

# Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией

С.А.Бабанов<sup>✉1</sup>, Р.А.Бараева<sup>2</sup>, Д.С.Будаш<sup>1</sup>, А.Г.Байкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

<sup>2</sup>БУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56

<sup>✉</sup>s.a.babanov@mail.ru

Для решения поставленных цели и задач исследования проведено комплексное обследование 145 человек с различными формами вибрационной болезни (ВБ) – 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ и 30 человек контрольной группы. Установлено, что эндотелиальная дисфункция при ВБ и, особенно, в сочетании с АГ сопровождается иммунологическими нарушениями – дисбалансом гуморальных факторов иммунитета и цитокинов и характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) при воздействии производственной вибрации, независимо от вида и, особенно, в сочетании с АГ. Доказано, что эндотелиальная дисфункция при изолированном течении ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации и, особенно, в сочетании с АГ характеризуется повышением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, а также факторов роста: трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), фактора роста эндотелия А (VEGF-A). Повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с ВБ, независимо от вида действующей вибрации и, особенно, в сочетании с АГ сопряжено с изменениями показателей гемостаза – повышением содержания тромбозитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), фибронектина, фактора Виллебранда.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, тромбозитарный фактор роста ВВ, фактор Виллебранда.

**Для цитирования:** Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будаш Д.С., Байкова А.Г. Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 32–37. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.32-37

## Immune alterations and endothelial dysfunction in patients with hand-arm vibration syndrome comorbid with hypertension

[Original article]

S.A.Babanov<sup>✉1</sup>, R.A.Baraeva<sup>2</sup>, D.S.Budash<sup>1</sup>, A.G.Baykova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapayevskaya, d. 89

<sup>2</sup>Samara medico-sanitary unit №5 of Kirov district. 443051, Russian Federation, Samara, ul. Respublikanskaya, d. 56

<sup>✉</sup>s.a.babanov@mail.ru

**For citation:** Babanov S.A., Baraeva R.A., Budash D.S., Baykova A.G. Immune alterations and endothelial dysfunction in patients with hand-arm vibration syndrome comorbid with hypertension. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 32–37. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.32-37

### Abstract

A complete physical examination of 145 patients with various forms of hand-arm vibration syndrome (HAVS) and 30 patients of control group was performed in order to solve the aims and objectives of the research. The HAVS forms included 1st stage HAVS associated with local vibration, 2nd stage HAVS associated with local vibration, 2nd stage HAVS associated with local vibration comorbid with hypertension, 1st stage HAVS associated with general vibration, 2nd stage HAVS associated with general vibration, 2nd stage HAVS associated with general vibration comorbid with hypertension. It was observed that endothelial dysfunction in HAVS, especially when comorbid with hypertension, is accompanied by immune alterations such as humoral immunity factors and cytokines imbalance and is characterized by pro-inflammatory cytokine levels increase (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory cytokine level decrease (IL-4) from exposure to production vibration regardless of its type especially when comorbid with hypertension. It is proven that in isolated HAVS associated with local or general vibration, especially when comorbid with hypertension, endothelial dysfunction is characterized by increase of endothelin-1 serum level and growth factors such as transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) increase. Increase of endothelin-1 serum level in patients with HAVS is associated with hemostatic alterations such as platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), fibronectin, and Willebrand factor increase.

**Key words:** hand-arm vibration syndrome, hypertension, endothelial dysfunction, platelet-derived growth factor BB, Willebrand factor.

**В**ибрационная болезнь (ВБ) во многих регионах Российской Федерации занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний. Социально-гигиеническое значение ВБ в настоящее время обусловлено относительно большим удельным весом в структуре потери трудоспособности вследствие профессиональных заболеваний, молодым возрастом лиц, утративших профессиональную трудоспособность, развитием осложнений [1–5].

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых показано, что современная ВБ возникает при длительном, более 15 лет воздействии производственной вибрации, характеризуется большим разнообразием и сложностью патогенетических механизмов, полиморфностью симптоматики, хроническим течением, терапевтической резистентностью и нередко приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации контактных [1, 6, 7].

