

Оценка сосудистых нарушений для ранней диагностики сердечно- сосудистой патологии у работников промышленных предприятий

А.Е. Носов, А.С. Байдина

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью
населения»

Пермь, 2014 г

Актуальность проблемы

- Россию относят к странам с наивысшим уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ее уровень в нашей стране в 3,0 - 4,5 раза выше (8,1‰), чем в странах Евросоюза и США (1,18‰ - во Франции, 1,88‰ - в США).
- В структуре смертности трудоспособного населения России сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место (57 %).
- Около 40% людей в России умирают в активном трудоспособном возрасте.

Актуальность проблемы

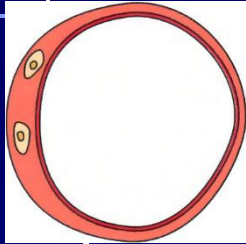
- Многообразие воздействий на организм человека факторов промышленного происхождения приводит к модификации общесоматической патологии, способствует ее раннему развитию, более тяжелому клиническому течению, раннему развитию осложнений и инвалидизации.
- Выявление причинно-следственных связей между воздействием факторов производственной среды и возможными изменениями состояния здоровья работников является одной из задач медицины труда.

- Универсальным патофизиологическим механизмом развития ССЗ является атерогенез. Данный механизм является центральным звеном сердечно-сосудистого континуума, который определяется как процесс развития ССЗ от факторов риска до смерти пациента. В настоящее время наиболее ранним этапом атерогенеза считается эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при различных экзогенных и эндогенных воздействиях. Развитие атеросклероза артерий эластического типа является одной из главных причин сердечно-сосудистых осложнений в кардиологической практике, поэтому диагностика ранних и обратимых стадий атеросклеротического процесса приобретает особую актуальность.

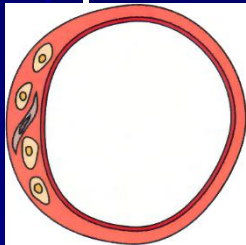
Место эндотелиальной дисфункции в сердечно-сосудистом континииуме



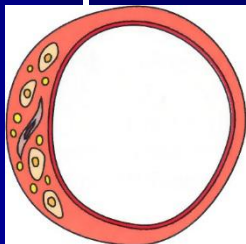
Морфологическая классификация атеросклеротических поражений по Stary H.C.



Тип I – **начальные поражения**, характеризуются изменениями в эндотелии, гиперплазией интимы и наличием отдельных пенистых клеток макрофагального происхождения.

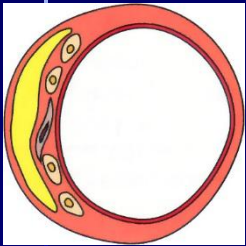


Тип II – **липидные полосы**, характеризуются значительным внутриклеточным накоплением липидов в скоплениях пенистых клеток макрофагального и гладкомышечного происхождения.

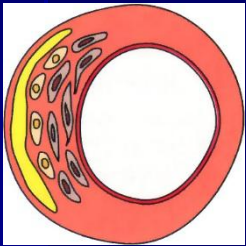


Тип III – **переходные поражения**, сходны с типом II, но имеют небольшие количества внеклеточных липидных депозитов.

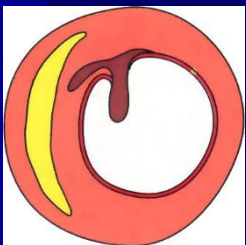
Морфологическая классификация атеросклеротических поражений по Stary H.C.



Тип IV – **атеромы**, имеют значительное внеклеточное липидное ядро.

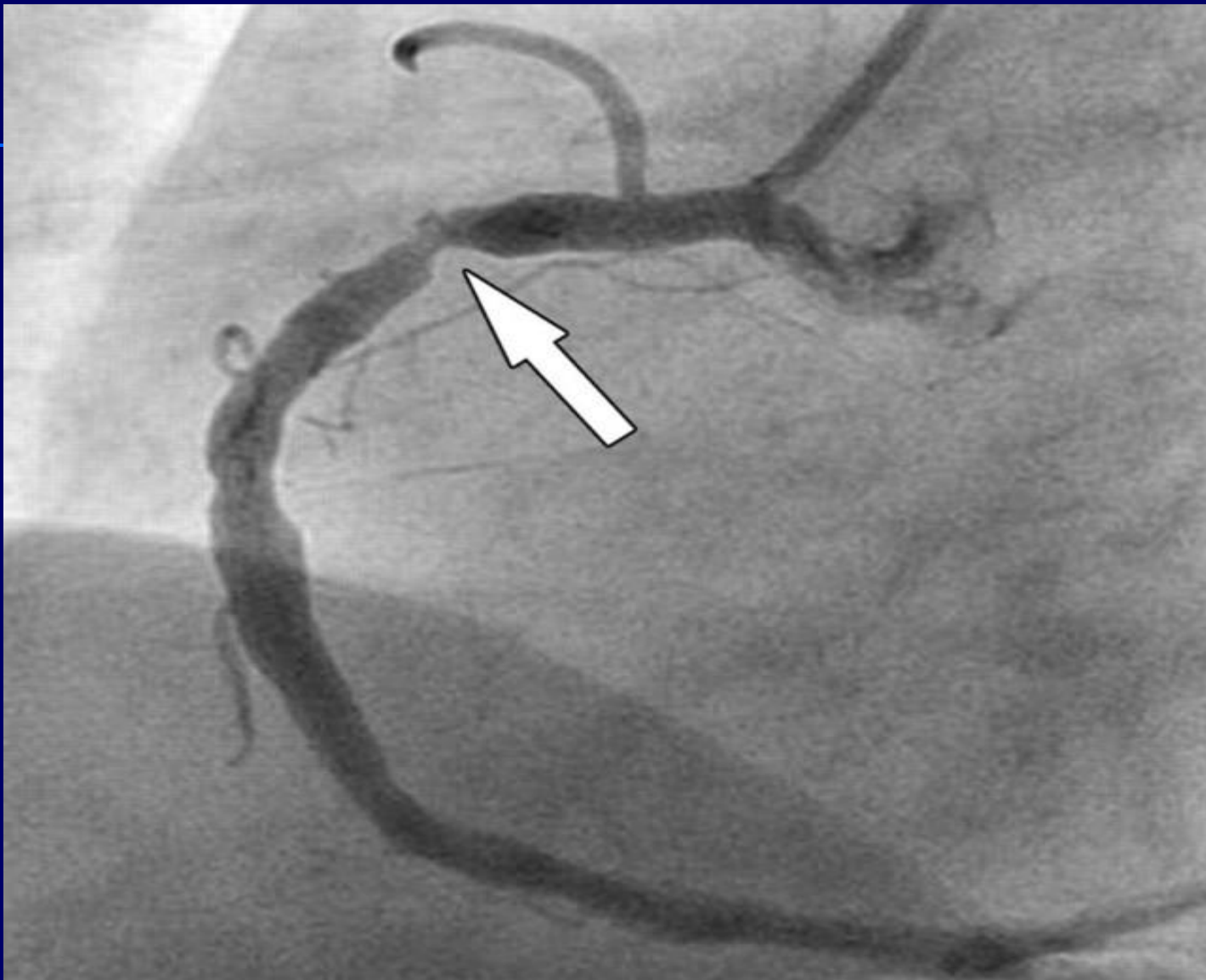


Тип V – **фиброатеромы**, характеризуются фиброзным покрытием липидного ядра, могут кальцифицироваться или бывают преимущественно фиброзные. Фиброатеромы образуются за счет пролиферации гладкомышечных клеток и синтеза ими коллагена, эластина и гликозаминогликанов.



Тип VI – **осложненные поражения**, имеют эрозии, осложненные вторичным тромбозом, как пристеночным, так и интрамуральным. Могут проникать в медию и образовывать аневризмы. Формируются не только из типа V, но и типа IV.

