

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чачибая Заза Котеевич

**КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.02.04 – медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Шпагина

доктор медицинских наук, доцент

О. Н. Герасименко

Новосибирск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современные представления о клинко-функциональных особенностях гемоциркуляции при вибрационной болезни и артериальной гипертензии.....	13
1.2 Маркеры дисфункции эндотелия в развитии сосудистых расстройств при сочетанных формах заболеваний.....	16
1.3 Маркеры нарушений системы гемостаза в развитии сосудистых расстройств.....	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика больных.....	28
2.2 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда.....	31
2.3 Клинко-функциональные методы исследования.....	40
2.4 Лабораторные методы исследования.....	43
2.5 Статистическая обработка данных.....	50
ГЛАВА 3 ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	52
3.1 Показатели эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	52
3.2 Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	55
3.3 Ассоциированные взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.....	60
ГЛАВА 4 СИСТЕМНЫЙ ГЕМОСТАЗ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	68
4.1 Показатели эндотелиально-клеточного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	68

4.2 Состояние коагуляционного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	74
4.3 Полиморфизм генов системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	75
4.4 Ассоциированные взаимосвязи показателей системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.....	78
ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	84
5.1 Клинико-функциональные взаимосвязи при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.....	84
5.2 Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза с клинико-функциональными и санитарно-гигиеническими особенностями при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.....	96
5.3 Оптимизация дополнительной диагностики гемоциркуляторных, эндотелиальных и гемостазиологических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.....	105
ОБСУЖДЕНИЕ.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Современные формы вибрационной болезни, независимо от типа воздействия фактора, характеризуются учащением сочетаний с сердечно-сосудистыми заболеваниями, торпидностью течения, несмотря на прекращение производственного контакта, патоморфозом поражения органов-мишеней поражения [6; 43; 45; 51; 61; 86; 131].

В генезе сосудистых поражений от воздействия вибраций рассматриваются многофакторные изменения: первично-механическое влияние физического фактора, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и формирование системных мембранопатий, нарушение микрогемодикуляции и гипоксия, синдром регенераторно-пластического дефицита [108; 226].

В процессах ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии важная роль принадлежит нарушению структуры и функции эндотелия, ассоциированным с повышением концентрации окисленных атерогенных липидов, дефицитом оксида азота, повышением эндотелина-1, экспрессией васкулоэндотелиального и трансформирующего факторов роста, высокой степенью выраженности процессов воспаления, гормональными и метаболическими нарушениями [27; 56]. Нарушение функционального состояния эндотелия, нейтрофилов, тромбоцитов у больных вибрационной болезнью являются факторами, стимулирующими взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными факторами субэндотелия, а также усиленной выработкой маркеров системного воспаления, ведущей к перестройке сосудистой архитектоники [95; 108; 137; 164; 249].

Активированный эндотелий продуцирует и экскретирует в просвет сосуда протромбогенные и вазопрессорные вещества, которые вовлекают в процессы тромбообразования все большее количество клеток, в том числе самих тромбоцитов [38; 88; 134; 156; 157; 253]. В дополнение к плазменным факторам в

процесс свертывания крови включаются коагуляционные факторы, освобождаемые у места повреждения сосудистой стенки из эндотелиоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [126; 208]. Наряду с такого рода посредниками межклеточного взаимодействия, в процессе первичного гемостаза у больных вибрационной болезнью принимают участие и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов [60; 71; 74; 235].

Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса системным гемостазом, определяют риск развития и прогрессирования сосудистых расстройств при различной патологии [200; 208].

Развивающиеся процессы пероксидации липидов и эндотелиальной дисфункции сопровождаются экспрессией сигнальных молекул на поверхности клеточных мембран эндотелиальных клеток и запуском каскада воспалительных реакций [114; 182; 240].

Вместе с тем мало изученным остается эндотелиально-гемостазиологический континуум в ассоциации с полиморфизмов генов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

На основе оценки клинико-функциональных, эндотелиальных, гемостазиологических показателей оптимизировать раннюю диагностику сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Изучить показатели эндотелиальной дисфункции: уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцибельной синтазы оксида азота, эндотелина-1, концентрацию молекул адгезии и полиморфизм генов: эндотелина-1, эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$,

эндотелиальной NO-синтазы у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

2. Изучить показатели системного гемостаза: уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), фибронектина, фибринопептида А, тромбоспондина, α -2-макроглобулина, плазминогена и полиморфизм гена плазминогена типа 1 (PAI1) у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

3. Определить межсистемные взаимосвязи показателей клинико-функционального состояния периферических сосудов с маркерами эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза и разработать дополнительные критерии диагностики сосудистых нарушений у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

Научная новизна

Впервые, на основе комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического исследования показано, что сочетание вибрационной болезни с артериальной гипертензией характеризуется выраженными изменениями гемоциркуляции, эндотелиальной дисфункцией с преимущественным снижением уровня индуцибельной NO-синтазы (iNOS), повышением эндотелина-1, нарастанием уровня молекул адгезии (sPECAM-1 и sVCAM-1) и sP-селектина в сочетании с усиленной выработкой фактора эндотелина-1, трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) и фактора роста эндотелия сосудов.

Эндотелиальная дисфункция у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией ассоциирована с нарастанием частоты выявления полиморфных вариантов T/T гена эндотелиальной NO-синтазы, T/T-гена эндотелина-1 (EDN1), неблагоприятным вариантом аллелей T/T полиморфизма гена трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) и G/G-гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной

гипертензией в сравнении с изолированными вариантами артериальной гипертензии и вибрационной, выявляются наиболее выраженные нарушения системного гемостаза: показателей PDGF-BB, тромбоспондина и α -2-макроглобулина в условиях нарастания продуктов фибрина в виде фибронектина, фибринопептида А (FPA) и снижением активности плазминогена, что свидетельствует о нарушениях эндотелиально-сосудистых взаимодействиях в системе гемостаза с нарастанием изменений коагуляционного гемостаза и фибринолиза.

Вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется неблагоприятными вариантами полиморфизма генов: аллелей 4G/4G плазминогена типа 1 (PAI1), ассоциированных с риском развития атеротромбогенных осложнений.

При вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией выявлены тесные обратные корреляционные взаимосвязи молекул NOS3(e) с частотой встречаемости варианта аллелей T/T NOS3(e), прямые – между уровнем эндотелина-1 и частотой встречаемости полиморфным вариантом T/T EDN1, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) с вариантом аллелей G/G VEGF и TGF- β 1 – с высокой частотой встречаемости типа аллелей T/T TGF- β , обратная связь между уровнем активности плазминогена в крови и полиморфным вариантом аллелей 4G/4G гена плазминогена типа 1 (PAI1).

В условиях сочетания вибрационной болезни с артериальной гипертензией выявлены наиболее тесные взаимосвязи индекса толщины интима-медиа к диаметру сосудов ТИМ/Д с уровнем базальной микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, частотой спонтанных ангиоспазмов, скоростью утреннего подъема систолического артериального давления (САД), индексом резистентности сосудистого сопротивления, частотой «non-dippers» по суточному профилю артериального давления, с эндотелиальными показателями, маркерами гемостаза в ассоциации с частотой аллелей полиморфных вариантов аллелей 4G/4G гена плазминогена (PAI1), частотой полиморфных аллелей T/T гена NOS3(e) и аллелей T/T гена трансформирующего фактора TGF- β 1.

Практическая значимость

На основании изучения эндотелиально-гемостазиологических показателей определены ранние маркеры диагностики микроциркуляторных и сосудистых нарушений, как при изолированных, так и сочетанных формах вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией ранними критериями эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений служат: клинико-функциональные параметры – вибрационная чувствительность, скорость утреннего подъема систолического артериального давления, соотношение толщины интима-медиа к диаметру сосудов и индекс резистентности в лучевых артериях, показатель базальной микроциркуляции, частота выявления неблагоприятных вариантов «non-dippers» и спонтанных ангиоспазмов; в числе эндотелиальных показателей – уровень индуцированного оксида азота iNOS3, TGF- β 1, sPECAM-1, PDGF-BB, активность плазминогена, показатель тромбоспондина и фибринопептида А, что позволяет дополнить диагностический алгоритм сосудистых нарушений и на этой основе разработать критерии риска и эффективности лечения больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

Необходимо проводить генотипирование полиморфных вариантов аллелей 4G/4G гена плазминогена (PAI1), аллелей T/T гена NOS3(e) и аллелей T/T гена трансформирующего фактора TGF- β 1 с целью ранней оценки риска тромбогенных осложнений у больных вибрационной болезнью (ВБ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Положения, выносимые на защиту

1. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется преимущественным снижением уровня индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), повышением эндотелина-1, фактора эндотелиального роста (VEGF) и трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) в сочетании с нарастанием концентрации молекул адгезии (sPECAM-1 и

sVCAM-1) и sP-селектина и ассоциацией полиформизма генов эндотелина-1, фактора эндотелиального роста (VEGF) и гена эндотелиальной NO-синтазы.

2. В группе больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией нарушения эндотелиально-сосудистого гемостаза регистрируются в виде повышения уровня фактора тромбоцитарного роста ВВ (PDGF-BB), фибринопептида А и фибронектина, тромбоспондина и тромбомодулина, снижения активности плазминогена, выявляются ассоциированные полиморфизмы гена плазминогена типа 1 (PAI1).

3. Эндотелиально-гемостазиологические параметры ассоциированы с показателями ремоделирования периферических сосудов в виде тесных связей индекса ТИМ/Д с показателями вибрационной чувствительности, частотой спонтанных ангиоспазмов, базальной микроциркуляции и суточного профиля артериального давления, индексом резистентности на лучевых артериях, эндотелиальными маркерами (индуцибельной синтазы оксида азота, эндотелина-1, трансформирующего фактора роста и эндотелиального фактора роста, адгезивных молекул), показателями гемостаза (тромбоспондин, фибринопептид А, активность плазминогена, тромбоцитарный фактор роста), с частотой встречаемости полиморфизма генов плазминогена типа 1 (PAI1), эндотелина (EDN1), эндотелиальной NO-синтазы NOS3 (e) и трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1).

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 15-ой научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2005); I съезде терапевтов Сибирского региона и Дальнего Востока (Новосибирск, 2006); V Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2007); Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье работающих» (Новосибирск, 2008); межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии медицины

труда» (Белокуриха, 2013); Всероссийской научно-практической конференции «Профессия и здоровье» (Новосибирск, 2014).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» и проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200952282.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», ГУЗ «Государственный областной клинический диагностический центр», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора для диагностики и лечения вибрационной болезни. Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России для студентов, клинических интернов и ординаторов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных научных результатов материалов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 40 таблиц и 8 рисунков. Указатель литературы представлен 272 источниками, из которых 103 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Весь материал, комплексных исследований по основным разделам представленным в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (заведующий кафедрой, д. м. н., профессор Л. А. Шпагина)

Совместно проведены специальные исследования: в лаборатории молекулярной диагностики (Воронина Е.Н.); клинической лаборатории клиники МКЦ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (д. м. н., профессор В. Г. Стуров); на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 2»: в отделении профессиональной патологии (к. м. н. Г. В. Кузнецова); лаборатории гемостаза и атеротромбоза (С. К. Позднякова).

Автор выражает искренние слова благодарности научным руководителям: д. м. н., профессору Л. А. Шпагиной и д. м. н., доценту О. Н. Герасименко.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Наблюдаемый в последние десятилетия рост кардиоваскулярной патологии среди рабочих промышленных предприятий выдвинул в число важнейших задач изучение роли производственных факторов в развитии соматических заболеваний [50; 136].

Работами Н. Г. Никифоровой (2013), Л. Б. Овсянниковой, Г. Г. Максимовой, В. О. Красовского (2014) показано, что под влиянием неблагоприятных производственных факторов наблюдается изменение неспецифических механизмов адаптации различного структурно-функционального, нейро-гуморального, клеточно-мембранного и др.

В настоящее время установлена роль производственной вибрации как хронического стрессора, ведущего к развитию дезадаптации, что снижает надежность оператора, а также является фактором риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности, артериальной гипертензии (АГ) [60].