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что основу ВБ и ее осложнений составляют системные микроангиопатии, генез которых определяют многофакторные из-

менения: первично-механическое действие вибрации на сосуды микроциркуляторного русла, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и мембранопатия, изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, преимущественное нарушение микрогемодикуляции и гипоксия, формирование синдрома регенераторно-пластического дефицита [8, 9]. Клиническая картина ВБ характеризуется сосудистыми, неврологическими расстройствами, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем с формированием «осложненных» форм. Наиболее часто ВБ сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Ключевую роль в патогенезе АГ играет дисфункция сосудистого эндотелия [2, 10, 11].

**Цель исследования** – изучение иммунологических особенностей, эндотелиальной дисфункции и прогнозирования течения ВБ и ее сочетания с АГ.

### Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика и стаж контакта с вибрацией у обследованных лиц (M±m)

Группа	Клинический диагноз	Возраст	Стаж контакта с вибрацией	Всего (мужчины)
1-я	ВБ от воздействия локальной вибрации, 1-я степень	49,00±2,24	17,88±0,98	17
2-я	ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-я степень	52,13±1,15	23,35±2,07	23
3-я	ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-я степень в сочетании с АГ	55,28±1,29	27,42±2,16	30
4-я	ВБ от воздействия общей вибрации, 1-я степень	53,67±1,19	21,27±0,94	18
5-я	ВБ от воздействия общей вибрации, 2-я степень	53,65±1,11	25,96±1,39	26
6-я	ВБ от воздействия общей вибрации, 2-я степень в сочетании с АГ	56,12±1,43	29,13±1,54	31
7-я	Контрольная группа	50,27±0,90	–	30
Всего				175

Таблица 2. Цитокиновый профиль при ВБ от воздействия локальной вибрации и ее сочетании с АГ и лиц контрольной группы

Показатели	Контроль (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ (n=30)	p <sub>3-4</sub>
ФНО-α, пг/мл	2,63±0,08	7,48±0,13*	7,40±0,19*	7,62±0,17*	<0,05
ИЛ-1β, пг/мл	30,73±0,47	47,59±1,70*	93,22±1,72*	110,29±1,64*	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	16,05±1,01	61,71±1,77*	21,30±0,66*	71,12±0,84*	<0,01
ИЛ-4, пг/мл	26,27±0,48	20,88±0,84*	21,30±0,23*	18,70±0,29*	<0,05

Здесь и далее в таб. 3–5: \*достоверность различий показателей с группой контроля (p<0,001).

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» и отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Для решения поставленных цели и задач исследования проведено комплексное обследование 145 человек с разными формами ВБ: 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ, 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ и 30 человек контрольной группы. Возрастно-половая характеристика и данные по стажу контакта с производственной вибрацией обследованных лиц представлены в табл. 1.

Диагноз ВБ (вид вибрации, степень, клинические особенности неврологических и периферических сосудистых расстройств) устанавливался в соответствии с перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным Приказом №417н Минздравсоцразвития РФ от 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», классификацией ВБ от воздействия локальной вибрации (утверждена Минздравом СССР 9 декабря 1985 г. №10-11/143), классификацией ВБ от воздействия общей вибрации (утверждена Минздравом СССР 1 сентября 1982 г. №10-11/60), критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональная патология» (под редакцией академика РАН Н.Ф.Измерова, под эгидой Ассоциации медицинских обществ по качеству, 2011 г.), на основании данных санитарно-гигиенических условий труда [работа в контакте с локальной (или общей) вибрацией в уровнях, превышающих предельно допустимый уровень, свыше 15 лет], полного клинико-функционального обследования больных, включая методы неврологического исследования (определение порогов вибрационной чувствительности, альгезиметрия, термометрия, динамометрия, капилляроскопия, проба белого пятна).