Коронарография



- Эндотелий определяют как внутренний клеточный монослой мезодермального происхождения, выстилающий кровеносные и лимфатические сосуды и обладающий высокой метаболической и секреторной активностью
- В теле человека среднего веса содержится около 1,8 кг эндотелиоцитов. По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана обеспечивающая целостность сосуда, а активный эндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения.
- Лауреатами Нобелевской Премии в области медицины Ф. Мурадом, Р. Фуршготом и Л. Игнарро (изучившими роль оксида азота в регуляции сосудистой функции) была сформирована теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований в области ССЗ — участия эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии и других ССЗ

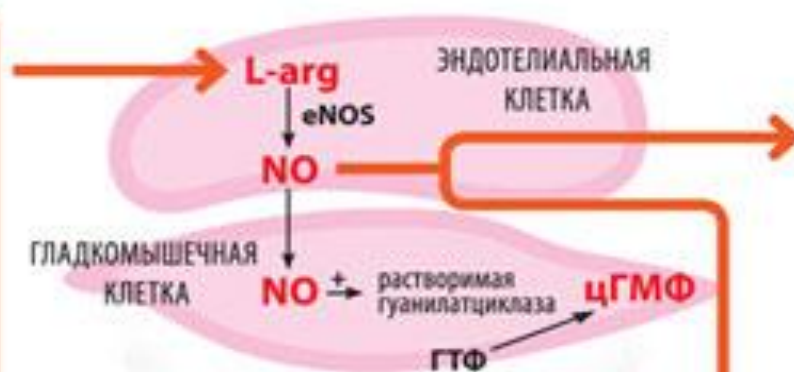
Наиболее важными функциями эндотелия являются следующие:

- Рецепторно-информационная, выполняемая многочисленными рецепторами на поверхности эндотелиоцитов, воспринимающими различные химические стимулы, вазоактивные сигналы и механические факторы;
- Осуществление баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных агентов;
- Обеспечение антикоагуляционного и антиагрегационного эффектов; баланс между ингибированием и стимуляцией факторов роста гладкомышечных клеток.

- Синтезируемые эндотелиоцитами факторы подразделяют на вазоконстрикторы и вазодилататоры. К вазоконстрикторам относят: эндотелин 1, тромбоксан A2, ангиотензин II. Вазодилатирующие агенты представлены следующими веществами: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин, аденозиндифосфат, кинины.
- Эндотелиальная дисфункция в настоящее время рассматривается как ключевой и наиболее ранний этап патогенеза атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция – это неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Однако, имеется и более узкое представление об эндотелиальной дисфункции как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция NO.

Образование и механизм действия NO.

L-аргинин — единственный субстрат для синтеза NO. Превращение L-аргинина в NO — физиологический процесс, направленный на поддержание нормального функционирования эндотелия (Bai Y. et al., 2009). Эндотелиальная дисфункция — начальный этап в патогенезе атеросклероза.



NO — ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНГИОПРОТЕКТОР

- снижает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и их повреждающее действие на эндотелий;
- снижает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и патологическое ремоделирование стенки сосуда;
- угнетает агрегацию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование.

NO — ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ВАЗОДИЛАТОР

Проникая из эндотелиальных в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, NO способствует расслаблению сосудов (вазодилатации).

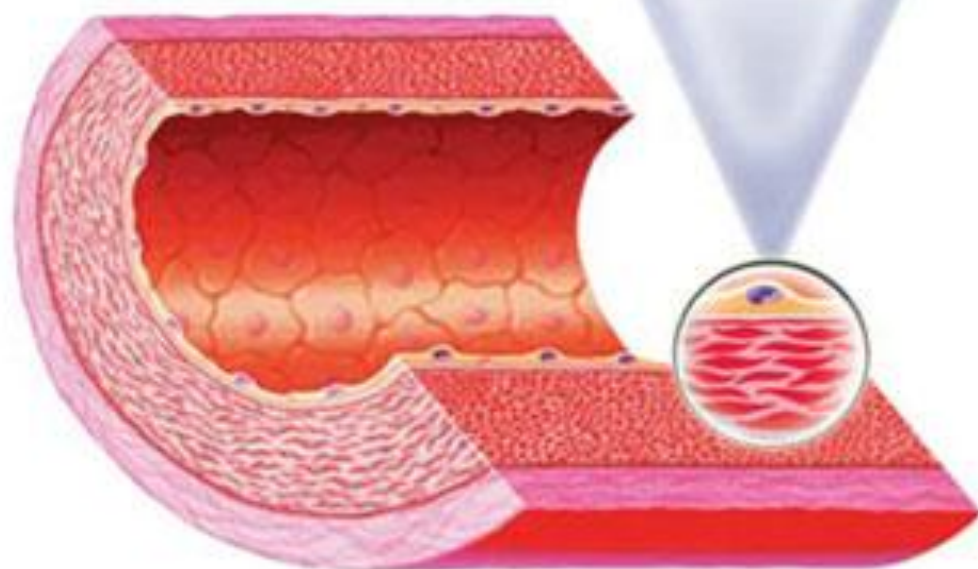


Рис. 2. Образование и механизм действия оксида азота

- Таким образом, функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление-ослабление сосудистого тонуса, агрегация-деагрегация клеток крови, увеличение-уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.



К эндотелиальной дисфункции приводят множество внутренних и внешних факторов, таких как:

- Гипоксия тканей;
- Возрастные изменения;
- Свободнорадикальное повреждение;
- Дислипидемия;
- Действие цитокинов;
- Гипергомоцистеинемия;
- Гипергликемия;
- Артериальная гипертензия;
- Эндогенные интоксикации (почечная, печеночная недостаточность, панкреатит, сепсис);
- Экзогенные воздействия (курение, **средовые и промышленные токсиканты**).

В принятой в настоящее время
стратификации факторов риска ССЗ
производственные факторы
отсутствуют!

Методы диагностики эндотелиальной дисфункции

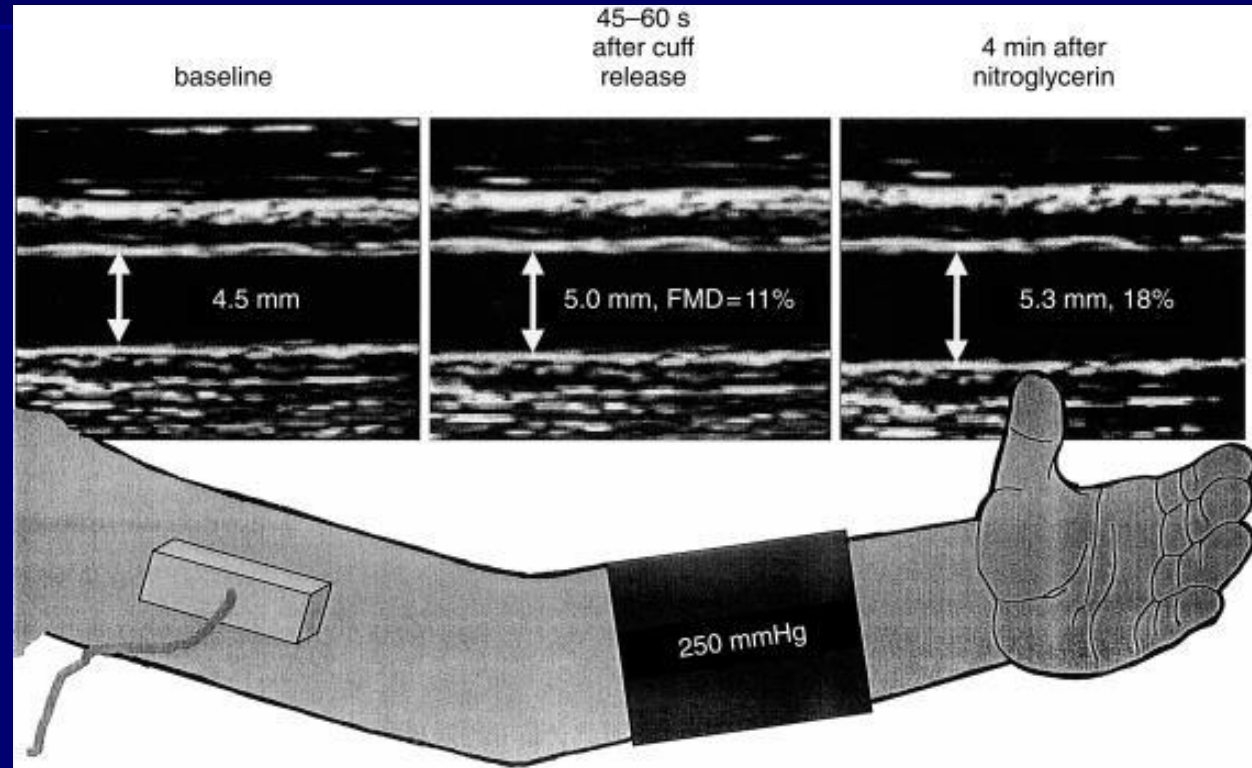
- Лабораторные
- Инструментальные

Лабораторные методы

Показатель	Специфичность	Показатель	Специфичность
Десквамированные эндотелиальные клетки	Очень высокая	P-селектин	Высокая
E-селектин	Очень высокая	Фактор Виллебранда	Высокая
ICAM-1	Очень высокая	Ингибитор тканевого фактора (TFPI)	Высокая
VCAM-1	Очень высокая	Протеин S	Высокая
Тромбомодулин	Очень высокая	Оксид азота	Высокая
Рецепторы к протеину C	Очень высокая	Нитриты и нитраты	Средняя
Аннексин-II	Очень высокая	Тканевой фактор	Средняя
Простаглицлин	Очень высокая	VEGF	Средняя
Тканевой активатор плазминогена	Очень высокая	Ангиотензин II	Средняя