На высокую частоту артериальной гипертензии у больных вибрационной болезнью указывают различные работы [39; 152]. Вместе с тем, остается до конца не решенным вопрос о механизмах, лежащих в основе развития АГ при длительном контакте с вибрацией. Также неясно, является АГ в этом случае самостоятельным заболеванием или синдромом вибрационного воздействия. По данным Панкова В. А. (2010), вибрационный фактор способствует ранней некомпенсированной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с депрессией антиоксидантной системы (АОС) в лейкоцитах и тромбоцитах. Как показали А. Lund, L. N. Agbor, N. Zang (2010), следствием этих процессов является развитие эндотелиальной дисфункции с нарушением выделения и утилизации оксида азота и активацией выработки ватоконстрикторных факторов. В основе развития артериальной гипертензии определенную роль играют те же механизмы, что делает чрезвычайно актуальным изучение АГ у рабочих, подвергающихся длительному воздействию вибрации [97; 26]. Установлено, что

особенностями формирования АГ при воздействии вибрации являются нейрогормональные сдвиги, которые выявляются при увеличении времени контакта с вибрационным фактором и характеризуются изменениями в содержании гормонов, отвечающих за адаптацию (повышение адренокортикотропного гормона (АКТГ), снижение кортизола, пролактина и тестостерона) на фоне увеличения уровня гормонов, оказывающих вазоконстрикторный эффект – альдостерона и инсулина.

1.1 Современные представления о клинико-функциональных особенностях гемоциркуляции при вибрационной болезни и артериальной гипертензии

При длительном воздействии производственной вибрации, как хронического стрессорного фактора, происходит формирование адаптивно-приспособительных реакций [50; 139].

В генезе сосудистых поражений от воздействия вибраций рассматриваются многофакторные изменения: первично-механическое действие вибрации, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и формирование системных мембранопатий, преимущественное нарушение микрогемоциркуляции и гипоксия, синдром регенераторно-пластического дефицита [77].

Согласно исследований В. В. Захаренкова (2006), под влиянием вибрации нарушается выработка ряда биологически активных веществ (БАВ): гистамин, простагландины, брадикинин и серотонин, влияющих на активность кожных рецепторов. Уменьшение кровотока определяет компенсаторное усиление метаболизма и локальную аккумуляцию метаболитических продуктов, а нарушение регулирующих влияний центральной нервной системы (ЦНС) на сосудистый тонус способствует развитию явления ангиоспазма [110]. Показано, что даже у работающих в контакте с воздействием вибрации до 5 лет, развивается десинхроноз и вегетативная дисфункция, приводящие к нарушению

нейрогормональной регуляции [155].

Воздействующая на организм вибрация уменьшает модулирующее влияние симпатической нервной системы, вызывает структурные нарушения сосудов и ишемию тканей, что сопровождается освобождением хемотаксических веществ, способствующих миграции гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [84]. Вследствие этого, эндотелий начинает секретировать вазоактивные медиаторы, в том числе – эндотелин и тромбоксан A_2 , вызывающие выраженную вазоконстрикцию и оказывающие прокоагулянтное действие [60].

Значительное место в патогенезе АГ занимают сдвиги внутри- и межсистемных взаимоотношений в различных звеньях нейроэндокринной системы, что имеет существенное значение и при формировании вибрационной болезни [60]. В частности, установлены вариации гипофизарно-гонадной и гипофизарно-тиреоидной систем, определяющих состояние долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям, уровень метаболических и энергетических процессов, темпы инволютивных перестроек [18].

В частности, при воздействии вибрации показано увеличение атерогенных фракций липидов, возникновение гиперинсулинемии, что способствует нарушению обмена веществ, в первую очередь, углеводного, липидного, а затем и общего, что еще больше углубляет эндотелиопатию [18; 61; 68; 155; 161; 163]. Именно сочетание этих механизмов определяет раннее развитие и более быстрое прогрессирование при ВБ синдрома АГ, затем – гипертонической болезни, развитие ишемической болезни сердца (ИБС), сцепленность клинических синдромов ВБ и стенокардии и частое развитие безболевой ишемии миокарда и формирование мелко- и крупноочаговых инфаркта миокарда без типичной клинической картины [189].

Поражению микроциркуляторного русла и нарушению на его уровне обменно-транспортных процессов придается важное значение в патогенезе АГ, что обусловлено фундаментальной ролью системы микроциркуляции в трофическом обеспечении тканей организма [40; 46].

В генезе гемоциркуляторных расстройств у больных АГ важную роль

играет состояние прессорных и депрессорных механизмов, повреждение которых выявляется также при вибрационной болезни [131].

Т. W. Kurtz, U. Klein (2007) установлена роль активации гуморальной системы простагландинов в патогенезе АГ, в частности, увеличение содержания прессорных простагландинов, оказывающих мощное влияние на сосудистый тонус, реологические свойства крови, микроциркуляцию, региональный кровоток.

Исследования, в которых вибрация рассматривается как прогипертонический фактор, говорят о значимости в данном отношении различных ее видов (общей и локальной, вертикальной и горизонтальной), разной частоты, интенсивности, амплитуды, ускорений [79; 100]. В работах В. С. Рукавишникова (2008) гемодинамический профиль сборщиков-клепальщиков с вибрационной болезнью в сочетании с АГ характеризовался преобладанием эу- и гипокинетического типа, что связывалось с особенностями нейрогормональной регуляции и изменением реологических свойств крови.

Работами Т. А. Андрушенко (2013) установлено, что реакция на вибрационный раздражитель, как правило, проявляется изменением емкостной и обменной функции капилляровенозного отдела, возрастанием венозного сопротивления, шунтированием крови через артерио-венозные анастомозы, увеличением транскапиллярной фильтрации. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются прекапиллярные, резистивные сосуды с нарушением системного кровотока и развитием тканевой гипоксии [137].

Более продолжительное воздействие вибрации приводит к развитию выраженных гемодинамических сдвигов, снижению компенсаторных ресурсов микроциркуляторного русла, значительному повышению проницаемости сосудов с интерстициальным и периваскулярным отеком, нарушению целостности сосудистого эндотелия [137].

Катехоламины играют триггерную роль в развитии сосудистых расстройств как при АГ, так и при вибрационной болезни, способствуя сосудистому спазму, нарушению функции эндотелия, повышению потребности в кислороде, ишемии

тканей, активации гемостаза и перекисного окисления липидов [81; 240].

Микроциркуляторные расстройства при ВБ обусловлены многоплановым изменением гомеостатических процессов: нарушениями нейрогормональной регуляции, перекисного окисления липидов, гемостаза и сосудистой проницаемости, ухудшением капиллярного кровотока вследствие гиперкоагуляции [80], повышения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, изменением реологических свойств эритроцитов [60], дисфункцией эндотелия, факторы которого составляют систему гомеостаза периферического кровотока и микроциркуляции.

1.2 Маркеры дисфункции эндотелия в развитии сосудистых расстройств при сочетанных формах заболеваний

Работами Д. А. Омелянович (2006), Е. А. Мишина (2006), I. J. Kullo, M. T. Greene, M. T. Boerwinkle E. et al. (2008) показано, что эндотелиальная дисфункция представляет собой один из ведущих патогенетических факторов в развитии артериальной гипертензии. В свою очередь, понижение устойчивости эндотелия на фоне повышенной активности тромбоцитов может вести к стимуляции размножения и миграции в сторону интимы гладкомышечных клеток, подавлению продукции окиси азота, простагличина и других вазоактивных веществ, к усилению спастических реакций артерий, интенсификации синтеза волоконных структур и межуточного вещества стенок сосудов, в результате чего последние утолщаются и просветы артерий суживаются [14; 61; 68; 155; 161; 163]. Однонаправленные изменения происходят и при вибрационном воздействии: отмеченное неблагоприятное влияние локальной вибрации на состояние интимы сосудов может сопровождаться нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, направленным на выработку вазоконстрикторов, в том числе тромбосана. Данное указание тем более важно, что Е. А. Смирнова, Е. Л. Потеряева, Н. Г. Никифорова (2012); Л. Б. Овсянникова, Г. Г. Максимов, В. О. Красовский (2014) не исключают прямого повреждающего действия вибрации на интиму сосудов. Таким образом,

длительное вибрационное воздействие усиливает тяжесть сосудистых расстройств, имеющих место в патогенезе артериальной гипертензии.

Среди различных биологически активных веществ наибольший вклад в патогенез АГ вносит АТ-II, образующийся из ангиогензиногена через ряд превращений [262]. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) осуществляет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов, который является одним из стимуляторов выделения эндотелием NO-основного эндотелиального фактора релаксации. Этим объясняется повышенный интерес к изучению роли полиморфизма гена АПФ в генезе артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [108].

Согласно исследованиям Н. Раичевич (2014), повышение ингибитора активатора плазминогена, молекул адгезии, эндотелина может привести к тромбозу, воспалению, вазоконстрикции, сосудистому ремоделированию и гипертрофии при АГ. В работах О. Д. Остроумова (2005); Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзеева (2005) показано, что воспаление при АГ протекает по общим закономерностям и представляет собой сложную функциональную перестройку плазмы крови, лейкоцитов и эндотелия сосудов.

В большинстве работ констатируются изменения в сосудодвигательной функции эндотелия при АГ [168]. С помощью ультразвукового метода высокой разрешающей способности и во время окклюзионной плетизмографии обнаружено достоверное снижение эндотелиальной регуляции тонуса периферических артерий у больных АГ [253].

Эндотелиальные клетки являются местом синтеза мощной дезагрегирующей эндоперекиси простагландина – простациклина, тканевого активатора плазминогена, антитромбина I, фактора Виллебранда (ФВ) [205]. Уровень ФВ в плазме крови у больных АГ является маркером повреждения эндотелия сосудов: по мере увеличения его выброса из эндотелиоцитов происходит превращение сосудистой стенки в прокоагулянтную поверхность, которая обеспечивает активацию тромбоцитов и усилением процессов их адгезии [214].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что

гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [150]. Повреждение эндотелия, индуцированное гипергомоцистеинемией, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда [65; 126].

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств [208; 2000]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения основ генетической предрасположенности к заболеваниям, обусловленным развитием нарушений со стороны эндотелия и системного гемостаза [167].

Вариант rs5370 (T) гена EDN1 приводит к формированию белка эндотелина 1 повышенной активности, наличие хотя бы одного аллеля T является фактором риска более низкого уровня липопротеидов высокой плотности, что может служить дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС, а для носителей двух аллелей T (генотип TT) в 3 раза повышен риск гипертонической болезни [248].

На фоне поражения эндотелия также усиливается выработка васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), который ведет к перестройке сосудистой архитектоники [223].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ангиогенным, индуцируемым гипоксией; он модулирует сосудистый тонус и поддерживает целостность сосудов, подавляя апоптоз эндотелиальных клеток и ингибируя адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов [216]. Наиболее изучаемые варианты C-2578A, G-1154A находятся в промоторном районе гена, а G-634C (или G + 405C) в 5'-UTR, что влияет на экспрессию VEGF как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции. В условиях гипоксии происходит увеличение продукции белка VEGF при наличии аллеля C. Экспрессия VEGF и его

рецепторов происходит в процессе ангиогенеза и васкулогенеза. $\alpha 2$ -макроглобулин защищает эндотелий от действия протеаз, содержащихся в β -гранулах тромбоцитов, его содержание повышается при активации тромбоцитов и секреции ими протеаз, повреждающих эндотелий [35]. Повышение уровня VEGF в крови пациентов с АГ при субстенотическом поражении церебральных артерий демонстрирует более агрессивное развитие атеросклеротического ремоделирования артерий в данной группе пациентов, что позволяет стратифицировать лиц с субстенозом в группу высокого риска повторного инсульта вследствие артерио-артериальной эмболии [249].

Большой интерес для изучения эндотелиальной дисфункции (ЭД) представляет эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), которая экспрессируется в клетках эндотелия сосудов и задействована в вазодилатации, регуляции иммунного ответа [25]. Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Уровень экспрессии NO-синтазы ассоциируется с различными заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет [261]. Патологическое влияние полиморфного варианта T/T связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [200].

Полиморфный вариант rs1800469 находится в промоторной области гена трансформирующего фактора роста beta1 TGFB1 и может влиять на количество синтезируемого белка. Вариант T связан с увеличением количества TGF- $\beta 1$, так как происходит нарушение сайта связывания транскрипционного фактора PAI1, который подавляет экспрессию гена TGF- $\beta 1$.