Каждый случай ВБ (Т75.2) был установлен врачебной комиссией Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «МСЧ №5 Кировского района». Диагноз АГ устанавливался в соответствии с последними клиническими рекомендациями (ВНОК,

2010; ЕОК, 2013). Все пациенты были обследованы в соответствии с обязательными диагностическими стандартами, рекомендованными ВНОК.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования, защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего ими была подписана унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия, согласно Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 (в редакции от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2016). Исследование было одобрено и утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ.

Больные с ВБ от воздействия локальной вибрации были представлены такими профессиями, как слесари-сборщики, сборщики-клепальщики, формовщики, полировщики, обрубщики. Больные с ВБ от воздействия общей вибрации были представлены водителями большегрузной техники, механизаторами сельскохозяйственных предприятий.

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Института иммунологии ФМБА России. Уровни цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-4, ИЛ-8 в сыворотке крови – определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Определение содержания фактора некроза опухолей α (ФНО-α) в сыворотке крови осуществлялось при помощи набора реагентов BMS223/4 фирмы «Bioscience» иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания). Определение содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β<sub>1</sub> (ТФР-β<sub>1</sub>), фактора роста эндотелия А (VEGF-A) в сыворотке крови осуществлялось при помощи набора реагентов: В1-20052 Endothelin (1-21) фирмы «Biomedica», VEGF-A BMS249, ТФР-β<sub>1</sub> BMS277 фирмы «Bioscience» (Bender Med Systems), иммуноферментным методом на планшетном фотометре-ана-

Таблица 3. Цитокиновый профиль при ВБ от воздействия общей вибрации и ее сочетании с АГ и лиц контрольной группы

Показатели	Контроль (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия общей вибрации (n=18)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации (n=26)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ (n=31)	<i>p</i> <sub>6-7</sub>
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,63 $\pm$ 0,08	7,40 $\pm$ 0,15*	7,86 $\pm$ 0,19*	8,24 $\pm$ 0,14*	<0,01
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	30,73 $\pm$ 0,47	246,22 $\pm$ 9,25*	478,19 $\pm$ 18,09*	512,16 $\pm$ 8,36*	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	16,05 $\pm$ 1,01	60,50 $\pm$ 0,63*	84,38 $\pm$ 1,06*	99,13 $\pm$ 0,96*	<0,01
ИЛ-4, пг/мл	26,27 $\pm$ 0,48	19,67 $\pm$ 0,30*	17,38 $\pm$ 0,22*	14,14 $\pm$ 0,28*	<0,05

лизаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания). Определение показателей системного гемостаза: тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), фибронектина – осуществлялось при помощи набора реагентов: PDGF-BB BMS2071 фирмы «Bioscience», (Bender MedSystems), Fibronectin ELISA Kit TC 12030 фирмы «Technoclone» иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания), определение фактора Виллебранда в плазме крови – набором реагентов НПО-РЕНАМ.

### Результаты и обсуждение

В исследовании выявлено достоверно значимое повышение концентрации ФНО- $\alpha$  у больных с ВБ независимо от вида воздействующей вибрации, более выраженное при сочетании ВБ с АГ. Так, при 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации концентрация ФНО- $\alpha$  составила 7,48 $\pm$ 0,13 пг/мл ( $p$ <0,001); при 2-й – 7,40 $\pm$ 0,19 пг/мл, ( $p$ <0,001), а при сочетании 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации с АГ концентрация ФНО- $\alpha$  составила 7,62 $\pm$ 0,17 пг/мл ( $p$ <0,001).

При этом повышение ФНО- $\alpha$  в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы – пациентами с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p$ <sub>3-4</sub><0,05).

В группе пациентов с ВБ 1-й степени от воздействия общей вибрации концентрация ФНО- $\alpha$  составила 7,40 $\pm$ 0,15 пг/мл ( $p$ <0,001); при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации – 7,86 $\pm$ 0,19 пг/мл ( $p$ <0,001), а при сочетанном течении ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации с АГ концентрация ФНО- $\alpha$  достигла уровня 8,24 $\pm$ 0,14 пг/мл ( $p$ <0,001). При этом повышение ФНО- $\alpha$  в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p$ <sub>6-7</sub><0,01).