Инструментальные методы

- Эндотелий-зависимая вазодилатация



- По модифицированной методике D.S. Celermajer с помощью линейного датчика 9 МГц диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока измеряют в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба в состоянии покоя за 30 с до компрессии, вызванной с помощью манжеты сфигмоманометра, наложенной выше места визуализации плечевой артерии и накачанной до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое. Продолжительность компрессии составляет 5 мин. Диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока определяют на 60-й секунде после удаления воздуха из манжеты. Изменения диаметра сосуда оценивают в процентном отношении к исходной величине. Нормальным считают прирост диаметра плечевой артерии более 10 %.

Цель работы

- Оценить эндотелиальную функцию, ранние изменения артериальной стенки и выраженность кардиоваскулярных факторов риска у работников нефтедобывающего предприятия, подвергающихся воздействию комплекса вредных факторов производства.

Обследованные контингенты

- Для реализации цели и задач исследования были сформированы группы наблюдения и сравнения. В группу наблюдения (295 человек) включены работники нефтедобывающего предприятия следующих специальностей: оператор по добыче нефти и газа, машинист насосных установок, машинист по закачке рабочего агента в пласт, оператор по поддержанию пластового давления, мастер по добыче нефти, газа и конденсата

Обследованные КОНТИНГЕНТЫ

- Группа сравнения (94 человека) была представлена работниками данного предприятия из аппарата управления. Основные критерии группы сравнения: отсутствие воздействия изучаемых вредных факторов производственной среды; однородный состав по возрасту и полу.

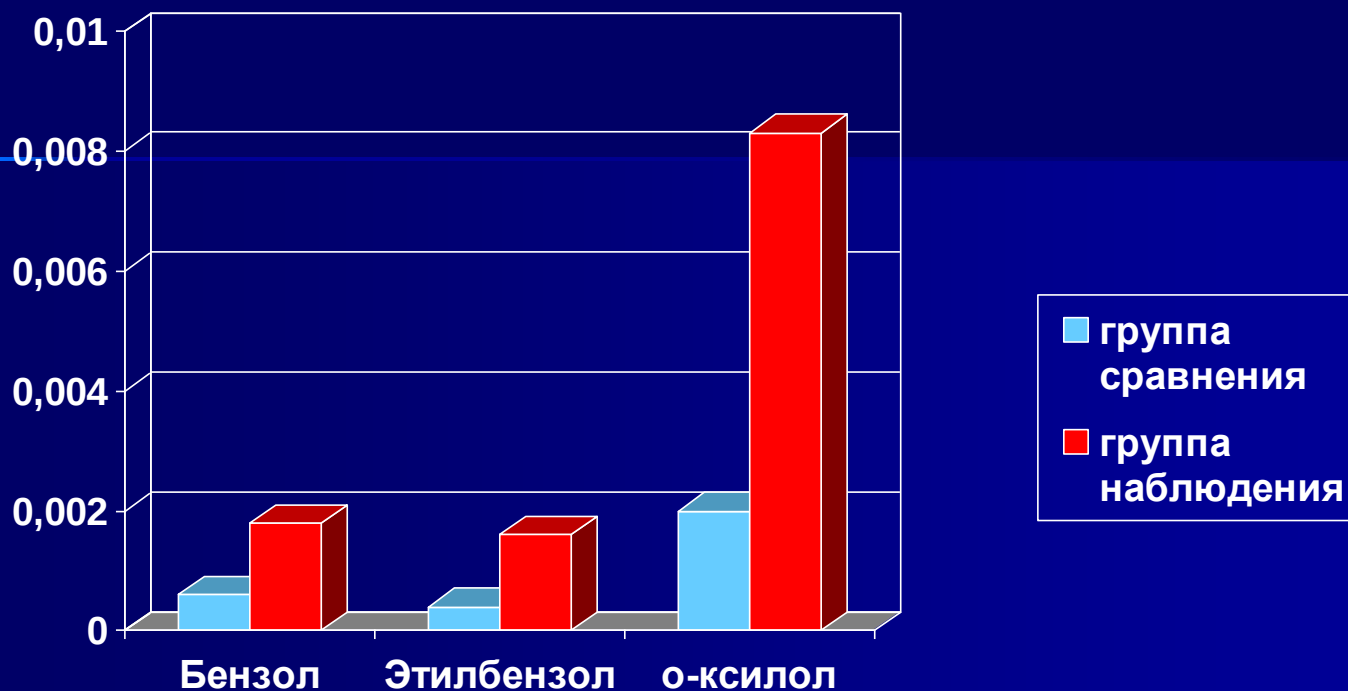


■ Процесс добычи нефти включает в себя ряд последовательно осуществляемых технологических этапов: разработку и эксплуатацию нефтяных месторождений, сбор продукции скважин и первичную подготовку нефти на промыслах. Интенсивность воздействия вредных производственных факторов колеблется в зависимости от вида выполняемых технологических операций. Все эти факторы способны запускать патогенетические механизмы развития и прогрессирования производственно обусловленной артериальной гипертензии.

