемента, эйкозаноиды (прежде всего лейкотриены), кинины, фактор активации тромбоцитов и флогогенные медиаторы, такие как интерлейкины-1, 6, 8 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Изучение ЛМА сыворотки крови проведено у 20 здоровых мужчин-доноров (контроль) и у 30 больных с ВБ, средняя продолжительность контакта с вибрацией $20,8 \pm 1,56$ года; профессиональный состав однороден, представлен сборщиками-клепальщиками; все больные с ВБ были на момент первичной диагностики. В проведенном исследовании за 1,0 усл. единицу приняты показатели спонтанного ХЛ-ответа тест-системы (лейковзвесь доноров). При добавлении исследуемой

сыворотки к тест-системе оценивалось состояние ЛМА.

В контрольной группе ЛМА сыворотки в среднем составила $0,21 \pm 0,001$ усл. ед. и в 4,8 раза тормозила продукцию АМК нейтрофилами тестируемой лейкоцези. ЛМА сыворотки крови больных с ВБ составила $1,54 \pm 0,137$ усл. ед. При этом сыворотка крови больных с ВБ, в отличие от контроля, не только не ингибировала, а напротив, достоверно усиливала продукцию АМК нейтрофилами тест-системы в 1,54 раза. Анализ результатов показал стимулирующее действие сыворотки крови больных с ВБ на нейтрофилы тест-системы. Получено достоверное повышение в 7,3 раза ЛМА сыворотки крови больных с ВБ относительно показателей в контрольной группе.

Массивная продукция нейтрофилами АМК приводит к ослаблению антиоксидантной защиты клеток и, в частности, неферментативного звена — системы токоферола. Регуляторные влияния антиоксидантных систем в первую очередь осуществляются на уровне активных форм кислорода. Ранние исследования по изучению антиоксидантного статуса у больных с ВБ показали угнетение ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы. Так, было показано снижение α -токоферола у больных с ВБ. Интересным представлялось изучение других гомологов токоферола: ТФ-ац (ацетатная форма токоферола), сигма-токоферол (δ -ТФ). При этом гипотетически предполагалась возможность компенсаторного увеличения других изомеров токоферола. Изучение изоформ ТФ в сыворотке крови проводилось у 20 здоровых мужчин-доноров (контроль)

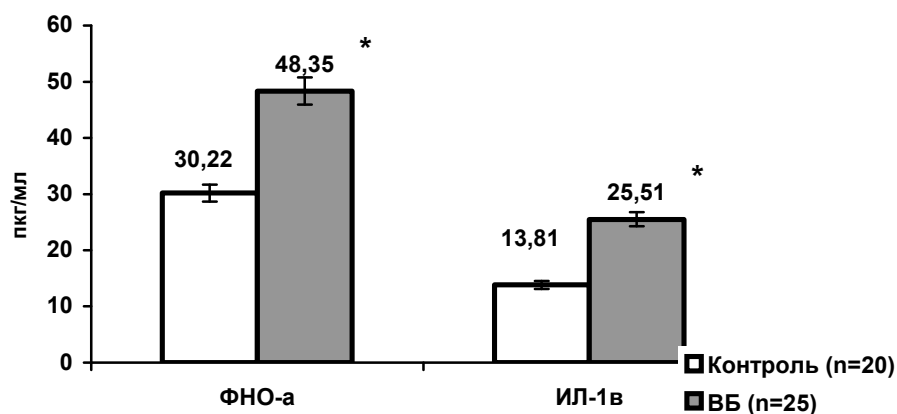


Рис. 1. Содержание цитокинов у больных ВБ

* — $p < 0,05$

и у 51 больного с ВБ, продолжительность контакта с вибрацией в среднем по группе составила $20,91 \pm 1,56$ года; профессиональный состав больных с ВБ представлен сборщиками-клепальщиками и слесарями механосборочных; все больные ВБ были на момент первичной диагностики.