ФНО- $\alpha$  – провоспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами, макрофагами. Повышение его концентрации может быть обусловлено стимуляцией макрофагальной защиты организма при воздействии производственной вибрации как фактора повреждения, независимо от вида воздействующей вибрации, но более выраженное при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации и в сочетании 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации с АГ.

При определении концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в крови пациентов с ВБ и при сочетании ВБ с АГ выявлено статистически достоверное повышение концентрации исследуемого цитокина во всех группах больных по сравнению с контролем. При этом наиболее выраженное увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$  было отмечено при ВБ от воздействия общей вибрации и при сочетании ВБ от воздействия общей вибрации с АГ. ИЛ-1 $\beta$  повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, обладает пирогенными свойствами, запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена, играет важную роль в развитии местного воспалительного процесса.

При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации концентрация ИЛ-1 $\beta$  составила 47,59 $\pm$ 1,70 пг/мл ( $p$ <0,001); при 2-й степени – 93,22 $\pm$ 1,72 пг/мл ( $p$ <0,001), при 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-1 $\beta$  была еще выше и составила 110,29 $\pm$ 1,64 пг/мл ( $p$ <0,001). При этом повышение ИЛ-1 $\beta$  в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p$ <sub>3-4</sub><0,05).

При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-1 $\beta$  также была увеличена и составила 246,22 $\pm$ 9,25 пг/мл ( $p$ <0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-1 $\beta$  достигла уровня 478,19 $\pm$ 18,09 пг/мл ( $p$ <0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-1 $\beta$  составила 512,16 $\pm$ 8,36 пг/мл ( $p$ <0,001). При этом повышение ИЛ-1 $\beta$  в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p$ <sub>6-7</sub><0,05).

Таким образом, выявлено более значимое повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  при ВБ, наиболее выраженное при ВБ от воздействия общей вибрации, а также при сочетании ВБ и АГ, что может быть обусловлено большей площадью поверхности тела, контактирующей с общей вибрацией и, соответственно, реакцией иммунной системы, ее афферентного звена.

При определении провоспалительного цитокина ИЛ-8 у больных с ВБ было отмечено статистически достоверное повышение концентрации исследуемого цитокина в сыворотке крови как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации и при сочетании ВБ с АГ. При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации выявлено более значимое повышение концентрации ИЛ-8 – до 61,71 $\pm$ 1,77 пг/мл, чем при 2-й степени, когда уровень ИЛ-8 составил 21,30 $\pm$ 0,66 пг/мл, хотя уровень достоверности различий с контрольной группой был высок и при 1-й, и при 2-й степени заболевания ( $p$ <0,001). При ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-8 была еще выше и достигла 71,12 $\pm$ 0,84 пг/мл ( $p$ <0,001). При этом повышение ИЛ-8 в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p$ <sub>3-4</sub><0,01). При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-8 была повышена в 3,8 раза и составила 60,50 $\pm$ 0,63 пг/мл ( $p$ <0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-8 была увеличена в 5,3 раза по сравнению с контролем и составила 84,38 $\pm$ 1,06 пг/мл ( $p$ <0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-8 составила 89,13 $\pm$ 0,96 пг/мл ( $p$ <0,001).

При этом повышение ИЛ-8 в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было до-

столверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7}<0,01$ ). Таким образом, у больных с ВБ и в сочетании с АГ было определено статистически значимое повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови. Такое повышение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) у больных с ВБ от воздействия локальной и общей вибрации и в сочетании с АГ свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизмах индуцирования которого, возможно, играют роль как гипоксия периферических тканей, связанная с нарушением в них кровоснабжения и метаболических процессов, так и первичное изменение реактивности иммунной системы при воздействии локальной и общей вибрации и в сочетании с АГ. При исследовании уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови было выявлено достоверно значимое снижение его концентрации во всех группах больных по сравнению с контрольной группой. Более значимое снижение показателя ИЛ-4 отмечено у пациентов с ВБ от воздействия общей вибрации и в сочетании с АГ.