Основные факторы производственной среды предприятия нефтедобычи

Ароматические углеводороды,
сероводород, смесь углеводородов

Концентрация ароматических углеводородов в крови, мкг/см³

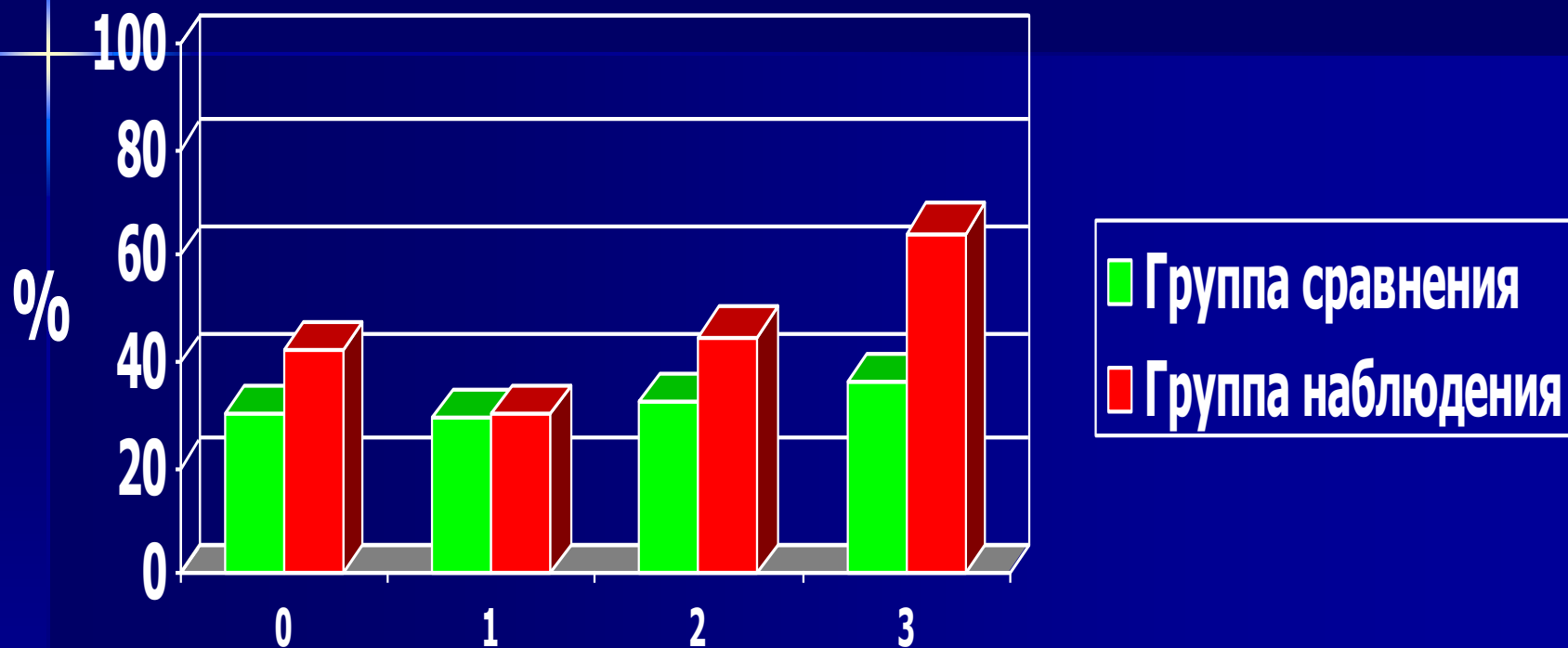


Концентрации бензола, этилбензола и о-ксилола в крови обследуемых рабочих профессиональных групп были от 2,7 до 3,9 раз выше, чем в группе сравнения.

Содержание ароматических углеводородов в крови в зависимости от стажа

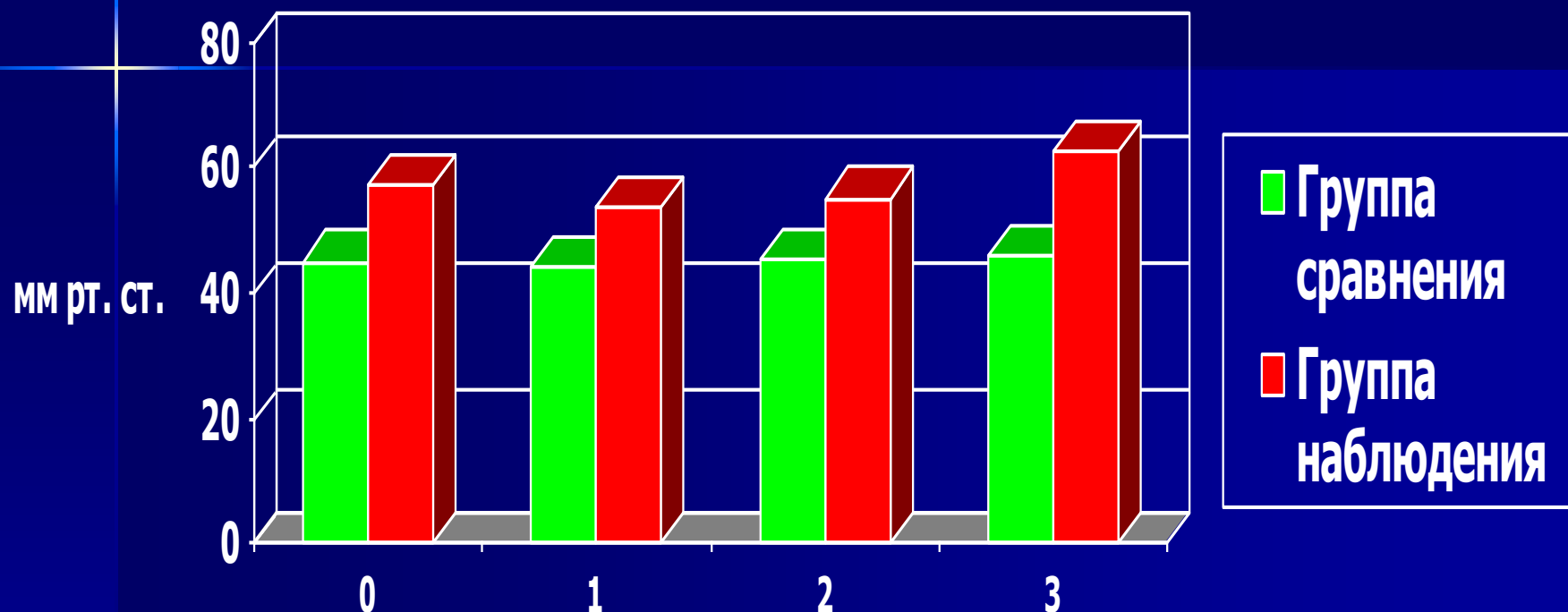
- С увеличением стажа работы достоверно увеличивается количество проб крови, содержащих ароматические углеводороды.
- Процент проб крови достоверно выше показателей группы сравнения по содержанию бензола у работающих со стажем работы от 1 до 5 лет составил 18%; со стажем работы от 6 до 10 лет – 32%; со стажем работы от 11 до 20 лет процент проб крови с содержанием бензола выше группы сравнения увеличился до 64%.
- Процент проб крови выше контроля с содержанием этилбензола достоверно увеличивается со стажем работы от 1 до 5 лет до 15% и более 20 лет до 69%.

Общая заболеваемость артериальной гипертензией в группах



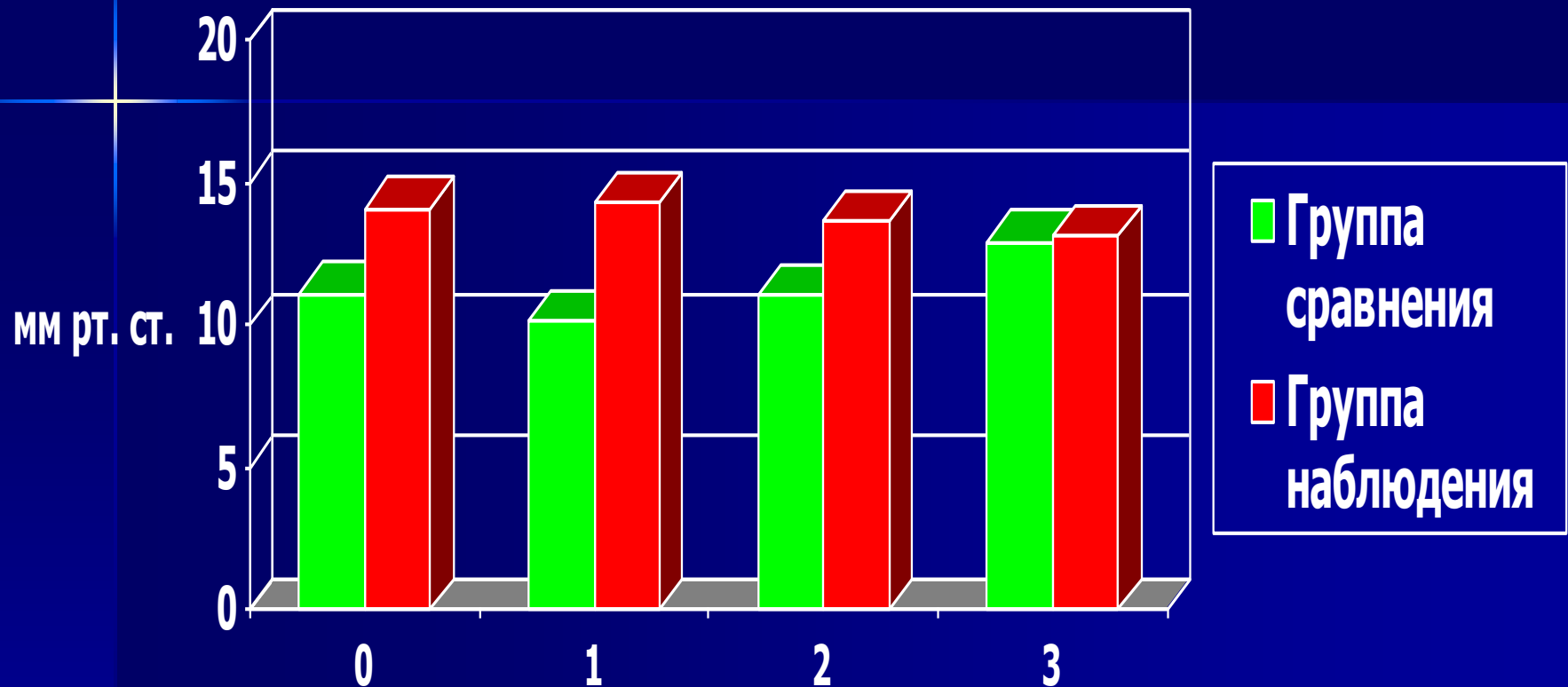
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p > 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p > 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Пульсовое артериальное давление