В группе больных с ВБ содержание α -ТФ в сыворотке крови составило $0,72 \pm 0,107$ мг%, что достоверно в 1,6 раза ниже среднего значения в контрольной группе. Содержание δ -ТФ в сыворотке крови больных с ВБ составило $0,12 \pm 0,011$ мг%, что достоверно в 2,3 раза меньше, чем в контрольной группе. Концентрация ТФ-ац в сыворотке крови больных ВБ составляла $0,22 \pm 0,025$ мг%, что достоверно в 1,7 раза ниже контрольного значения. Сравнительный анализ показателей окислительного метаболизма нейтрофилов с прооксидантной и антиоксидантной активностью сыворотки крови больных с ВБ выявил прямые и обратные корреляционные связи между изучаемыми значениями. Так, средняя светимость спонтанного и индуцированного ХЛ-ответа нейтрофилов достоверно положительно коррелировала с ЛМА ($r=+0,54$ и $r=+0,52$ соответственно). Кроме того, повышенная ЛМА сыворотки крови больных ВБ достоверно обратно коррелирует с уровнем сигма- и альфа-токоферола ($r=-0,54$ и $r=-0,52$ соответственно).

Одним из сывороточных факторов, примиряющих нейтрофилы, являются цитокины типа ИЛ-1 β и ФНО- α . Изучение цитокиновой активности сыворотки крови проводилось у 20 здоровых мужчин-доноров (контроль) и у 25 больных с ВБ, средний возраст больных $47,4 \pm 1,37$ года; продолжительность контакта с вибрацией составила $22,8 \pm 1,56$ года; профессиональный состав больных ВБ был однороден и представлен сборщиками-клепальщиками; все больные ВБ были на момент первичной диагностики.

У больных ВБ выявлено повышение цитокиновой активности в сыворотке крови. Так, в группе больных с ВБ уровень ФНО- α в среднем составил $48,35 \pm 3,83$ пкг/мл, что достоверно в 1,6 раза выше контрольного значения. Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови больных с ВБ в среднем по группе составил $25,51 \pm 3,57$ что достоверно в 1,9 раза превышало контрольный показатель (рис. 1). Доказано, что цитокины, в частности ФНО- α , а также АМК, вырабатываемые нейтрофилами, способны непосредственно повреждать эндотелиоциты [10].

В связи с этим, нами изучено содержание лейкоцитарных факторов в зависимости от функционального состояния эндотелия. Изучение эндотелиального фактора релаксации (NO) и фактора

Виллебранда (ФВ) проводилось у 20 здоровых мужчин-доноров (контроль) и у 48 больных с ВБ. Все больные с ВБ были на момент первичной диагностики. Содержание NO в сыворотке крови больных ВБ составило $67,01 \pm 4,82$ мкг/мл, что достоверно в 1,6 ниже раза контрольного значения. Концентрация ФВ в плазме крови больных ВБ в среднем по группе составила $125,41 \pm 6,42$ %, что достоверно в 1,5 раза превышало контрольный уровень. При этом эндотелиальные показатели у больных с ВБ внутри группы одинаково нарушены (не получено достоверных отличий в различных группах в зависимости от профессии).

Проведённый сравнительный анализ определил корреляционные связи некоторых лейкоцитарно-эндотелиальных (Л-Э) показателей. Так, NO достоверно обратно коррелирует с показателем средней светимости с-ХЛ-ответа нейтрофилов, цитокинами ФНО- α и ИЛ-1 β ($r = -0,59$, $r = -0,58$ и $r = -0,52$ соответственно). Выявлена достоверно положительная корреляция между ФВ и ФНО- α ($r = +0,61$). Представлены достоверно отрицательные корреляционные связи реовазографического индекса со средней светимостью с-ХЛ-ответа нейтрофилов и ФВ ($r = -0,57$ и $r = -0,54$ соответственно) и положительная связь с NO ($r = +0,56$).

Индекс резистентности сосудов верхних конечностей (по данным доплерангиографического исследования) имеет достоверно положительные корреляционные связи со средней светимостью с-ХЛ-ответа нейтрофилов и ФВ ($r = +0,58$ и $r = +0,53$ соответственно) и отрицательную связь с NO ($r = -0,54$) (рис. 2).