При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации уровень ИЛ-4 был снижен до  $20,88\pm 0,48$  пг/мл ( $p<0,001$ ); при 2-й – концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови была снижена до  $21,30\pm 0,23$  пг/мл ( $p<0,001$ ), при ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ показатель ИЛ-4 был снижен еще более значимо и достиг  $18,70\pm 0,29$  пг/мл ( $p<0,001$ ). При этом снижение ИЛ-4 в группе больных со 2-й степенью ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 3-й группы – с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4}<0,05$ ).

При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации показатель ИЛ-4 снижен в 1,3 раза по сравнению с контролем и составил  $19,67\pm 0,30$  пг/мл ( $p<0,001$ ); при 2-й степени – в 1,5 раза и составил  $17,38\pm 0,22$  пг/мл ( $p<0,001$ ), при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови была снижена в 1,6 раза и составила  $14,14\pm 0,28$  пг/мл ( $p<0,001$ ).

При этом снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 6-й группы – с изолированным течением 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7}<0,05$ ).

При исследовании в крови у пациентов с ВБ было выявлено достоверно значимое повышение концентрации эндотелина-1 как при ВБ от воздействия локальной вибрации, так и при воздействии общей вибрации. При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации уровень эндотелина-1 составил  $0,36\pm 0,03$  фмоль/мл ( $p<0,01$ ), при 2-й степени –  $0,44\pm 0,04$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ), что статистически достоверно. При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации уровень эндотелина-1 –  $0,34\pm 0,04$  фмоль/мл ( $p<0,01$ ), при 2-й степени –  $0,47\pm 0,03$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ), что статистически достоверно. Однако наиболее значимое повышение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови наблюдалось у пациентов с ВБ в сочетании с АГ, вне зависимости от вида воздействующей вибрации. Так, при воздействии локальной вибрации – при ВБ 2-й степени в сочетании с АГ уровень эндотелина-1 составил  $0,56\pm 0,02$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ), при воздействии общей вибрации – при ВБ 2-й степени в сочетании с АГ уровень эндотелина-1 составил  $0,59\pm 0,04$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ) соответственно.

Также наблюдалась высокая достоверность различий по данному показателю между группами с изолированным течением ВБ 2-й степени как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации и их сочетанием с АГ ( $p_{3-4}<0,01$  и  $p_{6-7}<0,01$  соответственно).

Таким образом, у больных с ВБ как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации выявлено повышение со-

держания эндотелина-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о повреждении эндотелия и формировании дисфункции эндотелия при воздействии локальной и общей вибрации. Высокие уровни эндотелина-1 у пациентов с ВБ, как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ, свидетельствуют о более выраженной эндотелиальной дисфункции и, как следствие, выраженной вазоконстрикции при сочетании этих двух заболеваний. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии и прогрессировании не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и патологических изменений при ВБ. Определение уровня эндотелина-1 достаточно информативно, его лабораторный мониторинг во многом позволит прогнозировать течение ВБ, а также при выборе лечебной тактики позволит проследить за ее эффективностью и сделать выводы в случае необходимости ее коррекции.

При исследовании ТФР- $\beta$  у пациентов с ВБ было выявлено достоверно значимое повышение его концентрации в группах больных с ВБ независимо от степени тяжести и вида воздействующей вибрации и в сочетании ВБ 2-й степени (от воздействия локальной и общей вибрации) с АГ по сравнению с контролем.

Более значимое повышение концентрации данного фактора наблюдалось при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации ( $p<0,001$ ), а также при вибрационной ВБ 2-й степени в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации ( $p<0,001$ ). При этом также наблюдалась высокая достоверность различий по данному показателю между группами с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации и ее сочетания с АГ ( $p_{3-4}<0,05$ ).