Следовательно, молекулярные механизмы развития ЭД разнообразны, что объясняется наличием значительного числа факторов, осуществляющих регуляцию физиологической активности эндотелия. К числу возможных причин развития ЭД относятся: снижение концентрации оксида азота (NO), гипергомоцистеинемия,

оксидативный стресс, нарушение регуляции процессов вазоконстрикции и вазодилатации вследствие дисбаланса ренин-ангиотензиновой системы (РАС), нарушения липидного обмена, активизация локального иммунного ответа, сопровождающаяся продукцией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. Многофакторный генез ЭД отражается наличием значительного числа биохимических маркеров, используемых для подтверждения данного состояния, снижение продукции NO и активности его эндотелиальной синтазы, повышение концентрации в плазме крови растворимого тромбомодулина (sTM), ангиотензина II (АТ II), фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и многие другие.

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах [201]. Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий [242]. Так, Р-селектин – адгезивная молекула, способствующая взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами [59]. Повышенная экспрессия Р-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках и это позволяет предполагать роль Р-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца [52].

Многими исследователями доказано, что адгезивные молекулы играют ведущую роль в развитии поражения эндотелия. Установлено, что сосудистые (VCAM-1), межклеточные (ICAM-1) молекулы адгезии, Е-селектин принимают участие в атерогенезе, способствуя проникновению лейкоцитов в стенку сосудов и отложению липидов. Уровень растворимых форм молекул адгезии является чувствительным индикатором степени атеросклеротического повреждения артерий [229]. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии. Увеличение концентрации последних на поверхности эндотелиальных клеток возникает при действии различных повреждающих факторов: увеличении напряжения линейного сдвига в определенном участке артерии, накоплении в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов и т. д. Активация адгезивных молекул

sVCAM-1 на эндотелиальных клетках сопровождается вовлечением циркулирующих лейкоцитов и развитием воспаления. Большое значение в адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию принадлежит адгезивным молекулам sPECAM-1, которые, также активизируют развитие атероматоза дуги аорты [197].

Выявлено, что развитию воспаления в сосудах и тромбозу способствует Р-селектин, при повышении концентрации которого увеличивается риск сосудистых осложнений при артериальной гипертензии. Р-селектин – опосредованная адгезия направлена на межклеточное взаимодействие (лейкоциты-эндотелий) и, по всей вероятности, очень важна в процессах развития воспаления и гемостаза. Чрезмерное накопление нейтрофилов на поверхности эндотелия, сопровождающееся высоким уровнем Р-селектина, связано с множеством воспалительных процессов, включая повреждение при ишемии-реперфузии. Циркулирующая форма или растворимый Е-селектин (sE-селектин) служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов [234]. Адгезия клеток одного типа к клеткам другого типа может изменяться в результате увеличения числа молекул адгезии на клеточной поверхности.

Эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов 1 (PECAM-1) является иммуногистохимическим маркером кровеносных сосудов, роль которой в воспалительных процессах и взаимодействии лейкоцитов с эндотелием была подтверждена [211].

Молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) обеспечивает адгезию лимфоцитов, моноцитов, NK-клеток, эозинофилов и базофилов через взаимодействие с лейкоцитарным очень поздним антигеном-4 (VLA-4) [235]. VCAM-1/VLA-4 взаимодействие опосредует прочное прилипание циркулирующих лейкоцитов (не относящихся к нейтрофилам) к эндотелию [258].

Клинические исследования показали, что повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), белков острой фазы (фибриногена, неоптерина), а также увеличение общего количества лейкоцитов и ряда субстанций (гомоцистеина,

липопротеина А, аполипопротеина В, окисленных липидов, оксида азота и др.) свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Повышение концентрации неоптерина обнаруживается у больных с атеросклерозом, а его уровень коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена и мочевой кислоты [225].

У больных ишемической болезнью сердца определение содержания в крови уровней маркеров воспаления высокочувствительного С-реактивного белка, растворимой формы сосудистых молекул клеточной адгезии sVCAM-1, интерлейкина-6, неоптерина являются важными клиническими показателями, характеризующими степень активности сосудистого воспаления [229].

Таким образом, сочетание вибрационной болезни и артериальной гипертензии имеет сходные патогенетические механизмы, что и обуславливает особенности сосудистых нарушений, определяя поиск высокоэффективных подходов к диагностике и лечению [123].

1.3 Маркеры нарушений системы гемостаза в развитии сосудистых расстройств

Определяющее влияние реологического фона на тяжесть течения АГ вследствие ухудшения гемодинамических показателей доказано результатами исследований В. М. Шмелевой и соавт. (2013). По мнению авторов, обратная взаимосвязь вязкости крови и общего периферического сопротивления сосудов, вторичные изменения микровязкости и гемореологии при АГ способствуют дальнейшему ухудшению кровотока на уровне микроциркуляции, более быстрому развитию гипертрофии левого желудочка и снижению коронарного резерва.

Тромбоцитарное звено является центральным в реакциях первичного гемостаза при повреждении сосудистой стенки [244]. Еще одно звено в цепи гемореологических нарушений при АГ составляют сдвиги со стороны

тромбоцитарной агрегации, коррелирующие с повышением реологических свойств крови [193].

А. А. Федорович и соавт. (2010) показали, что при АГ как реологические свойства крови, так и агрегация тромбоцитов зависят в основном от гемодинамических сдвигов, а при стабилизации АГ в большей мере от морфологических изменений сосудов. Установлено, что по мере прогрессирования АГ нарастает гиперкоагуляция крови, связанная со снижением ее антикоагулянтной активности и депрессией фибринолиза в результате повышения содержания в крови ингибиторов активации плазминогена и плазмина [144]. Оптимальной моделью для анализа механизмов реализации и нарушения тромбогенеза являются тромбоциты, адгезия которых инициируется фактором Виллебранда, коллагеном, фибронектином, тромбоспондином и ламинином, сопровождается повышением внутриклеточного уровня Ca^{2+} , фосфорилированием белков, адгезией и дегрануляцией тромбоцитов [50; 210]. Важную роль в агрегации тромбоцитов играет тромбоспондин, который, образуя комплексы с коллагеном, гепарином, опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию [11].

Другим, способствующим адгезии тромбоцитов и связывающим гепарин веществом, является фибронектин, который контактирует с фибрином, коллагеном, ингибирует реакцию тромбин-фибриноген, участвует в адгезии тромбоцитов [211]. Под действием фибронектина клетки гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста, что может вызвать ремоделирование стенки сосудов [48; 71].

Антикоагулянтную регуляцию осуществляет тромбомодулин, который через образование комплекса с тромбином ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III [227]. Концентрация тромбомодулина возрастает с увеличением соотношения поверхности сосудов к объему крови, повышенная концентрация его уровня в плазме является маркером повреждения сосудистого эндотелия.

Антикоагуляционный потенциал усиливается и за счет протеина S, который не только выполняет функцию кофактора протеина C, но и сам обладает

способностью тормозить активность теназного комплекса (IXa–Vlla) и протромбиназного комплекса (Xa–Va). Наряду с такого рода посредниками межклеточного взаимодействия в процессе первичного гемостаза принимают участие и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов [204].

Эндотелий является одновременно передающей поверхностью и барьером между кровью и тканями, целостность которого зависит от способности к адаптации в ответ на изменения гемостаза [199].

Согласно Rauova L., Arepally T G. (2009), полиморфизм rs1799889 гена плазминогена типа 1 (PAI1) вызван делецией (удалением) одного гуанина в поли-G тракте, наиболее частый аллель имеет 5 нуклеотидов G, вариант 4G приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному уровню PAI1 в крови. 4G аллель ассоциирован с увеличением риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

По данным A. K. Lund, L. N. Agbor, N. Zhand et al. (2008), активация тромбоцитов на ранних этапах АГ приводит к выделению тромбоцитарного фактора роста, вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол. Повышение содержания β -тромбоглобулина на ранних стадиях АГ и его закономерный рост по мере прогрессирования заболевания позволили авторам говорить о важной роли тромбоцитарной гиперреактивности в генезе АГ.

Коагуляционная система и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представляют собой звенья адаптивных процессов, а также играют важную роль в патогенезе микроциркуляторных расстройств при АГ и вибрационной болезни [189].

При увеличении длительности контакта с вибрацией и прогрессировании заболевания повышается скорость образования тромбина, фибриногена на фоне угнетения фибринолитической системы [227].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о значительных и многообразных изменениях тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных АГ. Наличие гиперфибриногенемии, усиление адгезивно-агрегационных свойств клеточных элементов, депрессия фибринолиза создают риск развития

микроциркуляторных расстройств и играют важную роль в прогрессировании заболевания.

РЕЗЮМЕ

Значительное место в патогенезе вибрационной болезни занимают сдвиги внутри- и межсистемных взаимоотношений в различных звеньях нейроэндокринной системы, что имеет существенное значение и при формировании АГ. В генезе гемоциркуляторных расстройств у больных АГ важную роль играет состояние прессорных и депрессорных механизмов, повреждение которых выявляется также при вибрационной болезни.

Воздействующая на организм вибрация уменьшает модулирующее влияние симпатической нервной системы, вызывает структурные нарушения сосудов и ишемию тканей, что сопровождается освобождением хемотаксических веществ, способствующих миграции гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Вследствие этого, эндотелий начинает секретировать вазоактивные медиаторы, в том числе – эндотелин-1 и тромбоксан А₂, вызывающие выраженную вазоконстрикцию и оказывающие прокоагулянтное действие.

Реакция на вибрационный раздражитель проявляется изменением емкостной и обменной функции капиллярно-венозного отдела, возрастанием венозного сопротивления, шунтированием крови через артерио-венозные анастомозы, увеличением транскапиллярной фильтрации. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются прекапиллярные, резистивные сосуды с нарушением системного кровотока и развитием тканевой гипоксии.

Эндотелиальная дисфункция представляет собой один из ведущих патогенетических факторов в развитии и стабилизации артериальной гипертензии, при этом понижение устойчивости эндотелия на фоне повышенной активности тромбоцитов ведет к стимуляции размножения и гладкомышечных клеток, подавлению продукции окиси азота, простациклина и других вазоактивных веществ, к усилению спастических реакций артерий,

интенсификации синтеза волоконных структур и межучасточного вещества стенок сосудов, с ремоделированием последних. Однонаправленные изменения происходят и при вибрационном воздействии: неблагоприятное влияние локальной вибрации на состояние интимы сосудов может сопровождаться нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, направленным на выработку вазоконстрикторов, в том числе тромбосана.

Повреждение эндотелия, индуцированное гипергомоцистеинемией, выявляемой при ВБ и АГ, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда.

Многофакторный генез ЭД отражается наличием значительного числа биохимических маркеров, используемых для подтверждения данного состояния, — снижение продукции NO и активности его eNOS, повышение концентрации в плазме крови растворимого тромбомодулина, ангиотензина II, фактора Виллебранда и др.

Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, атеросклерозе и других патологических процессах и может быть обусловлено повышением уровня молекул межклеточной адгезии, белков острой фазы (фибриногена, неоптерина), а также увеличение общего количества лейкоцитов и ряда субстанций (гомоцистеина, липопротеина А, аполипопротеина В, окисленных липидов, оксида азота и др.), что свидетельствует о более высоком сердечно-сосудистом риске.

Как реологические свойства крови, так и агрегация тромбоцитов, при АГ зависят от гемодинамических сдвигов, по мере прогрессирования АГ нарастает гиперкоагуляция крови, связанная со снижением ее антикоагулянтной активности и депрессией фибринолиза.

Важную роль в агрегации тромбоцитов играют: тромбоспондин, который, образуя комплексы с коллагеном, гепарином, опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию, а также фибронектин, под действием которого клетки гладких

мышц, эпителиоцитов, фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста, что может вызвать ремоделирование стенки сосудов.

Антикоагулянтную регуляцию осуществляет тромбомодулин, концентрация которого в плазме возрастает с увеличением соотношения поверхности сосудов к объему крови, а повышенный его уровень является маркером повреждения сосудистого эндотелия.

Активация тромбоцитов на ранних этапах АГ приводит к выделению тромбоцитарного фактора роста, вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол. Повышение содержания β -тромбоглобулина на ранних стадиях АГ и его закономерный рост по мере прогрессирования заболевания позволяют говорить о важной роли тромбоцитарной гиперреактивности в генезе АГ.