Заключение

Патологические процессы, протекающие в микроциркуляторном русле при хроническом воздействии вибрации, не могут не сказываться на лейкоцитарном звене. Циркулирующие лейкоциты под воздействием прямых стимулов, поступающих извне или опосредованно через рецепторный аппарат, «возбуждаются» и вырабатывают большое количество АМК, способных разрушать субклеточные и клеточные структуры организма. Результаты изучения окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов при вибрационной болезни возвращают к вопросу о том, какие механизмы лежат в основе изменений функций нейтрофилов. То, как нейтрофилы отвечают на стимул, представляется важным для развития патологического процесса в микроциркуляторном русле при ВБ. В проведённых исследованиях была выявлена низкая реактивность ней-

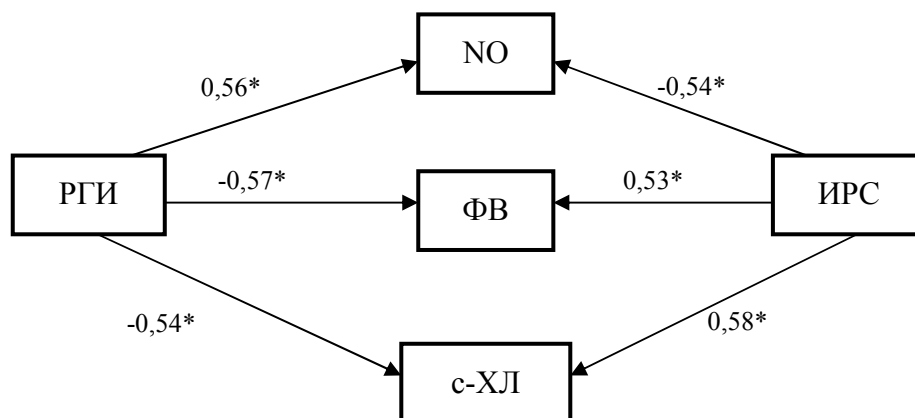


Рис. 2. Корреляционный анализ лейкоцитарно-эндотелиальных показателей и РГИ, ИРС у обследованных больных с ВБ.

* — корреляция достоверна

трофилов крови. У больных с ВБ, рационально трудоустроенных, также показано угнетение их реактивного потенциала, несмотря на полное прекращение контакта с повреждающим вибрационным фактором, что подтверждает стойкость патологических изменений. Прогрессирование нарушений окислительного метаболизма нейтрофилов крови отмечено у больных с ВБ, продолжающих контакт с вибрацией, по сравнению с больными на момент первичной диагностики.

К числу потенциальных индукторов, «подготавливающих» нейтрофилы к «респираторному взрыву» в ответ на стимул, относят активные фракции комплемента — С3а и С5а, эйкозаноиды (прежде всего лейкотриены), кинины, фактор активации тромбоцитов и флогогенные медиаторы, такие как интерлейкины-1, -6, -8 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Известно, что ФНО- α непосредственно индуцирует генерацию АМК фагоцитирующими клетками, усиливает экспрессию адгезивных молекул на мембране нейтрофилов и на эндотелиальных клетках. Полученные результаты позволяют предположить, что при ВБ происходит престаимуляция (или примирование) нейтрофилов крови сывороточными факторами. При этом важными из них, являются достоверно повышающиеся у больных с ВБ ФНО- α и ИЛ-1.

Массивная выработка активированными нейтрофилами реактивных метаболитов кислорода приводит к ослаблению естественной защиты клеток всего организма от свободно-радикальной атаки. При этом происходит снижение активности не только внутриклеточных ферментативных антиоксидантов, но и неферментативных ингибиторов АМК, что способствует более выраженному проявлению прооксидантной активности нейтрофилов. Вероятно, в результате хронической стимуляции нейтрофилов крови различными продуктами, и в ответ

на последующую генерацию ими АМК и активацию процессов ПОЛ, происходит раннее истощение антиоксидантной системы у больных с ВБ. Вероятно, снижение всех эндогенных изомеров токоферола не позволяет компенсировать генерацию АМК и активацию процессов ПОЛ. Полученные данные дополняют знания о механизмах стимуляции нейтрофилов крови, реализации их деструктивного потенциала и значении факторов противодействия со стороны антиоксидантной защиты с последующим истощением резервных возможностей.