При исследовании VEGF-A у пациентов с ВБ от воздействия локальной (или общей) вибрации и в сочетании с АГ также определялось значительное увеличение концентрации данного рогового фактора в группах больных по сравнению с группой контроля. Концентрация VEGF-A была увеличена как при 1-й, так и при 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно), а также при сочетании ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации с АГ ( $p<0,001$ ). При этом увеличение концентрации фактора роста эндотелия в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4}<0,05$ ). Более значимое повышение концентрации VEGF-A наблюдалось при ВБ от воздействия общей вибрации до  $138,4\pm 12,1$  пг/мл ( $p<0,01$ ) при 1-й степени, до  $184,5\pm 13,2$  пг/мл ( $p<0,001$ ) при 2-й степени, а также при сочетании ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации с АГ –  $222,13\pm 8,3$  пг/мл ( $p<0,001$ ).

При этом увеличение концентрации VEGF-A в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7}<0,01$ ).

При определении PDGF-BB отмечено повышение концентрации данного фактора в группах больных с 1 и 2-й степенью ВБ от воздействия локальной вибрации ( $p<0,05$ ), при сочетании 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации с АГ ( $p<0,01$ ). При этом повышение PDGF-BB в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4}<0,05$ ).

При определении PDGF-BB в группе больных с ВБ от воздействия общей вибрации определено значимое повышение концентрации данного фактора как при 1-й, так и при 2-й степени заболевания и при ее сочетании с АГ. Так, при

Таблица 4. Факторы роста, фибронектин и фактор Виллебранда при ВБ от воздействия локальной вибрации и при ее сочетании с АГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации и АГ (n=30)	$p_{3-4}$
ТФР- $\beta$ , нг/мл	28,4 $\pm$ 2,7	36,2 $\pm$ 1,4**	44,5 $\pm$ 4,6***	52,4 $\pm$ 3,1*	<0,05
VEGF-A, пг/мл	47,9 $\pm$ 5,7	118,6 $\pm$ 9,8**	149,7 $\pm$ 11,8***	167,2 $\pm$ 7,3*	<0,05
PDGF-BB, пг/мл	189,7 $\pm$ 21,34	232,8 $\pm$ 22,67**	256,6 $\pm$ 24,82**	287,4 $\pm$ 12,38***	<0,05
Фибронектин, мкг/мл	230,4 $\pm$ 19,62	296,7 $\pm$ 22,16	342,7 $\pm$ 24,83**	392,4 $\pm$ 14,78***	<0,05
Фактор Виллебранда в плазме, %	89,9 $\pm$ 2,9	108,0 $\pm$ 3,2	129,3 $\pm$ 2,4**	154,1 $\pm$ 1,9***	<0,05

Здесь и далее в табл. 5: \*\* достоверность различий показателей с группой контроля ( $p < 0,05$ ); \*\*\* достоверность различий показателей с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

Таблица 5. Факторы роста, фибронектин и фактор Виллебранда при ВБ от воздействия общей вибрации и при ее сочетании с АГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия общей вибрации (n=18)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации (n=26)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации и АГ (n=31)	$p_{6-7}$
ТФР- $\beta$ , нг/мл	28,4 $\pm$ 2,7	43,9 $\pm$ 2,8**	56,9 $\pm$ 3,2*	62,3 $\pm$ 2,1*	>0,05
VEGF-A, пг/мл	47,9 $\pm$ 5,7	138,4 $\pm$ 12,1***	184,5 $\pm$ 13,2*	222,13 $\pm$ 8,3*	<0,01
PDGF-BB, пг/мл	189,7 $\pm$ 21,34	290,43 $\pm$ 28,72***	320,14 $\pm$ 26,64*	347,1 $\pm$ 19,72*	<0,05
Фибронектин, мкг/мл	230,4 $\pm$ 19,62	390,6 $\pm$ 21,94***	460,3 $\pm$ 25,64*	493,2 $\pm$ 18,32*	<0,05
Фактор Виллебранда в плазме, %	89,9 $\pm$ 2,9	134,4 $\pm$ 3,5**	162,3 $\pm$ 4,7*	189,2 $\pm$ 2,9*	<0,05

1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации достоверность различий с группой контроля  $p < 0,01$ . При этом повышение PDGF-BB в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации при ее сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7} < 0,05$ ).