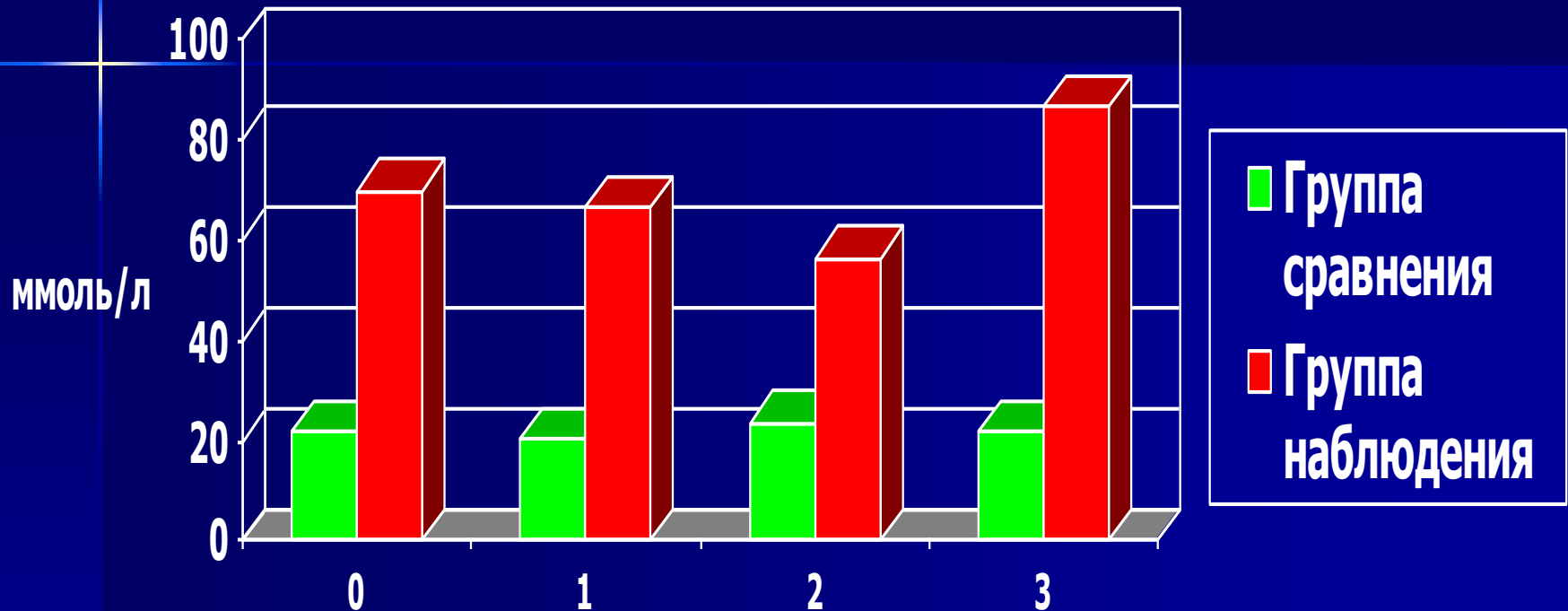
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p < 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Вариабельность систолического артериального давления



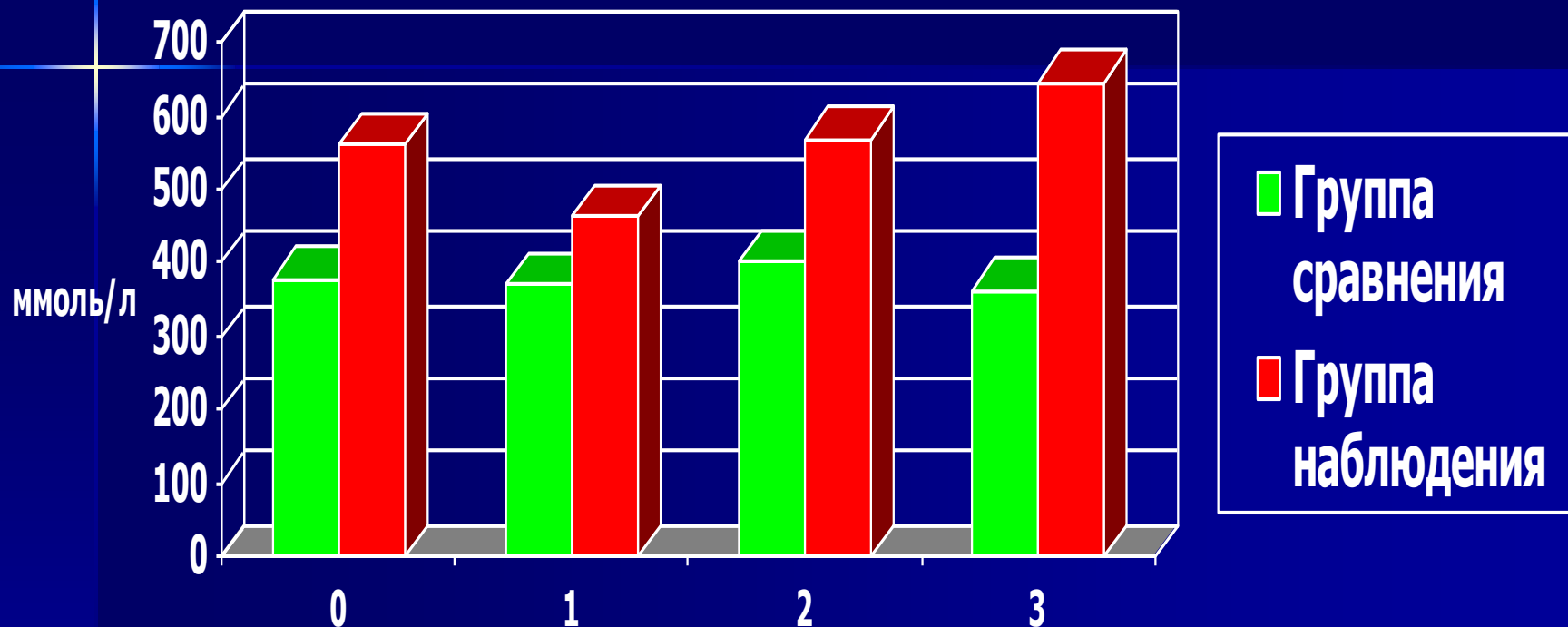
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p < 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p > 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p > 0,05$)