Поскольку роль эндотелиальных факторов в развитии сосудистых нарушений при ВБ обсуждается большинством исследователей, уточнены некоторые механизмы эндотелиальной дисфункции, изучено функциональное состояние эндотелия, таких как фактор Виллебранда и NO. Снижение уровня этого вещества обусловлено повреждением эндотелия или ингибированием NO реактивными метаболитами кислорода. Супероксидный радикал, вырабатываемый активированными нейтрофилами, инактивирует эндотелиальный фактор релаксации, нарушая проницаемость клеточных мембран, так как образующийся в результате реакции продукт пероксинитрит обладает выраженным цитотоксическим действием. В исследованиях микроциркуляции у больных ВБ отмечено усиление тромбогенных свойств крови, сопровождающееся увеличением концентрации фактора Виллебранда, что свидетельствовало о сдвигах в равновесии простаглицин-тромбоксановой системы и возможности развития «гемореологической окклюзии» микрососудов. Увеличение уровня фактора Виллебранда в крови больных ВБ отражает повреждение эндотелия. Результаты исследования выявили пониженное содержание окиси азота и повышенное фактора Виллибранда, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции у больных ВБ с сосудистыми нарушениями.

АМК, являющиеся главным повреждающим эндотелий фактором, индуцируют синтез цитокинов типа ИЛ-1 и ФНО- α , ингибируют действие эндотелий-релаксирующего фактора (NO), активируют липоперекисные реакции и тем самым формируют эндотелиальную дисфункцию. Доказано, что ФНО- α является единственным представителем «эффektorных» цитокинов, способных воздействовать на клетку-мишень и вызывать её гибель. Возможно, АКМ и цитокиновая активность у больных ВБ являются повреждающими эндотелий факторами.

Сосудистые расстройства при вибрационной болезни связаны с нарушением NO-зависимой эндотелиальной релаксации, лейкоцитарно-эндотелиальными нарушениями, формированием эндотелиальной дисфункции. Нарушение баланса в системе «прооксиданты-антиоксиданты» с преобладанием первых, повышенный окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов, играет фундаментальную роль в развитии окислительного стресса и поддерживает прогрессивное течение вибрационной болезни с формированием на её фоне общесоматической патологии. Таким образом, в патогенезе сосудистых нарушений при вибрационной болезни от воздействия локальных вибраций важное значение имеют изменения окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов, усиление прооксидантной и цитокиновой активности сыворотки крови, депрессия системы токоферола, нарушения лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий и ранняя эндотелиальная дисфункция.

В заключение необходимо отметить, что представленные результаты исследований не претендуют на исчерпывающее освещение проблем эндотелиальной дисфункции и сосудистых нарушений, но позволит раскрыть патогенетические механизмы ангиопатий, повысить качество диагностики вибрационной болезни.

Выводы

1. В патогенезе сосудистых нарушений при вибрационной болезни от воздействия локальных вибраций важное значение имеют изменения окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов, усиление прооксидантной и цитокиновой активности сыворотки крови, депрессия антиоксидантной системы, эндотелиальная дисфункция.

2. Функциональное состояние нейтрофилов при вибрационной болезни характеризуется повышением исходного хемилюминесцентного ответа полиморфноядерных лейкоцитов и снижением их реактивного потенциала (достоверное увеличение средней светимости с-ХЛ в 2,4 раза и снижение индекса стимуляции в 1,6 раза относительно контроля).

3. При вибрационной болезни определяется увеличение цитокинов в сыворотке крови (уровень ФНО- α достоверно увеличивался в 1,6 раза, ИЛ-1 β — в 1,9 раза по сравнению с контролем). Повышение ФНО- α достоверно коррелировало с эндотелиальными факторами: NO ($r=-0,58$) и фактором Виллебранда ($r=+0,61$).