При определении концентрации фибронектина выявлено достоверное ее повышение при ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p < 0,01$ ) и при ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ ( $p < 0,001$ ). При этом повышение уровня фибронектина в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4} < 0,05$ ).

При ВБ от воздействия общей вибрации уровень фибронектина был увеличен как при 1-й ( $p < 0,01$ ) и 2-й степенях заболевания ( $p < 0,001$ ), так и при 2-й степени в сочетании с АГ ( $p < 0,001$ ). При сочетании ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации с АГ выявленные изменения были достоверны не только по сравнению с контрольной, но и по сравнению с больными 3-й группы ( $p < 0,05$ ).

При исследовании фактора Виллебранда у пациентов с ВБ и в сочетании с АГ достоверно значимое повышение содержания данного фактора в плазме крови отмечалось в группе больных как с 1-й – 134,4 $\pm$ 3,5% ( $p < 0,05$ ), так и со 2-й степенью ВБ от воздействия общей вибрации – 162,3 $\pm$ 4,7% ( $p < 0,001$ ) и в сочетании с АГ – 189,2 $\pm$ 2,9% ( $p < 0,001$ ). При этом повышение фактора Виллебранда в плазме крови в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7} < 0,05$ ). Менее значимое, по сравнению с контролем, отличие выявлено при ВБ от воздействия локальной вибрации при 1-й степени – 108,0 $\pm$ 3,2%, ( $p > 0,05$ ), 2-й степени – 129,3 $\pm$ 2,4%, ( $p < 0,05$ ), при сочетании с АГ – 154,1 $\pm$ 1,9%

( $p < 0,01$ ). При этом повышение фактора Виллебранда в плазме крови в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4} < 0,05$ ).

Таким образом, у стажированных пациентов со 2-й степенью ВБ от воздействия общей вибрации, и особенно в сочетании с АГ, независимо от вида воздействующей вибрации, определяется увеличение сосудистых факторов роста, что может свидетельствовать о ремоделировании сосудов. Ремоделирование сосудистой стенки при АГ, в основе патогенеза которого лежит эндотелиальная дисфункция, наблюдается также у стажированных пациентов со 2-й степенью ВБ от воздействия общей вибрации без сопутствующей АГ. Выявленные изменения могут свидетельствовать о том, что общая вибрация при длительном воздействии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции путем увеличения содержания в крови факторов роста сосудов, следствием которого является ремоделирование сосудистой стенки при ВБ.

### Заключение

1. Эндотелиальная дисфункция при ВБ, и особенно в сочетании с АГ, сопровождается иммунологическими нарушениями – дисбалансом гуморальных факторов иммунитета и цитокинов. Характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) при воздействии производственной вибрации независимо от вида и особенно в сочетании с АГ.

2. Эндотелиальная дисфункция при изолированном течении ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации, и особенно в сочетании с АГ, характеризуется повышением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, а также факторов роста: ТФР- $\beta$ , VEGF-A.

3. Повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с ВБ, независимо от вида воздействующей вибрации, и особенно в сочетании с АГ, сопряжено с изменениями показателей гемостаза – повышением содержания PDGF-BB, фибронектина, фактора Виллебранда.