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств.

При длительном повышении АД наблюдается снижение способности эндотелия к выработке, связыванию и высвобождению естественных антиагрегантов, антикоагулянтов и активаторов фибринолиза.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика больных

Всего обследовано 253 человека в условиях областного центра профессиональной патологии на базе специализированного отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска.

Дизайн исследования и специальные методы представлены на рисунке 1.

С целью верификации диагноза вибрационной болезни и сочетанных заболеваний комплекс обследования включал общий анализ крови, мочи, биохимические исследования, оценку углеводного, липидного обмена, функции почек, офтальмоскопию, электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование АД.

Применялись методы оценки функционального состояния основных анализаторов (определение порогов вибрационной чувствительности, альгезиометрия, термометрия, динамометрия, аудиометрия, электронейромиография) и рентгенография костей, суставов, позвоночника. Учитывались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез, курение, ожирение, липидные нарушения).

Диагноз вибрационной болезни верифицирован с учетом санитарно-гигиенической характеристики условий труда, стажа работы, результатов полного клинико-функционального обследования больных [42; 43].

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался в соответствии с последними клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010) и Европейского общества кардиологов (2013).

Критериями включения в исследуемые группы являлись: наличие артериальной гипертензии I–II степени и II–III степени риска по критериям ЕОК (2013). Измерение АД осуществлялось по методу Н. С. Короткова, при двух или более последовательных визитах к врачу с интервалом не менее одной недели без

приема антигипертензивных препаратов. Из параметров центральной гемодинамики измерялись систолическое, диастолическое АД, подсчитывалось среднее артериальное давление, число сердечных сокращений за 1 минуту.

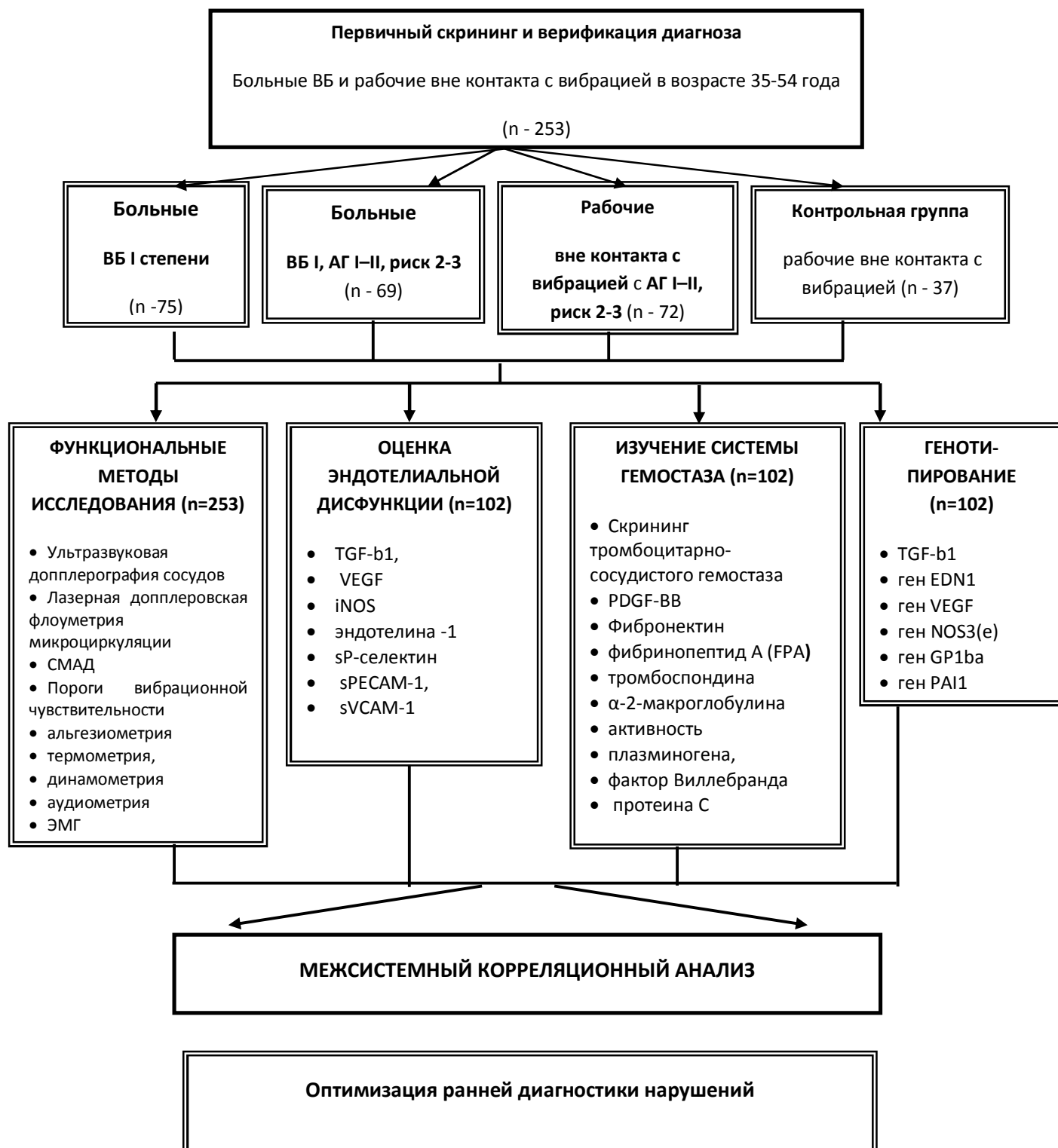


Рисунок 1 – Дизайн проведенного исследования

Из исследования исключались больные сахарным диабетом 1 и 2 типа, нарушениями мозгового кровообращения и их последствиями, нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью ФК II стадии и выше по NYHA (1964), дыхательной недостаточностью II–III ст., нарушениями ритма сердца по типу фибрилляции.

Все пациенты были разделены на следующие группы:

- группа ВБ (1-я) – 75 больных вибрационной болезнью I степени от воздействия локальной вибрации, средний возраст $47,0 \pm 2,4$ года, стаж работы с вибрацией составил $15,3 \pm 1,4$ года;

группа ВБ + АГ (2-я) – 69 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации, в сочетании с АГ I–II, риск 2–3, средний возраст $47,6 \pm 2,1$ года, стаж работы с вибрацией составил $15,7 \pm 1,2$ года;

группа АГ (3-я) – 72 рабочих, не контактирующих с вибрационно-шумовым фактором, с диагнозом АГ I–II, риск 2–3, средний возраст $46,4 \pm 2,8$ года;

контроль – 37 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, средний возраст $47,5 \pm 2,2$ года.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании локального этического комитета.

Из общего числа осмотренных с ВБ, полностью прекратили контакт с вибрацией и были трудоустроены на том же предприятии – 126 человек (87,5 %); продолжали по-прежнему частично контактировать с локальной вибрацией – 18 человек (12,5 %). При изучении профессионально-стажевого состава различий между пациентами с ВБ и в сочетании с АГ) установлено не было (таблица 1).

Все больные ВБ были обследованы на момент первичной диагностики профессионального заболевания или в послеконтактном периоде, который варьировал от 1 до 3 лет, и составлял в среднем $2,42 \pm 0,12$ года, без достоверных различий по группам.

Таблица 1 – Профессионально-стажевая характеристика больных вибрационной болезнью

	Группы больных ВБ			
	ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)	
	Абс.	%	Абс.	%
Сборщики-клепальщики	60	87,0	56	81,2
Слесари-сборщики авиационных приборов	15	20,0	13	18,8
Стаж работы от 10 лет до 15 лет	16	21,3	14	19,0
Стаж работы от 15 лет до 20 лет	59	78,7	55	79,7
Прекратили контакт с вибрацией, рационально трудоустроены	64	85,3	62	89,9
Продолжают частично контактировать	10	13,3	8	11,6

Как у больных ВБ, так и в сочетании ВБ с АГ, основным клиническим проявлением на момент осмотра был периферический ангиодистонический синдром – в 100 % случаев, преимущественно верхних конечностей, в сочетании с вегетативно-сенсорной полинейропатией – в 32,4 % случаев.

2.2 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда

Рабочие виброугрожаемых профессий предприятий машиностроения, в частности самолетостроения, являются одним из основных контингентов, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов производственной среды.

Наиболее многочисленными представителями лиц, работающих в условиях воздействия вредных факторов, являются работники агрегатно-сборочного производства: сборщики-клепальщики, слесари-сборщики авиационных приборов, слесари-сборщики двигателей и агрегатов, слесари по ремонту летательных аппаратов.

Гигиенический анализ условий труда основных профессиональных групп проведен согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке

факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», по санитарно-гигиеническим характеристикам условий труда работника, составленным специалистами-экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания и материалам аттестации рабочих мест, предоставленных работодателем (аттестующие организации: ООО «Научно-практический центр охраны труда и сертификации № РОСС RU.0001.21ЭЛ02, № Госреестра 002309 и Испытательная лаборатория экологии и промышленной санитарии ОАО «НАПО им. В. П. Чкалова», аттестат аккредитации № 0699, № Госреестра РОСС RU.0013.21).

Оценка характеристики выполняемых работ проводилась с использованием Единого тарифно-квалификационного справочника работ и профессий рабочих (ЕТКС), выпуск 22, раздел «Производство и ремонт летательных аппаратов, двигателей и их оборудования», утвержденного Постановлением Минтруда РФ от 26 марта 2002 г. № 24.

Контрольные измерения и оценка параметров вредных производственных факторов проводились на рабочих местах, характеризующихся максимальным набором измеряемых и оцениваемых производственных факторов, всеми классами условий труда и степенями вредности.

Для уточнения параметров тяжести и напряженности труда проанализированы карты технологического процесса, проведены хронометражные исследования.

Гигиеническая оценка условий труда выполнена в соответствии с нормативными документами, устанавливающими метод проведения измерений и оценок и регламентирующими предельно допустимые концентрации, предельно допустимые уровни, нормативные значения измеряемого и оцениваемого фактора (таблица 2).

Таблица 2 – Сведения о методах и средствах оценки условий труда

Измерение и оценка условий труда	Нормативный документ	Сведения о средствах измерения
При воздействии шума	ГОСТ 12.1.050-86 ССБТ Методы измерения шума на рабочих местах. СН 2.2. 4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки». Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».	Измеритель шума и вибрации ВШВ-003-М2 № 1106, свидетельство № 004528 «Ассистент», заводской № 045410, свидетельство о поверке № 029093
При воздействии вибрации	ГОСТ 12.1.012-2004 Вибрационная безопасность. Общие требования Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». СН 2.2.4/2.1.8.566-96 «Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий».	Виброметр Октава 101В, свидетельство № 001397 «Ассистент», заводской № 045410, свидетельство о поверке № 029093
По показателям микроклимата	Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений».	Актинометр № 3 5, свидетельство № 001149; Метеометр МЭС 202А № 041103 Метеоскоп № 86210, свидетельство № 019587

Продолжение таблицы 2

Измерение и оценка условий труда	Нормативный документ	Сведения о средствах измерения
По показателям тяжести трудового процесса По показателям напряженности трудового процесса	Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».	Секундомер СМ-60, свидетельство № 005283 Динамометр ДПУ № 474

Рабочие места сборщиков-клепальщиков, слесарей-сборщиков авиационных приборов, слесарей-сборщиков двигателей и агрегатов, слесарей по ремонту летательных аппаратов расположены на площадях цехов, трудовые операции при этом, выполняются как на слесарных участках, так и внутри агрегатов. Вентиляция естественная, освещение естественное и искусственное, представленная лампами накаливания.

Работа сборщика-клепальщика характеризуется следующими технологическими операциями: сборка и клепка силовых сложных конструкций серийных летательных аппаратов; клепка в труднодоступных местах взрывными заклепками и заклепками с сердечниками; нивелировка авиационных агрегатов по реперным точкам; выявление и устранение дефектов сборки; подготовка и замена стыковых узлов, влияющих на нивелировочные данные летательного аппарата; наладка позиционеров, приспособлений и механических систем клепальных автоматов.