4. В качестве дополнительного критерия диагностики вибрационной болезни рекомендуем включать методы оценки исходного метаболизма нейтрофилов и их реактивного потенциала, эндотелиального показателя NO в сыворотке крови, что позволит определять ранние признаки сосудистых нарушений у лиц, работающих в неблагоприятных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затеищикова А. А., Затеищиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 9. С. 68—80.
2. Артамонова В. Г., Колесова Е. Б., Кускова Л. В. и др. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 2. С. 1—4.
3. Потеряева Е. Л. Вибрационные ангиопатии: патогенез, клинико-морфологические особенности и лечение (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1999.

4. Маянский Д. Н. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов // Успехи соврем. биол. 1988. Т. 106. С. 290—307.
5. Маянский Д. Н., Цырендоржиев Д. Д., Макарова О. П. и др. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч. 2. Определение биоцидности лейкоцитов: Метод. рек. Новосибирск, 1996.
6. Blackburn G. F., Shah H. P., Kenten J. H. et al. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assay for clinical diagnostics // Clin. Chem. 1991. Vol. 37. P. 534—539.
7. Guesta S., Santa-Grus M. Simultaneous measurement of retinol and α -tocopherol in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection // J. of Chromatography, Biomedical Applications. 1986. Vol. 380. P. 140—144.
8. Ignarro L. J., Bug G. M., Wood K. S., Byrns R. E. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. P. 9265—9269.
9. Bautista A. P., Schuler A., Spolarics Z., Spitzer J. J. Tumor necrosis factor alpha stimulates superoxide anion generation by perfused rat liver and Kupffer cells // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 261. P. 891—895.
10. Lefer D. J., Ma X. L., Lefer A. M. A comparison of vascular biologic actions of carbon monoxide and nitric oxide // Methods Findings in Experimental Clinical Pharmacol. 1993. Vol. 15, № 9. P. 617—622.

O. N. Guerassimenko, L. A. Shpagina, V. M. Chernishev

Modern pathogenesis approach to the diagnosis of vessel impairment during vibration disease

The pathogenesis mechanisms of forming microangiopathy during vibration disease are presented in the issue. The leukocyte-endothelium interactions in forming vascular dysfunction during local vibration influence are defined more precisely. The additional methods of vascular impairment diagnosis in patients with vibration pathology are also offered.

Key words: microangiopathy, endothelium interactions.

Изменение электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов пациентов с алкогольным поражением сердца

*М. В. Кручинина¹, С. А. Курилович¹, М. В. Паруликова¹, Т. С. Бакиров²,
А. Г. Дурьманов², А. В. Пак², Д. А. Мальченко², В. М. Генералов²*

НИИ терапии СО РАМН¹;

ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор»², Новосибирск

Под наблюдением находились 145 мужчин, из них 112 злоупотребляющих алкоголем, в возрасте от 26 до 60 лет. Обследование проводилось в сроки воздержания от приёма алкоголя от 15 до 60 дней. Всем участникам проводились клинические, биохимические и электрокардиографические обследования. Измерение электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов осуществляли методом диэлектрофореза. Экспериментально установлено, что жёсткость, вязкость, электрическая проводимость мембраны эритроцитов увеличиваются при алкогольном поражении сердца (АПС). Выявлены достоверные различия в показателях жёсткости, вязкости, степени поляризуемости, проводимости мембраны эритроцитов между больными с АПС, пациентами, злоупотребляющими алкоголем без признаков АПС и группой здоровых лиц. Установлены корреляции между электрическими и вязкоупругими характеристиками эритроцитов и показателями биоэлектрической активности миокарда (по данным ЭКГ), традиционными биохимическими параметрами.

Ключевые слова: алкогольное поражение сердца, эритроцит, диэлектрофорез.

Алкогольное поражение сердца (АПС) занимает одно из первых мест среди висцеральных проявлений хронического алкоголизма. По данным ряда авторов [1, 2], до 50 % людей, длительно злоупотребляющих алкоголем, имеют отчёт-

ливые клинические признаки поражения сердца. Экспертами ВОЗ определены критерии хронического алкоголизма и поражения сердца, которые является вполне самостоятельной нозологической формой [3]. От 8 до 35 % больных хроническим алкоголизмом погибают от расстройств сердечно-сосудистой дея-