Изменения АКТГ



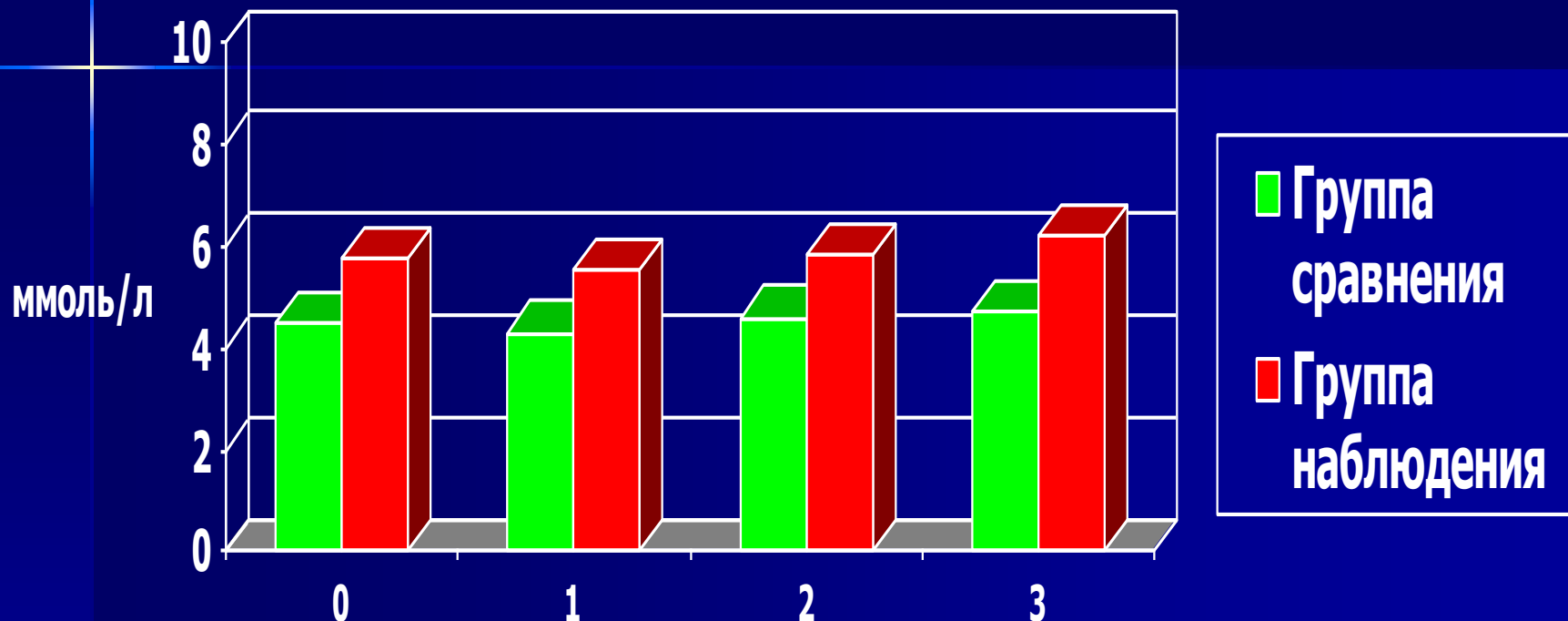
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p < 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p > 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Изменения кортизола крови



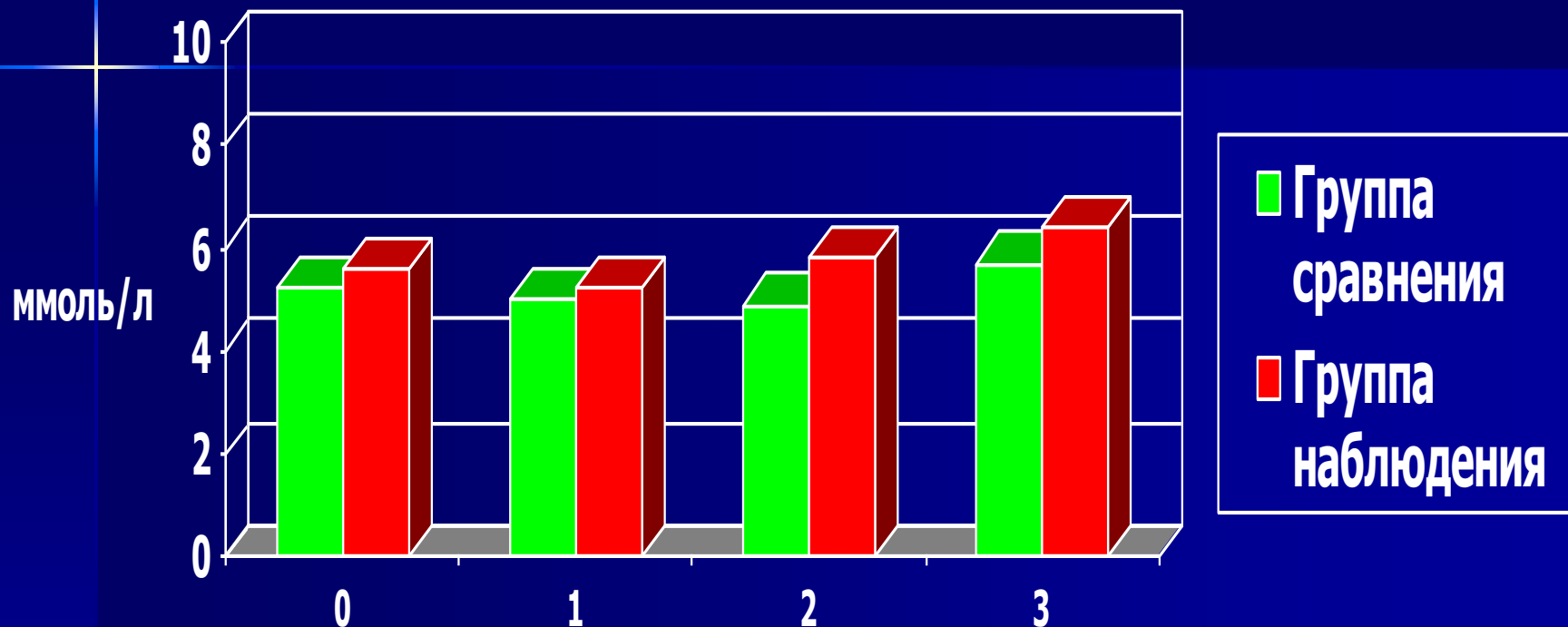
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p < 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Изменения глюкозы крови



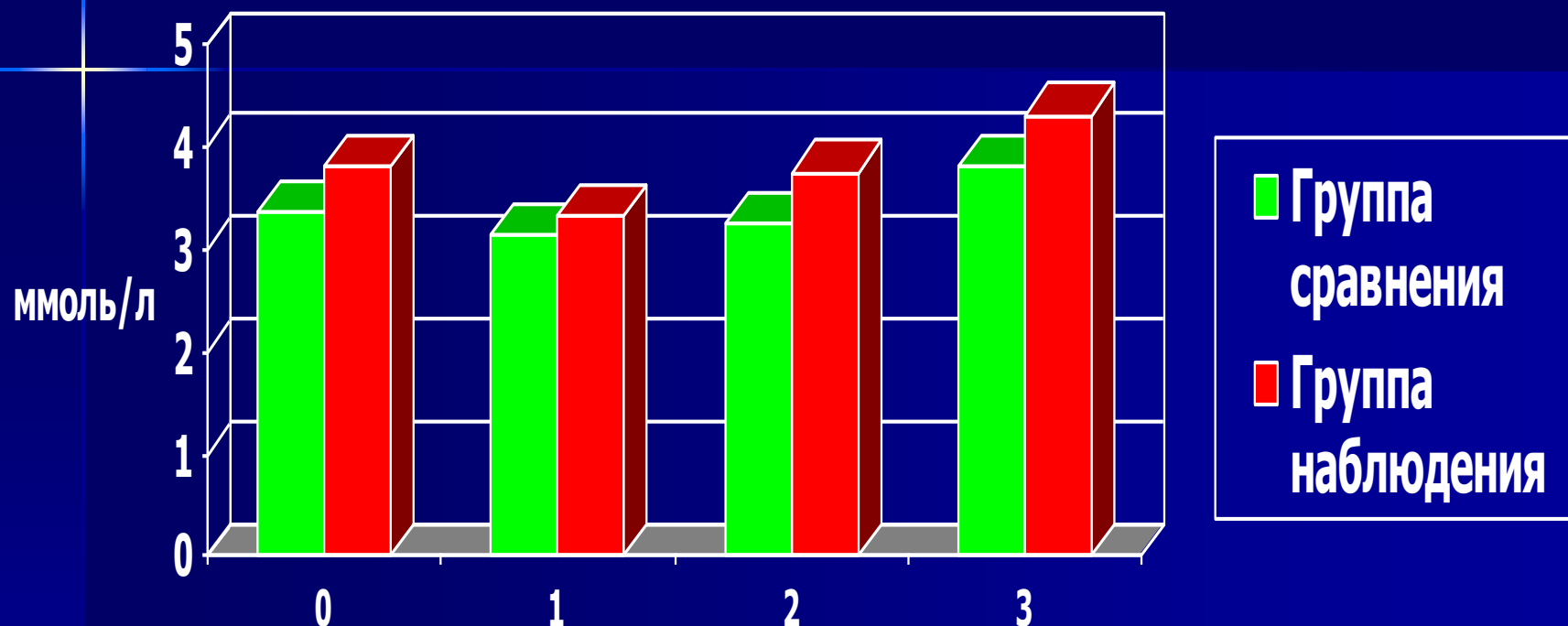
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p < 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Изменения общего холестерина крови