## Литература/References

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. и др. Труд и здоровье. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Izmerov N.F., Bukhtiarov I.V., Prokopenko L.V. i dr. Trud i zdorov'e. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Профессиональные болезни. Под ред. Н.А.Мушкина, С.А.Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Professional'nye bolezni. Pod red. N.A.Mukhina, S.A.Babanova. M.: GEOTAR-Media, 2018. [in Russian]
3. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий. М.: Вузовский учебник. Инфра-М, 2016. / Babanov S.A., Azovskova T.A., Vakurova N.V., Baraeva R.A. Vibratsionnaia bolezni'. Optimizatsiia diagnosticheskikh i lechebnykh meropriatii. M.: Vuzovskii uchebnik. Infra-M, 2016. [in Russian]
4. Потеряева Е.Л., Несина И.А., Люткевич А.А. и др. Программы оздоровления лиц, работающих в условиях высокого профессионального риска. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 8: 6–10. / Poteriaeva E.L., Nesina I.A., Liutkevich A.A. i dr. Programmy ozdorovleniia lits, rabotaiushchikh v usloviakh vysokogo professional'nogo riska. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiia. 2010; 8: 6–10. [in Russian]
5. Чудинова О.А., Борзунова Ю.М., Самохвалова Г.Н. и др. Системный подход к организации профилактики и лечения вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 2: 23–5. / Chudinova O.A., Borzunova Yu.M., Samokhvalova G.N. i dr. Sistemnyi podkhod k organizatsii profilaktiki i lecheniia vibratsionnoi bolezni. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiia. 2010; 2: 23–5. [in Russian]
6. Абраматец Е.А., Лакман О.Л., Давыдова Н.С., Кострица Н.Л. Характеристика биохимических и иммунологических показателей при воздействии локальной вибрации. Промышленная экология. 2005; 8: 88–90. / Abramats E.A., Lakhman O.L., Davydova N.S., Kostritsa N.L. Kharakteristika biokhimicheskikh i immunologicheskikh pokazatelei pri vozdeistvii lokal'noi vibratsii. Promyshlennaia ekologiia. 2005; 8: 88–90. [in Russian]
7. Абраматец Е.А., Лакман О.Л., Кудяева И.В. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология. 2007; 11: 30–3. / Abramats E.A., Lakhman O.L., Kudaeva I.V. Nekotorye aspekty immunnogo reagirovaniia bol'nykh pri razlichnoi stepeni vyrazhennosti vibratsionnoi bolezni. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiia. 2007; 11: 30–3. [in Russian]
8. Шпагина Л.А., Власенко В.В., Кузнецова Г.В., Кириченко О.Б. Состояние гормональной регуляции при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в ближайший и отдаленный послеконтактные периоды. Клинико-экспериментальное исследование. Бюл. Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». 2007; 2: 53–9. / Shpagina L.A., Vlasenko V.V., Kuznetsova G.V., Kirichenko O.B. Sostoianie gormonal'noi reguliatsii pri vibratsionnoi bolezni v sochetanii s arterial'noi gipertoniei v blizhaishii i otdalennyi poslekontaktnye periody. Kliniko-eksperimental'noe issledovanie. Biul. Nauchnogo soveta «Mediko-ekologicheskie problemy rabotaiushchikh». 2007; 2: 53–9. [in Russian]
9. Чачибая З.К., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н. Системные механизмы сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации. Белокуриха, 16–17 мая, 2013; с. 169–70. / Chachibaia Z.K., Shpagina L.A., Gerasimenko O.N. Sistemnye mekhanizmy sosudistykh narushenii pri vibratsionnoi bolezni v sochetanii s arterial'noi gipertenziei. Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Innovatsionnye tekhnologii v meditsine truda i reabilitatsii. Belokurikha, 16–17 maia, 2013; s. 169–70. [in Russian]
10. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни. Бюл. ВШЦ СО РАМН. 2006; 49 (3): 72–7. / Bodienkova G.M., Ivanskaia T.I., Lizarev A.V. Immunopatogenez vibratsionnoi bolezni. Biul. VSNTs SO RAMN. 2006; 49 (3): 72–7. [in Russian]
11. Егорова Н.В., Литовская А.В. Состояние иммунной системы при воздействии локальной вибрации. Медицина труда и промышленная экология. 1998; 4: 13–7. / Egorova N.V., Litovskaia A.V. Sostoianie immunnnoi sistemy pri vozdeistvii lokal'noi vibratsii. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiia. 1998; 4: 13–7. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бабанов Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештатный специалист по профпатологии Минздрава Самарской области. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

**Бараева Римма Анатольевна** – зав. дневным стационаром БУЗ СО МСЧ №5 Кировского района

**Будаш Дарья Сергеевна** – ассистент каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ

**Байкова Антонина Геннадьевна** – лаборант каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