Характеристика работы слесаря-сборщика авиационных приборов включает в себя следующие виды технологических операций: выполнение механических и слесарно-сборочных операций при доводке и подгонке деталей, входящих в сборку (запрессовка штифтов, крепление винтами); сборку узлов и агрегатов авиационных приборов средней сложности с необходимым регулированием и балансировкой; сборку контактных групп (выставка зазора, подгибок упоров прокладками, правка сборки с помощью шаблона); проверку выполненных

слесарно-сборочных работ; отработку функциональных связей и зависимостей в авиационных приборах; контроль выполняемых работ с помощью контрольно-измерительных приборов и стендов; устранение неисправностей и дефектов в работе обслуживаемого оборудования; поиск и устранение дефектов в сборочных единицах в процессе их работы.

Вредные факторы, приводящие к развитию костно-мышечной патологии у рабочих обследуемых профессиональных групп агрегатно-сборочного производства, в большинстве случаев встречаются в сочетании.

Комплекс основных неблагоприятных факторов, действующих на рабочих, включает в себя воздействие вибрации, статическое мышечное напряжение, неудобное и вынужденное положение тела, производственный шум, неблагоприятный микроклимат.

Преобладание тех или иных технологических операций в процессе трудовой деятельности обследуемых рабочих определяет различные уровни экспозиции вредных производственных факторов.

В процессе клепально-сборочных работ используются различные виброинструменты: клепальные молотки КМП 31, 57 КМП-5, КМП-21, шлифмашинки ИП-2009, бормашина с цангой 105-714.

Время экспозиции локальной вибрации в течение рабочей смены у сборщиков-клепальщиков и слесарей-сборщиков авиационных приборов составляет от 54,2 до 60 % рабочего времени (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка условий труда обследованных рабочих при воздействии вибрации

Вибрация локальная, эквивалентный корректированный уровень виброскорости, дБ	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Корректированный уровень (ось X)	125	125
Корректированный уровень (ось Y)	120	120
Корректированный уровень (ось Z)	128	128
Время экспозиции	60 %	54,2 %
Превышение ПДУ	8–16 дБ	8–16 дБ

Резонансной частотой при работе с клепальным молотком являются частоты 16, 63, 125 и 250 Гц, в качестве базисной зарегистрирована частота октавной полосы 31,5 Гц.

Уровни локальной вибрации на рабочих местах в 1 профессиональной группе составили: шлифмашинка ИП 2009 по осям: x-125 дБ; y-120 дБ; z-128 дБ (ПДУ 112 дБ), превышение на 13 дБ по оси x, превышение на 8 дБ по оси y, превышение на 16 дБ по оси z. Клепальные молотки 57 КМП-5: по осям: x-120 дБ; y-118 дБ; z -122 дБ (ПДУ 112 дБ), превышение на 8 дБ по оси x, превышение на 6 дБ по оси y, превышение на 10 дБ по оси z.

При работе внутри отсеков и агрегатов сборщики-клепальщики и слесари-сборщики летательных аппаратов (рабочие 3 группы) подвергаются воздействию локальной вибрации, превышающей предельно допустимые уровни. Вибрационные параметры ручных виброинструментов, используемых сборщиками-клепальщиками и слесарями-сборщиками летательных аппаратов, характеризуются превышением предельно допустимых скорректированных уровней виброскорости на 8–16 дБ в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 16, 63, и 125 Гц, особенно при выполнении работ в вынужденной позе. Время экспозиции локальной вибрации в течение рабочей смены в 3 группе составило 54,2 %.

Таким образом, по результатам гигиенической оценки условий труда, по фактору локальная вибрация, условия труда обследованных больных с ВБ и ВБ в сочетании с АГ отнесены к 3 классу 2 степени.

Тяжесть труда у представителей обследуемых профессий формируется, преимущественно, за счет статического напряжения при удержании груза одной рукой, работы в вынужденных, неудобных позах, наклонов корпуса.

Результаты общей оценки по показателям тяжести трудового процесса представителей обследованных рабочих отражены в таблице 4.

Анализ изучаемых факторов показал, что у рабочих с ВБ уровни факторов среды и трудового процесса не превышали установленных гигиенических нормативов для рабочих мест и соответствовали

допустимым условия труда (2 класс).

Так, выполнение технологических операций сборщиками-клепальщиками и слесарями-сборщиками авиационных приборов в течение смены обеспечивается при различных положениях тела, в том числе, в позе «стоя» они находятся до 50 % рабочего времени, периодически в неудобной рабочей позе – до 25 % времени смены.

Таблица 4 – Оценка условий труда обследованных рабочих по показателям тяжести трудового процесса

	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 56)
1. Физическая динамическая нагрузка, кг м:		
1.1. Региональная – перемещение груза до 1 м	260	260
1.2. Общая нагрузка – перемещение груза:		
от 1 до 5 м	300	240
более 5 м	50	55
2. Масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, кг:		
2.1. При чередовании с другой работой	8	10
2.2. Постоянно в течение смены	10	10
2.3. Суммарная масса за каждый час смены:		
с рабочей поверхности	120	125
с пола	45	50
3. Стереотипные рабочие движения (количество за смену): —		
4. Статическая нагрузка (кгс-сек)		
4.1. Одной рукой	34 000	35 000
4.2. Двумя руками	200	230
4.3. С участием корпуса и ног	1 150	1 150
5. Рабочая поза	Неудобная/ фиксированная поза < 25 % Поза стоя 50 %	Неудобная/ фиксированная поза 51 % вынужденная поза 25 %

Продолжение таблицы 4

	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 56)
6. Наклоны корпуса	70–90	110–130
7. Перемещения в пространстве, обусловленные технологическим процессом, км		
По горизонтали	1	1
По вертикали	0,1	0,1
Итоговая оценка тяжести труда	2	3,2

В вынужденной позе «сидя на корточках» работники находились при выполнении технологических операций внутри агрегатов в течение 120–140 минут в смену. В условиях ограниченного рабочего пространства, данная рабочая поза оказывается неестественной и быстро вызывает утомление мышц.

При работе в вынужденной позе «сидя на корточках», «на коленях» – основному неблагоприятному воздействию подвергаются нижние конечности, в том числе, коленные суставы. Осуществление трудовых операций при этом сопровождается статическим напряжением мышц-разгибателей нижних конечностей, мышц спины. Сгибание в тазобедренных и голеностопных суставах способствует нарушению гемодинамики нижних конечностей.

К факторам, усиливающим действие вибрации, относится шум, который при работе виброинструментов превышает предельно допустимые уровни на 5–7 дБ в зависимости от места выполнения и характера технологических операций. Слесарно-сборочные работы внутри агрегатов характеризуются превышением ПДУ эквивалентных уровней звука на 10–12 дБ.

При анализе микроклимата производственных помещений агрегатно-сборочных цехов, максимальные и минимальные величины температуры воздуха соответствовали допустимым нормам СанПиН 2.2.4.548-96. Относительная влажность в агрегатно-сборочных цехах составляла в среднем $29,0 \pm 0,75$ %, что соответствует допустимым значениям.

Напряженность труда у обследуемых больных определяется характером и содержанием выполняемой работы, нагрузкой на слуховой анализатор, степенью

ответственности за результат собственной деятельности, по показателям напряженности трудового процесса класс условий труда – допустимый и соответствует напряженности труда средней степени.

Таким образом, проведенные гигиенические исследования свидетельствуют о воздействии на рабочих агрегатно-сборочного производства комплекса вредных факторов рабочей среды, включающего воздействие локальной вибрации, тяжести трудового процесса, производственного шума.

По общей оценке, условия труда сборщиков-клепальщиков, слесарей-сборщиков авиационных приборов, по совокупности всех факторов рабочей среды относятся к 3 классу 2 степени, в том числе (таблица 5).

Таблица 5 – Общая оценка условий труда обследованных рабочих по степени вредности и опасности

Фактор рабочей среды и трудового процесса	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
	Класс условий труда по Р 2.2.2006-05	
Локальная вибрация	3,1	3,1
Производственный шум	3,1	3,1
Микроклимат	2	2
Тяжесть труда	2	3,2
Напряженность труда	2	2
Общая оценка условий труда	3,2*	3,2
Примечание: * – Учитывая пояснения раздела 8 Р 2.2.2006-05, при наличии 2-х и более показателей класса 3.1, общая оценка повышается на одну степень.		

Согласно Критериям и классификации условий труда (Руководство Р 2.2.2006–05), соответствующий уровень воздействия вредных факторов может вызывать «стойкие функциональные изменения, приводящие в большинстве случаев к увеличению профессионально обусловленной заболеваемости, появлению начальных признаков или легких форм профессиональных заболеваний, возникающих после продолжительной экспозиции».

Таким образом, несмотря на идентичность профессий в исследуемых группах, выявлены существенные различия в интенсивности воздействия ведущих вредных факторов по скорректированным уровням локальной вибрации на рабочих местах, длительности внутрисменного контакта с вибрацией и показателям тяжести трудового процесса.

Показано, что у обследованных больных основным вредным производственным фактором является воздействие локальной вибрации, превышающее предельно допустимые уровни виброскорости на 8–16 дБ при времени экспозиции до 60 %.

2.3 Клинико-функциональные методы исследования

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Оценивались следующие показатели:

- суточные индексы времени артериального давления (АД);
- среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД);
- вариабельность САД;
- вариабельность ДАД;
- индекс времени САД и индекс времени ДАД;
- суточный индекс САД и ДАД;
- величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Ультразвуковая доплерография периферических сосудов (внутренних сонных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, задних большеберцовых артерий) проведена на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Методика выполнялась при горизонтальном положении больного, лежа на спине, а для локализации подколенной артерии – на животе. Изучалось структурно-функциональное состояние следующих периферических артерий: внутренних сонных (ВСА), плечевых (ПА), лучевых (ЛА), бедренных (БА),

подколенных (ПкА), задних берцовых (ЗБА).

Контрольный объем располагался на равном удалении от стенок сосуда, а его величина соответствовала 2/3 просвета сосуда. Для корректного определения линейной скорости кровотока в сосуде было соблюдено следующее условие – угол между направлением ультразвукового луча и плоскостью хода сосуда не превышал 60°.

Использовался качественный и количественный анализ доплерографических кривых. При качественном анализе наиболее значительными критериями являлись: отсутствие отрицательной волны, снижение амплитуды, сглаживание систолического пика. При исследовании артерий применялись разработанные критерии и нормативы.

С целью детального анализа доплерографической кривой наряду с качественным анализом применялась количественная оценка доплерограмм.

Количественная характеристика артериального кровотока включала изучение следующих параметров:

- а) максимальная систолическая скорость кровотока – $V_{\max}$ (см/с);
- б) конечная диастолическая скорость кровотока – $V_{\min}$ (см/с);
- в) средняя скорость кровотока за один кардиоцикл – V_{mean} (см/с);
- г) систолодиастолическое отношение, представляющее собой соотношение максимальной и минимальной скоростей кровотока – $V_{\max}/V_{\min}$;
- д) ТАМХ (усредненная по времени максимальная систолическая скорость кровотока (см/с);
- е) резистентный индекс – RI (Pourcelot), определяющий информацию о состоянии периферического сопротивления ($RI = (V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$);
- ж) пульсаторный индекс PI (Gosling), наиболее точно в сравнении с RI отражает состояние периферического сопротивления за счет введения в формулу ($PI = (V_{\max} - V_{\min})/ТАМХ$) величины ТАМХ (усредненной по времени максимальной систолической скорости кровотока). PI характеризует эластические свойства сосудов;
- з) систоло-диастолический индекс (Stewart) $ISD = V_{\max}/V_{\min}$.

Состояние комплекса «интима-медиа» оценивалось по следующим параметрам:

- эхогенность;
- толщина (ТИМ);
- форма поверхности;
- однородность.

При анализе доплерографических кривых и состояния комплекса «интима-медиа» периферических артерий были использованы следующие критерии: ТИМ $< 0,9$ мм – нормальная величина, ТИМ $\geq 1,0$, но $< 1,3$ мм – утолщение, ТИМ $\geq 1,3$ мм ремоделирование сосудов.

Лазерная доплеровская флоуметрия выполнялась на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01) для неинвазивного измерения скорости движения крови в капиллярах и диагностики состояния микроциркуляции в тканях и органах при различных патологических процессах.