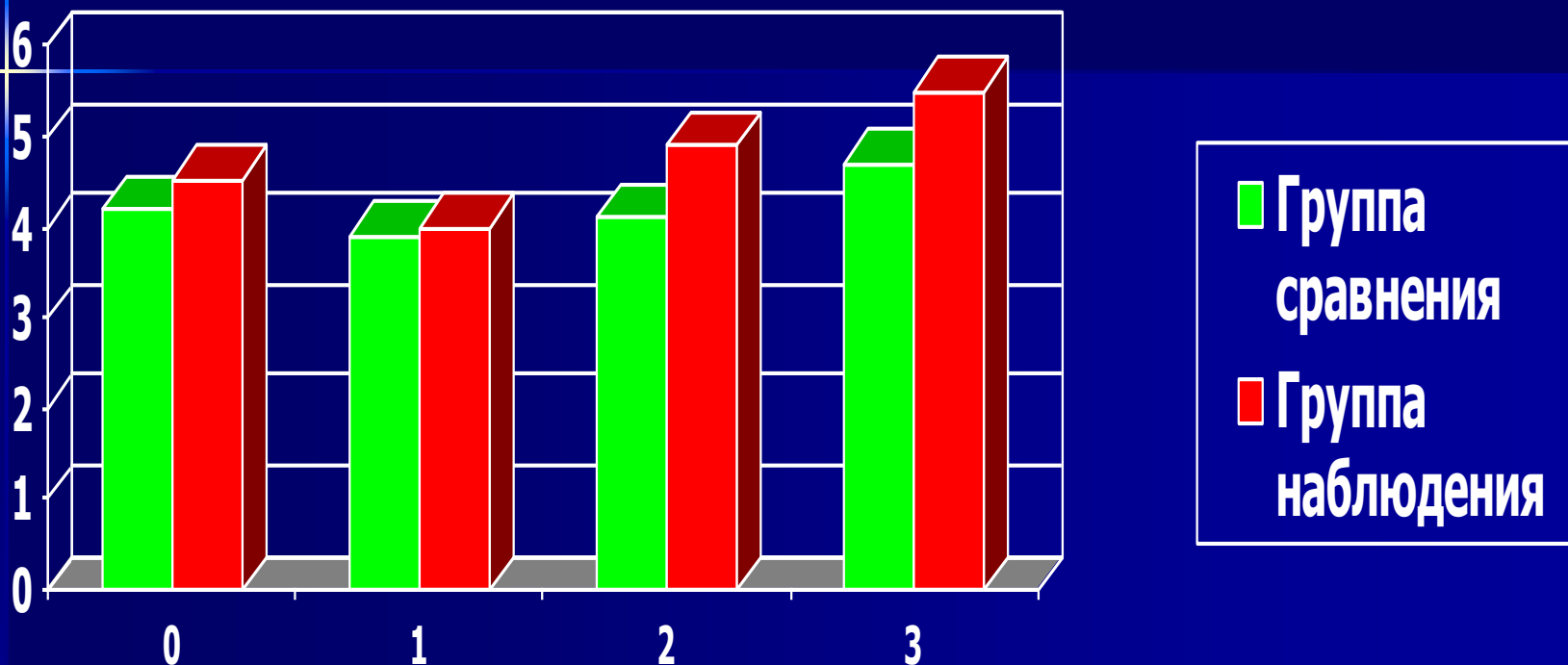
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p > 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Изменения ЛПНП крови



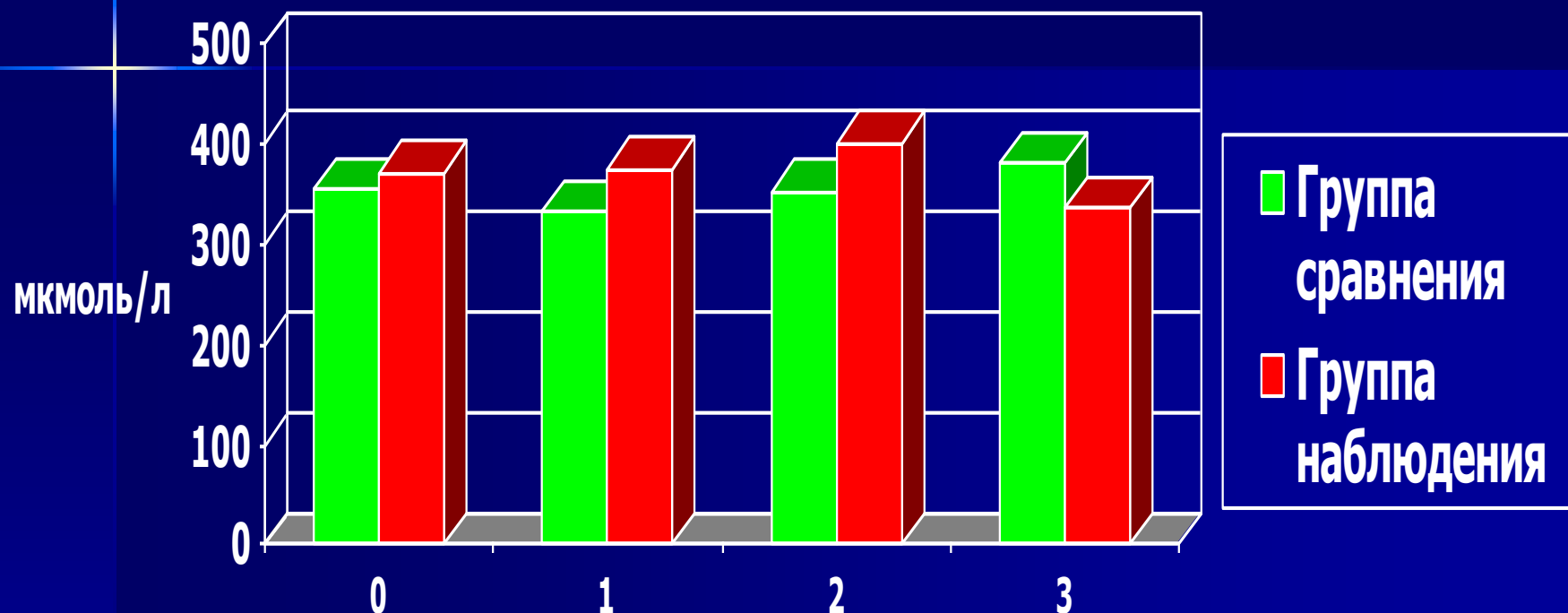
- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p > 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Изменения индекса атерогенности



- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p > 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Изменения мочевой кислоты крови