Измерения проводились на ладонной поверхности дистальных участков 3–4 пальцев кисти – в области контакта с вибрацией, в состоянии полного физического покоя после предварительной адаптации к температуре в помещении (20–22 °С) при положении лежа на спине. В течение 3 мин проводилась запись кровотока пациента в состоянии покоя. Далее доплерограмма подвергалась компьютерной обработке с вычислением среднего значения показателя микроциркуляции (ПМ), среднеквадратического отклонения и коэффициента вариации (Kv).

Медленные (LF) (вазомоторные) колебания представляют собой аperiодический процесс с частотами 1–10 в мин и связаны с ритмической активностью собственных компонентов микроциркуляторного русла. В норме достигают по амплитуде 0,6–1,4 перф. ед. и являются преобладающими среди других колебаний. Пульсовые колебания (CF) – проведенные к микроциркуляторному руслу пульсовые волны.

После записи исходного кровотока проводились функциональные пробы.

2.4 Лабораторные методы исследования

Радиоиммунный метод определения эндотелина-1 в сыворотке крови проводился с помощью стандартных наборов компании «Phoenix Pharmaceuticals Inc.», RIA 1217 (ЛКБ, Швеция). Взятие крови осуществлялось у больного утром натощак, в положении лежа на спине, причем в этом положении больной должен был пребывать не менее 15 минут до момента взятия крови.

Исследование системного гемостаза. Для исследования системы гемостаза венозную кровь получали из локтевой вены широкой иглой в пластиковые пробирки в соответствии с рекомендациями руководства А. П. Момота (2006). Кровь немедленно смешивали с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1 и центрифугировали при 3 000–4 000 об./мин (1200–1400 g) в течение 15 минут при комнатной температуре (+18...+25 °C). Полученную бедную тромбоцитами плазму (БТП) использовали при проведении исследований в течение первых двух часов. При оценке системы гемостаза с использованием наборов и реагентов фирмы «Технология-стандарт», Барнаул и НПФ «Ренам», Москва определяли следующие общие параметры:

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время (ПВ) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1); эхитоксовый тест; тромбиновое время (ТВ); анцистродоновый тест (с ядом щитомордника обыкновенного *Agriostodon halus halus*); определение аутополимеризации фибрин-мономеров; XIIa-зависимый лизис эуглобулинов; концентрация фибриногена определялась кинетическим методом в плазме; активность антитромбина III; скрининг нарушений в системе протеина С – по оценке нормализованного отношения (НО), которое определяли в БТП до и после внесения активатора протеина С; уровень плазминогена в плазме определялся методом, основанным на оценке скорости лизиса сгустка из растворимого фибрина.

Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Спонтанная агрегация тромбоцитов в крови; определение агрегационной

активности тромбоцитов на агрегометрах (лазерный анализатор микрочастиц «ЛАСКА-Био», НПФ «Люмекс», Санкт-Петербург (Россия), Chrono Log (USA) под действием индукторов агрегации – АДФ (конечная концентрация 1×10^{-5} М), адреналина (конечная концентрация 10 мкг/мл), тромбина (активностью 1,0–1,5 НИН Ед/мл), растворимого фибрина – фибрин-мономеров (конечная концентрация – 2,4 мкг/мл), коллагена (конечная концентрация 20 мг/мл), ристомидина (конечная концентрация – 0,17 мкг/мл); исследование агрегации кровяных пластинок в настоящее время проводится в основном двумя способами: 1) методом Борна при помощи лазерного агрегометра с графической или цифровой регистрацией развития процесса агрегации во времени; 2) визуальным или микроскопическим методом без помощи характеристики его в динамике; оценка агрегационной функции тромбоцитов проводилась на лазерном анализаторе микрочастиц LASKA-BIO (фирмы «Люмекс», Санкт-Петербург).

Получение и стабилизация венозной крови осуществлялось путем пункции локтевой вены (без наложения давящего жгута) кровь прямо из иглы набирают в мерную центрифужную пластиковую пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 10 : 1. Стабилизированную кровь центрифугируют при 150 g и комнатной температуре в течение 5 мин. Получают обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП). Силиконированной или пластиковой пипеткой ОТП переносят в другую пластиковую пробирку, подсчитывают в ней число тромбоцитов и хранят до исследования при комнатной температуре не более одного часа.

Ход исследования. Запускали программу «Lasca-2K» и проводили калибровку прибора согласно прилагаемой инструкции. В начале каждого измерения в обе кюветы агрегометра вносили по 5,0 мл трис-буфера (pH-7,37) и добавляли 100 мкл рабочего раствора хлорида кальция (0,5М, 0,277 %). После чего вносили в обе кюветы по 100 мкл клеток (богатой тромбоцитами плазмы), при этом происходило возрастание фона клеток с уровня 5 ед. до 25–30 ед. за 7–10 секунд. Затем поочередно добавляли используемые индукторы АДФ (маточный раствор, 200 nM), адреналин (маточный раствор, 10 мкг/мл), тромбин (маточный раствор, 1,5NIH/ml), фибриноген (маточный раствор, 6,25 мкг/мл),

коллаген (маточный раствор, 6,25 мг/мл) и ристомицин (маточный раствор, 1,5 мкг/мл).

Отмечали наличие реакции высвобождения – I волна и реакцию клеточной агрегации – II волна, далее резкое снижение амплитуды реакции – происходило свертывание растворенных в плазме коагулирующих белков.

Регистрировали возрастание амплитуды сигнала с наличием индикатрисы агрегационной реакции, по средним детекционным каналам, оценивающим процессы контактной и мембранной активации в толще суспензионного раствора (2, 6, 8, 10, 14), коррелировавшее с интенсивностью образования тромбоцитарных агрегатов. Фиксировались следующие параметры агрегатометрии: A_2 – амплитуда на 2 мин; $T_{\max}$ – время достижения максимальной агрегации; V – скорость нарастания агрегационной реакции, $A_{\max}$ – амплитуда достижения максимальной агрегационной активности = степень агрегации. Расчет производился с помощью прилагаемой программы качественной оценки процесса агрегации «Laska-2» в среде MS Excell 2000.

Если не наблюдалось ответа при добавлении индуктора в течение 3 мин, добавляли ту же дозу индуктора, которая была добавлена исходно.

В данном методе использовались индукторы агрегации, изготовленные фирмой «Технология-Стандарт» (Барнаул) в следующих концентрациях:

- аденозиндифосфат (АДФ) – 2,5 мкг/л (2–10 μ M);
- адреналин – 0,5 мкг/л;
- тромбин – активностью 1NIH (1,0ЕД/мл) или 2,5 мг/мл;
- нативные фибрин-мономеры (концентрация в растворе 2,4 %), входящие в состав набора «Экспресс-Антитромбин-III»;
- коллаген – 4 мкг/мл (приготовленный по методике Щитиковой А. С.);
- ристомицин/ристоцитин – 1 мг/мл.

Агрегация регистрировалась в течение 15 минут с фиксацией временных значений, затем при необходимости производились оценка степени высвобождения АДФ и определение активности 3 ПФ.

Исследования осуществлялись при стандартных условиях, в дневное время

под естественным освещением, при температуре в помещении не менее $18 \pm 2,5$ °С, относительной влажностью 45 ± 5 %.

Оценка результатов исследования. Время агрегации нормальных тромбоцитов зависит от их числа: чем больше тромбоцитов в ОТП, тем быстрее развивается реакция. Поэтому для подобного анализа использовалась плазма пациентов, в которой содержание тромбоцитов варьировало от $100 \times 10^9/\text{л}$ до $400 \times 10^9/\text{л}$. Удлинение времени агрегации более чем на 3 С в сравнении с контрольными параметрами указывало на гипоагрегацию тромбоцитов с соответствующим индуктором.

С целью исключения ошибок, связанных с неточностью определения времени агрегации тромбоцитов, каждое опытное исследование дополнялось исследованием 5–10 образцов ОТП здоровых лиц. Для проверки точности приготовления и сохранности реактивов контроль проводился систематически на плазме 3-х здоровых лиц.

Контроль качества проводимых коагуляционных тестов осуществлялся с применением РНП-плазмы (референтная пулированная плазма доноров) или стандарт-плазмы (стандартизированная по активности определяемого компонента) для методик количественного определения активности плазменных прокоагулянтов.

Определения фактора Виллебранда в плазме крови

Метод основан на определении влияния фактора Виллебранда (ФВ), содержащегося в исследуемой плазме, на ристоцетин-индуцированную агрегацию фиксированных формалином донорских тромбоцитов [90]. Обработанные формалином тромбоциты сохраняют способность к ристоцетин-агрегации, но не могут агрегировать спонтанно и под воздействием других индукторов агрегации.

Ход определения. Фиксированные тромбоциты размораживают, центрифугируют при 1 000 об./мин в течение 20 мин, надосадочную жидкость сливают, тромбоциты ресуспендируют в 1 мл суспендирующего раствора (до оптической плотности 1,0). Оптическую плотность измеряют на ФЭК при зеленом светофильтре (640 нм) в кювете на 2 мл. К 1 мл приготовленной взвеси

тромбоцитов добавляют 0,6 мл физиологического раствора, 0,2 мл разведенной физиологическим раствором 1 : 1 исследуемой бедной тромбоцитами плазмы и 0,2 мл раствора ристомидина. Регистрируют оптическую плотность (ОП1), затем смесь переливают в кювету на 5 мл и перемешивают в течение 2 мин с помощью магнитной мешалки. Вновь переносят в кювету на 2 мл и повторно измеряют оптическую плотность (ОП2).

Вычисляют индекс агглютинации (ИА): $ИА = (ОП1 - ОП2) / ОП1$.

Интенсивность перемешивания эмпирически подбирают таким образом, чтобы концентрация тромбоцитов и ОП1 были в пределах 0,7–0,8, а ОП2 – 0,3–0,4.

Процентное содержание ФВ определяют по калибровочной кривой. Если полученные результаты выходят за пределы калибровочного графика, то исследование повторяют с разведенной в два раза физиологическим раствором исследуемой плазмой, а результат умножают на 2.

Построение калибровочной кривой. Готовят смесь из 10 образцов нормальной бедной тромбоцитами плазмы из крови здоровых доноров. Из этой смеси готовят разведения в 2, 4 и 8 раз. Первое разведение принимается за 100 %, второе – за 50, а третье – за 25 % активности ФВ. Исследуют ФВ по описанной выше методике. Кривая строится в билогарифмических координатах. Для каждой вновь приготовленной взвеси фиксированных тромбоцитов и серии ристомидина строится отдельная калибровочная кривая.

Специальные методы исследования ранних маркеров гемостаза

Для исследования содержания в сыворотке крови α -2-макроглобулина, использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе «Expert Plus» фирмы «ASYSHITECH» (Австрия), длине волны измерения 450 нм. Работали с помощью ИФА-наборов: α 2-МГ номер по каталогу: K6610, производитель Immundiagnostik, Диапазон измерения: 0,058–5 г/л. Чувствительность 0,058 г/л.

Для исследования содержания в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста β 1, фибронектина, тромбоспондина 1, тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста ВВ,

использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе «Expert Plus» фирмы «ASYSHITECH» (Австрия), длине волны измерения 450 нм. Работали с помощью ИФА-наборов: Фактор роста эндотелия сосудов VEGF – ИФА – БЕСТ (Новосибирск, Россия) номер по каталогу А-8784, диапазон измерения 0–2 000 пг/мл, аналитическая чувствительность 10 пг/мл. Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), номер по каталогу DBB00, диапазон измерения: 15–2 000 пг/мл, аналитическая чувствительность: 15 пг/мл, производитель RnD Systems (США). Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), номер по каталогу BMS249, диапазон измерения: 9–2 000 нг/мл, чувствительность 9 нг/мл, производитель Bender MedSystems (Австрия). Тромбомодулин (растворимый рецептор CD141), номер по каталогу E90529Hu, диапазон измерения 0,041–6,0 нг/мл, аналитическая чувствительность 0,041 нг/мл, производитель USCN Life Science (США). Тромбоспондин-1, номер по каталогу DTSP10, диапазон измерения 0,944–500 нг/мл, аналитическая чувствительность 0,944 нг/мл, производитель RnD Systems (Германия). Фибронектин, номер по каталогу TC12030, производитель Cusabio BIOTECH, диапазон измерения 10–2 000 мкг/мл, аналитическая чувствительность 10 мкг/мл.

Специальные методы исследования ранних маркеров эндотелиальной дисфункции

Для исследования молекул адгезии использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе «Expert Plus» фирмы «ASYSHITECH» (Австрия), длине волны измерения 450 нм. Использовали следующие ИФА наборы: sP-селектин, номер по каталогу BMS219, производитель BenderMedSystems (Австрия). Диапазон измерения: 0,06–30,0 нг/мл. Чувствительность 0,06 нг/мл. BenderMedSystems sVCAM-1 (Австрия), номер по каталогу BMS232, диапазон измерения: 2,2–100,0 нг/мл, чувствительность 2,2 нг/мл, BenderMedSystems sPECAM-1 (Австрия), номер по каталогу BMS229, чувствительность 0,06 нг/мл, диапазон измерения 0,06–30,0 нг/мл.

Для исследования маркеров использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе «Expert Plus» фирмы «ASYSHITECH» (Австрия), длине волны измерения 450 нм. Уровень iNOS исследовали ИФА наборами NitricOxideSynthase 2, Inducible (NOS2), номер по каталогу E90837Hu, производитель USCN LifeScience. Диапазон измерения 0,064–10 нг/мл. Аналитическая чувствительность: 0,064 нг/мл.

Методы генотипирования

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Пробирки с клиническими образцами (лейкоцитарная масса или букальный эпителий) центрифугировали на 14 тыс. об./мин. 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора № 1 (100 mM Tris HCl pH = 8,0; 10 mM EDTA, 100mM NaCl). Добавляли 50 мкл раствора № 2 (10 % додецил сульфат натрия (SDS) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55 °С. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного TE, и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 тыс. об./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости

(14 тыс. об./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3M AcNa pH5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на –200 °С. Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 тыс. об./мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75 % EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37 °С в течение 15 минут. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 65 °С 10 минут.

Определение полиморфных вариантов генов TGF- β 1 и PAI1 проводили методом выявления однонуклеотидных замен в режиме реального времени с

использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Определение полиморфных вариантов генов eNOS и END1 проводили методом ПДРФ-анализа.

Определение полиморфных вариантов гена VEGF проводили методом аллель-специфичная амплификация в режиме Real-time с использованием красителя SYBR Green I для индукции флюоресценции.

В работе были использованы реактивы: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию не ниже осч. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры (таблица 1) были синтезированы в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

2.5 Статистическая обработка данных

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет Statistica ver.10 (2011), SPSS Statistic версии 19 и JMP версии 8 компании SAS Institute Inc.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Оценка средних значений и доверительных интервалов для средних значений проводилась общепринятыми методами и стандартными алгоритмами биометрии с использованием статистического пакета Statistica ver.10 (2011).

Использовались следующие методы статистического анализа:

- проверка нормальности распределения количественных признаков;
- для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (s);
- сравнение количественных признаков для двух независимых групп проводили

по критерию Манна-Уитни;

- сравнение качественных признаков проводилось по расчету частот с помощью таблиц сопряженности 2x2. Проверка гипотез проводилась по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера.

Для оценки степени взаимосвязанности изучаемых параметров использовался непараметрический метод Спирмена.

Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Если p был в пределах от 0,1 до 0,05, то результат рассматривался как тенденция.

Для разработки математической модели прогнозирования использовался межсистемный регрессионный анализ со случайной матрицей данных. Различия при оценке полиморфизмов генов принимались как статистически значимые при p в интервале 0,001–0,05.

Для трех и более категорий применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), где вероятность случайного различия определялась по критерию Фишера $p(F)$. Анализ средних значений выборок, которые значимо различаются, проводился при помощи post-hoc критерия Ньюмена-Келлса.

Одним из самых распространенных методов статистической обработки баз данных является регрессионный анализ.

С помощью уравнений регрессии, зная величину одного из рассматриваемых признаков, можно с достаточной степенью точности определить величину другого, спаренного с ним признака. В этой связи на базе регрессионного анализа можно построить целую систему прогнозов и использовать полученные уравнения при определении таких параметров, непосредственное измерение которых в обычных условиях затруднительно или невозможно.

Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону. Для анализа взаимосвязи двух и более признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r) и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше табличных при уровне значимости $p < 0,05$. Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при r от 0,3 до 1,0.

ГЛАВА 3 ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Особую роль в нарушении микроциркуляции и состоянии сосудистой стенки играет состояние эндотелия и начальное звено гемокоагуляции с участием тромбоцитов [217]. Тромбоцитарные агрегаты могут повреждать сосудистый эндотелий, проникать в интиму и осуществлять направленную доставку липопротеинов низкой плотности в сосудистую стенку, способствуя липоидозу и прогрессии атерогенеза [189].

3.1 Показатели эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Многофакторный генез эндотелиальной дисфункции отражается в наличии биохимических маркеров, используемых для подтверждения данного состояния: снижение продукции и активности его индуцибельной синтазы (eNOS), повышение концентрации в крови эндотелина-1, фактора Виллебранда и др. [36; 197].

Повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), а также увеличение ряда субстанций (гомоцистеина, окисленных липидов, оксида азота и др.) свидетельствуют о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном прогнозе кардиоваскулярных заболеваний [89].

По результатам проведенных исследований, больные ВБ в сочетании с АГ, имели самые высокие значения молекул адгезии sPECAM-1, превышая в 1,2 раза показатели у пациентов с изолированной формой ВБ, в 1,3 раза – с АГ, в 3,4 раза – группы контроля ($p < 0,05$) (таблица 6).

Статистически значимо максимальные уровни sVCAM-1, также были выявлены в группе больных ВБ в сочетании с АГ: они оказались выше аналогичных значений у больных с изолированной формой ВБ – в 1,4 раза, АГ – в

1,5 раза, контрольных цифр – 1,9 раза ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Содержание молекул адгезии у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
sP-селектин, нг/мл	32,6 ± 4,1	53,8 ± 4,6*	61,7 ± 4,5*	79,5 ± 4,3*
молекула адгезии sPECAM-1, нг/мл	2,3 ± 1,1	5,9 ± 1,3*	6,5 ± 1,6*	7,8 ± 1,4**
молекула адгезии sVCAM-1, нг/мл	9,3 ± 1,5	13,8 ± 1,8*	14,1 ± 2,9*	20,4 ± 2,3**
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ** – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$				

Повышенная экспрессия Р-селектина, адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами, отмечается в атеросклеротических бляшках и это позволяет предполагать роль Р-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца. Согласно полученным данным, наиболее высокий уровень sP-селектина был зафиксирован у больных ВБ в сочетании с АГ: он оказался в 1,3 раза выше, чем у больных ВБ, в 1,5 раза – пациентов с АГ и 2,4 раза – группы контроля ($p < 0,05$).

Развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается экспрессией сигнальных молекул на мембранах эндотелиальных клеток и запуском каскада воспалительных реакций [191]. Нарушение функционального состояния эндотелия у больных вибрационной болезнью является фактором, стимулирующим взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными факторами субэндотелия – тромбоспондином, фибронектином [235].

Кроме того, повреждение эндотелия, индуцированное гемодинамическими сдвигами, характерными для АГ, а также микроангиопатией, свойственной ВБ, сопровождается усиленной выработкой факторов роста: TGF- β 1, VEGF,

активирующих пролиферацию гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда, то есть ремоделированию сосудов [189].

Согласно результатам исследования, показатели маркеров сосудистой пролиферации имели значимые отличия от контрольных цифр (таблица 7).

Таблица 7 – Функциональное состояние эндотелия у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) нг/мл	29,8 $\pm$ 4,7	37,4 $\pm$ 5,2*	46,9 $\pm$ 6,4*	53,7 $\pm$ 6,9**
Фактор роста эндотелия сосудов(VEGF) пг/мл	49,6 $\pm$ 6,9	132,4 $\pm$ 11,3*	175,9 $\pm$ 13,7*	197,6 $\pm$ 12,6**
Индукцибельная синтаза оксида азота (iNOS) нг/мл	0,321 $\pm$ 0,09	0,264 $\pm$ 0,07	0,128 $\pm$ 0,08**	0,082 $\pm$ 0,09**
Эндотелин-1, мкг/мл	5,3 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 0,2	13,2 $\pm$ 0,2
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ** – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$.				

Так, показатель TGF- $\beta 1$ в плазме больных с АГ превышал нормативные цифры в 1,3 раза, в группе ВБ – уже в 1,6 раза, тогда как в группе больных с сочетанной патологией – в 1,8 раза ($p < 0,05$). При этом значения TGF- $\beta 1$ в группе ВБ в сочетании с АГ достоверно (в 1,4 раза) отличались от параметров в группе АГ ($p < 0,05$). При изучении содержания в крови VEGF, который, согласно Н. Brunner et al. (2005), ведет к перестройке сосудистой архитектоники, оказалось, что его контрольные значения также были многократно превышены во всех обследованных группах больных: у больных с АГ – в 2,7 раза, с ВБ – 3,5 раз и у больных ВБ в сочетании с АГ – в 4,0 раза ($p < 0,05$).

Наиболее важной функцией индуцибельной NO-синтазы является отражение процессов воспаления в эндотелии [217; 240]. Согласно проведенных нами исследований, в группе АГ значения iNOS имели лишь тенденцию к

снижению от контрольных цифр ($p > 0,05$), тогда как в группе ВБ отличались в меньшую сторону уже в 2,5 раза ($p < 0,05$), а среди больных ВБ в сочетании с АГ – в 3,9 раза ($p < 0,05$). Таким образом, в условиях воздействия вибрации синтез NO происходит, в основном, за счет индуцибельной NO-синтазы, что отражает асептический воспалительный процесс в эндотелии и создает почву для тромбофилии [269].

Концентрация эндотелина-1 в крови лиц из группы контроля равнялась $5,3 \pm 0,58$ пг/мл, тогда как во всех группах пациентов оказалась выше. Так, в группе больных АГ уровень эндотелина-1 превышал контрольные значения в 1,6 раза, в группе ВБ – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Отмечено нарастание уровня эндотелина-1 при сочетанных формах патологии у больных АГ и ВБ, где показатель был выше контроля в 2,5 раза и в 1,6 раза выше, чем у больных АГ ($p < 0,05$).

3.2 Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств [200; 208]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения основ генетической предрасположенности к заболеваниям, обусловленным развитием нарушений со стороны эндотелия и системного гемостаза [167].

Статистически значимые ассоциации генотипов полиморфных вариантов генов EDN1, VEGF и NOS3 в популяции пациентов с АГ и ВБ представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение частот генотипов EDN1, VEGF и NOS3 в популяции пациентов с артериальной гипертензией и вибрационной болезнью

Ген	Распределение генотипов, n(%)		χ^2	Критерий различий при df=1, χ^2 (p)
EDN1	GG	23 (38,3)	24,5	0,01
	GT	29 (48,3)		
	TT	8 (13,4)		
VEGF	CC	40 (66,7)	25,5	0,01
	CG	18 (30)		
	GG	2 (3,3)		
NOS3	GT	29 (48,3)	24,4	0,01
	TT	4 (6,7)		
Примечание: χ – критерий Хи-квадрат.				

Результаты изучения аллелей полиморфизма гена NOS3(e) эндотелиальной дисфункции у обследованных больных показали следующее (таблица 9): так, аллели G/G полиморфизма G894T гена NOS3(e) rs1799983 встречались в группе больных ВБ с той же частотой, что в контрольной группе ($p > 0,01$) – 52,0 %, тогда как полиморфный вариант T/T – чаще в 1,2 раза ($p > 0,01$), составляя 6,6 %; полиморфный вариант G/T также регистрировался чаще, чем в контрольной группе – 1,2 раза ($p > 0,01$).

У больных в группе АГ отмечалось ухудшение изучаемых параметров: аллели G/G, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 48,6 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,2 раза ($p < 0,01$), тогда как полиморфный вариант T/T – регистрировался чаще в 1,3 раза ($p < 0,01$) и составил 6,9 %.

Таблица 9 – Аллели полиморфизма гена NOS3(e) у обследованных больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)		p**	АГ (n = 72)		p**	ВБ (n = 75)		p**	ВБ + АГ (n = 69)		p**
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
G/G	22	59,4	0,02	35	48,6*	0,01	39	52,0	0,02	33	47,8*	0,02
G/T	13	35,1	0,04	32	44,5*	0,02	31	41,4	0,04	30	43,5*	0,02
T/T	2	5,5	0,01	5	6,9*	0,003	5	6,6	0,01	6	8,7*^	0,001
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,01$; 2. ^ – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,01$; 3. ** – значение достоверности (p).												