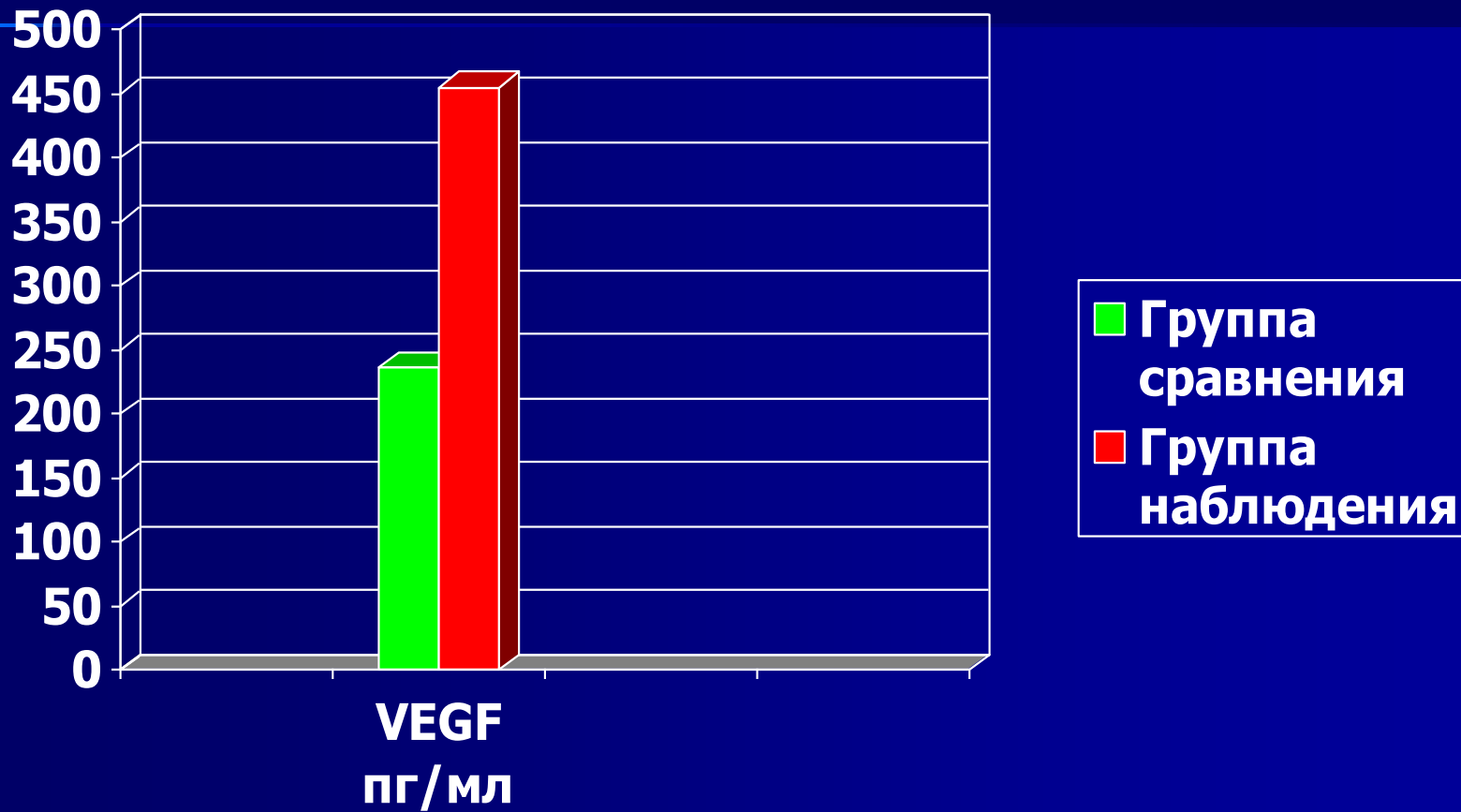


- 0 – объединенная группа ($p > 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p < 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p > 0,05$)

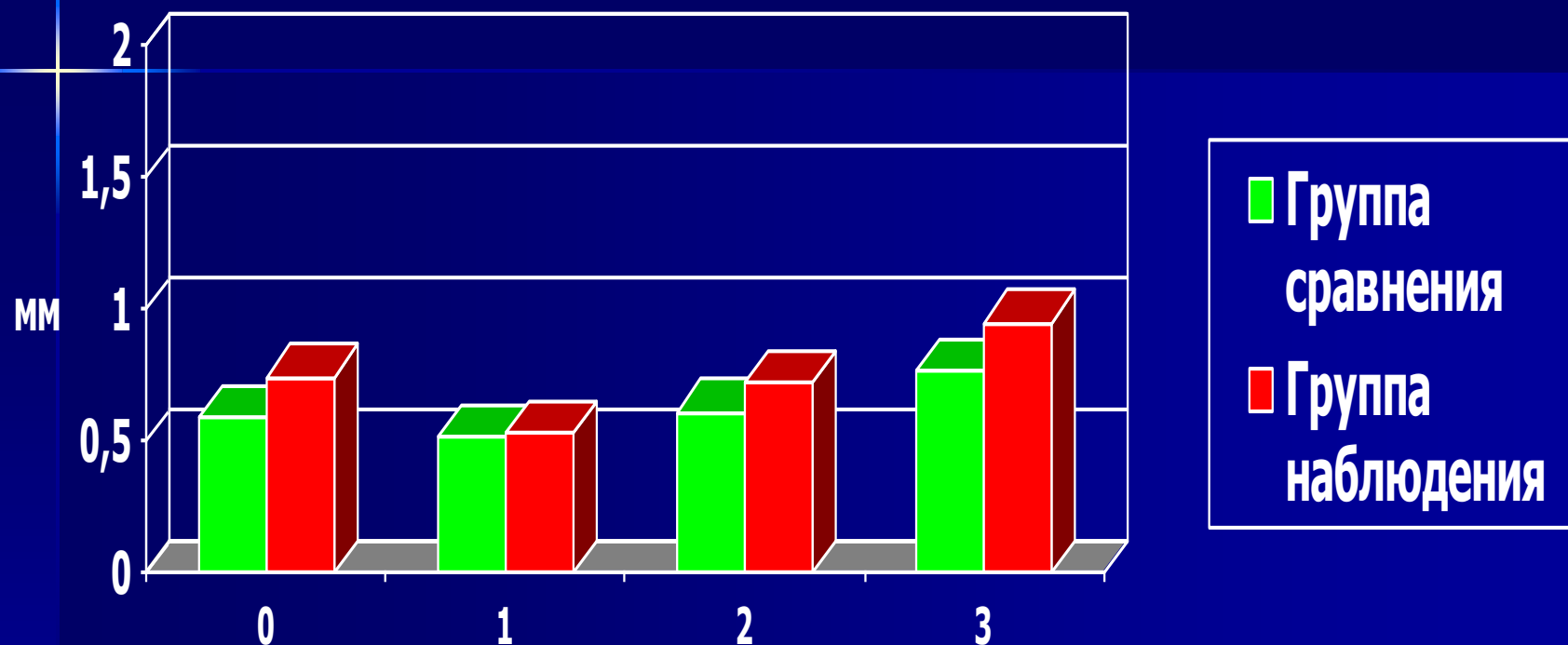
- При исследовании ЭЗВД установлено, что в группе наблюдения у больных АГ доля пациентов со снижением относительного изменения диаметра плечевой артерии (менее 10%) составляет 63,3%, в том числе, лиц с парадоксальной вазоспастической реакцией на пробу – 30%. В группе сравнения доля пациентов с наличием эндотелиальной дисфункции составила 40% (OR=2,59; 95%CI 0,93-3,25), в том числе с парадоксальной реакцией – 13,3% (OR=2,79; 95%CI 1,20-4,25).

- Одним из важнейших маркеров эндотелиальной дисфункции является концентрация NO в крови. В группе наблюдения при стаже до 10 лет его концентрация составила $141,03 \pm 15,45$ мкмоль/дм³, а в наиболее стажированной группе его концентрация составила $135,24 \pm 22,55$ мкмоль/дм³, что свидетельствует о снижении синтеза эндотелиального вазодилатирующего фактора у лиц с максимальным стажем работы в условиях воздействия вредных производственных факторов.
- Установлена статистически значимая взаимосвязь вероятности понижения концентрации NO и уровня бензола в крови ($R^2=0,41$; $p<0,05$).

VEGF



Изменения толщины комплекса интима-медия



- 0 – объединенная группа ($p < 0,05$)
- 1 – стаж до 10 лет ($p > 0,05$)
- 2 – стаж 11 – 20 лет ($p < 0,05$)
- 3 – стаж более 20 лет ($p < 0,05$)

Модели связи биохимических и гормональных нарушений с содержанием промышленных токсикантов в крови (бензол, этилбензол, ксилол)

Параметр	R2	p
АКТГ	0,43-0,56	p=0,02-0,001
Кортизол	0,17-0,49	p=0,03-0,001
Общий холестерин	0,65-0,72	p<0,001
ЛПНП	0,77-0,81	p<0,001
Мочевая кислота	0,60-0,67	p=0,03-0,001

Выводы

- У работников нефтедобычи, подвергающихся воздействию ароматических углеводородов, общая заболеваемость артериальной гипертензией в 1,4 раза превышает уровни заболеваемости инженерно-технического персонала;
- увеличение доли работников ЦДНГ со снижением ЭЗВД в 1,6 раза и парадоксальной вазоспастической реакцией в 2,6 раза в сочетании со снижением уровня NO в крови при максимальном производственном стаже свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции.
- Длительное воздействие производственных факторов модифицирует течение ССЗ непосредственно или путем изменения уже известных ФР, поэтому выявление ранних признаков ССЗ у работающих во вредных условиях труда рассматривается как одно из глобальных направлений медицины труда. Выраженность данных нарушений наиболее значима при стаже более 20 лет;
- Установленные нарушения находятся в прямой связи с содержанием ароматических углеводородов в крови.

Спасибо за внимание