Наименее позитивная ситуация была выявлена у больных ВБ в сочетании с АГ: характерные для лиц с нормальным АД аллели G/G, регистрировались менее, чем в половине случаев – 47,8 %, в то время как полиморфный вариант T/T – выявлялся в 8,7 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения в 1,6 раза ($p < 0,01$), но и идентичные показатели в группе АГ – 1,3 раза ($p < 0,01$).

Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Патологическое влияние полиморфного варианта T/T связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [200].

В результате изучения полиморфизма G5665T гена EDN1 эндотелина-1 rs5370 у обследованных больных были получены следующие результаты (таблица 10): аллели G/G встречались в группе больных ВБ примерно с той же частотой, что в контроле ($p > 0,01$) – 66,7 %, полиморфный вариант T/T был зарегистрирован у 4,0 %, что превышало контроль в 1,5 раза ($p < 0,01$); полиморфный вариант G/T выявлялся примерно с той же частотой, что и в контрольной группе – 29,3 %

($p > 0,01$). У больных в группе АГ отмечалась иная картина: аллели G/G, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 59,7 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,2 раза ($p > 0,01$), тогда как полиморфный вариант T/T регистрировался чаще в 1,5 раза ($p < 0,01$) и составил 4,1 %.

Таблица 10 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена EDN1 у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)		АГ (n = 72)		ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)		p**
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
G/G	26	70,3	43	59,7*	50	66,7	38	55,1*	0,01
G/T	10	27,0	26	36,2*	22	29,3	30	43,5*	0,01
T/T	1	2,7	3	4,1*	3	4,0*	4	5,8*^	0,02
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ^ – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$; 3. ** – значение достоверности (p).									

Наихудший вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ: характерные для лиц с нормальным АД аллели G/G регистрировались в половине случаев – 55,1 %, что отличалось от контрольных значений в 1,3 раза ($p < 0,01$), в то время как полиморфный вариант T/T регистрировался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения – в 2,1 раза ($p < 0,01$), но и идентичные показатели в группе АГ – 1,4 раза ($p < 0,01$).

Вариант rs5370 (T) гена EDN1 эндотелина-1 приводит к формированию белка эндотелина 1 повышенной активности, поэтому, наличие хотя бы одного аллеля T является фактором риска более низкого уровня липопротеидов высокой плотности, что может служить дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС, а для носителей двух аллелей T (генотип TT) в три раза повышен риск гипертонической болезни [248].

В результате изучения полиморфизма G-634C гена VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) rs5370 у обследованных больных были получены следующие

результаты (таблица 11): аллели С/С встречались в группе больных ВБ с той же частотой, как и контроле – 60,0 %, тогда как полиморфный вариант G/G в 1,5 раза чаще – 4,0 %; частота выявления полиморфного варианта С/G также не отличалась достоверно от контрольных значений и составляла 36,0 %. У больных в группе АГ отмечалась иная картина: аллели С/С, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 58,3 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,2 раза ($p < 0,01$), тогда как полиморфный вариант G/G регистрировался чаще – в 1,6 раза ($p < 0,01$) и составил 4,2 %. Негативная картина была выявлена у больных ВБ в сочетании с АГ: характерные для лиц с нормальным АД аллели С/С регистрировались в 50,7 %, что отличалось от контрольных значений в 1,2 раза ($p < 0,01$), в то время как полиморфный вариант G/G регистрировался в 7,2 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения – в 2,7 раза ($p < 0,01$), так и идентичные показатели в группе АГ – 1,7 раза ($p < 0,01$).

Таблица 11 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена VEGF у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)		АГ (n = 72)		ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)		p**
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
С/С	23	62,2	42	58,3	45	60,0	35	50,7*	0,01
С/G	13	35,1	26	36,2	27	36,0	29	42,4*	0,04
G/G	1	2,7	3	4,2*	3	4,0	5	7,2*^	0,003
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ^ – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$; 3. ** – значение достоверности (p).									

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ангиогенным фактором, индуцирующимся гипоксией, модулирует сосудистый тонус и поддерживает целостность сосудов, подавляя апоптоз эндотелиальных клеток и ингибируя адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов [252]. Наиболее изучаемые варианты: С-2578А, G-1154А находятся в промоторном районе гена, а G-634С

(или G + 405C) в 5'-UTR, что влияет на экспрессию VEGF как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции. В условиях гипоксии происходит увеличение продукции белка VEGF при наличии аллеля С.

3.3 Ассоциированные взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Проведенный множественный корреляционный анализ позволил установить у больных ВБ в сочетании с АГ прямые и обратные корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции друг с другом (таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Частота встречаемости Т/Т гена NOS3(е) локуса		Частота встречаемости Т/Т гена EDN1		Генотип Т/Т TGF-β1		Генотип G/G VEGF	
	АГ	ВБ + АГ	АГ	ВБ + АГ	АГ	ВБ + АГ	АГ	ВБ + АГ
NOS3(е)	–0,62041*	–0,82041*	—	—	—	—	—	—
Эндотелин 1	—	—	0,57041*	0,72041*	—	—	—	—
Фактор роста эндотелия сосудов(VEGF) пг/мл	—	—	—	—	—	—	0,59041*	0,67041*
Трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1) нг/мл	—	—	—	—	—	0,65041*	—	—
Примечание: * – критерий достоверности различий, p < 0,01.								

Так, у обследованных больных ВБ в сочетании с АГ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,82041 (p < 0,01)$; эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при прямой корреляции $0,72041 (p < 0,01)$. При этом взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию $0,67041 (p < 0,01)$, а трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – с генотипом T/T TGF- $\beta 1$ при достоверной прямой корреляции $0,65041 (p < 0,01)$.

Данные корреляционного анализа связи маркеров эндотелиальной дисфункции у больных АГ показали следующее (таблица 11). Так, у обследованных пациентов обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,62041 (p < 0,01)$; эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при прямой корреляции $0,57041 (p < 0,01)$. Изучение взаимосвязей уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию $0,59041 (p < 0,01)$.

Как известно, эндотелиальная дисфункция способствует прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. Снижение уровня NO в крови пациентов в некоторой степени связано и с полиморфизмом гена NOS3, кодирующего синтазу окиси азота.

Также проводилась оценка взаимосвязей между показателями эндотелиальной дисфункции, полиморфизмами гена-модификатора и вариантом сочетания АГ и ВБ (таблица 13)

Таблица 13 – Оценка совместного влияния на значения показателей эндотелиальной дисфункции сочетания артериальной гипертензии и вибрационной болезни и полиморфизма гена NOS3

Показатели эндотелиальной дисфункции	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
	p (F)*	p (F)*	p (F)*
Эндотелин-1	0,316	0,461	0,557
ТРФ-а	0,239	0,142	0,234
Фактор Виллебранда	0,118	0,511	0,346
Примечание: * – критерий достоверности различий, $p < 0,01$.			

Таким образом, были выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи показателей: эндотелин-1 и полиморфизма гена NOS3 у пациентов в сочетании АГ и ВБ, а также фактора Виллебранда у пациентов с вибрационной болезнью.

В группе больных ВБ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,52041$ ($p < 0,01$), а эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при достоверной слабой прямой корреляции $0,39041$ ($p < 0,01$) (таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных больных вибрационной болезнью

Показатели	Частота встречаемости T/T гена NOS3(e) локуса	Частота встречаемости T/T гена EDN1	Генотип T/T TGF- β 1	Генотип G/G VEGF
NOS3(e)	$-0,52041^*$	—	—	—
Эндотелин 1	—	$0,39041^*$	—	—
Примечание: * – критерий достоверности различий, $p < 0,01$.				

Для остальных маркеров ниже приведены коэффициенты линейной и ранговой (по Спирмену) корреляции и оценка их значимости (таблица 15).

Таблица 15 – Ранговое распределение пациентов с артериальной гипертензией и вибрационной болезнью в зависимости от активности маркеров эндотелиальной дисфункции

Маркер	Линейная корреляция		Ранговая корреляция	
	r	P (r)	R (S)	p (R)
NO	–0,106	0,522	0,055	> 0,10
ТФР-а	–0,094	0,571	–0,073	> 0,10
ИФР-1	–0,072	0,667	–0,063	> 0,10
NTproBNP	0,139	0,399	0,169	> 0,10
ИЛ-10	–0,201	0,220	–0,142	> 0,10
Фактор Виллебранда	0,089	0,590	0,124	> 0,10
Эндотелин-1	–0,042	0,797	–0,261	> 0,05
Примечание: p – достоверность различий определена при помощи линейной и ранговой корреляции по Спирману.				

Таблица 16 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs1804470 гена TGF-β1 в группах пациентов с артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Группы	Генотипы TGF-β1, %			Аллели TGF-β1, %	
	AA	AG	GG	A	G
АГ (n = 72)	23,63	60,0*	16,37	52,73	47,27**
ВБ (n = 75)	45,83*	41,67	12,5	66,7**	33,3
ВБ + АГ (n = 69)	27,28	50,9*	21,82	52,73**	47,27
Контроль (n = 37)	16,67	33,33	50,0	37,5	62,5**
Примечания:					
1. * – критерий достоверности различий, $p < 0,01$;					
2. ** – критерий достоверности различий, $p < 0,02$.					

В группе пациентов ВБ чаще был выявлен протективный генотип AA rs1804470 гена TGF- β 1 (45,83 против 23,63 %), частота генотипа AG rs1804470 гена TGF- β 1 была достоверно выше в группе пациентов сАГ (60,0 против 41,67 %).

РЕЗЮМЕ

Повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), а также увеличение ряда субстанций (гомоцистеина, окисленных липидов, оксида азота и др.) в крови больных ВБ в сочетании с АГ, свидетельствуют о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе обследованных пациентов.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлена повышенная экспрессия Р-селектина, адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами.

Согласно результатам исследования, в плазме больных с сочетанной патологией показатели маркеров сосудистой пролиферации имели существенные отличия от контрольных цифр: показатель TGF- β 1 превышал нормативные значения в 1,8 раза, а также достоверно (в 1,4 раза) отличался от параметров в группе АГ ($p < 0,01$). При изучении содержания в плазме фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) оказалось, что его контрольные значения были многократно превышены во всех обследованных группах больных, в наибольшей степени – у больных ВБ в сочетании с АГ – в 4 раза, что указывало на стимуляцию процессов сосудистого ремоделирования.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлены низкие уровни индуцибельной NO-синтазы – в 3,9 раза ниже контроля, что отражало асептический воспалительный процесс в эндотелии.

В группах больных ВБ в сочетании с АГ выявлено достоверное повышение вазопрессорного фактора эндотелина-1, свидетельствующее о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия с преобладанием вазоконстрикции.

При изучении аллелей генов, ассоциированных с состоянием функции эндотелия у больных ВБ в сочетании с АГ, было зарегистрировано увеличение частоты выявления полиморфного варианта Т/Т гена NOS3(e) – 8,7 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения – в 1,6 раза ($p < 0,01$), но и идентичные показатели в группе АГ – 1,25 раза ($p < 0,01$). Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Патологическое влияние полиморфного варианта Т/Т связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [200].

В результате изучения полиморфизма G5665T гена EDN1 эндотелина-1 rs5370 у обследованных больных оказалось, что у больных ВБ в сочетании с АГ аллели G/G, характерные для лиц с нормальным АД, регистрировались в 55,1 %, что отличалось от контрольных значений в 1,3 раза ($p < 0,01$), в то время как полиморфный вариант Т/Т регистрировался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения – в 2,1 раза ($p < 0,01$), но и идентичные показатели в группе АГ – 1,4 раза ($p < 0,01$).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ангиогенным фактором, индуцирующимся гипоксией, модулирует сосудистый тонус и поддерживает целостность сосудов, подавляя апоптоз эндотелиальных клеток и ингибируя адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов. При изучении полиморфизма гена VEGF наименее благоприятный вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ: аллели G/G регистрировались в 7,2 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения – в 2,7 раза ($p < 0,01$), так и идентичные показатели в группе АГ – в 1,7 раза ($p < 0,01$).

Проведенный множественный корреляционный анализ позволил установить у осмотренных больных прямые и обратные корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции друг с другом. Так, у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом Т/Т NOS3(e) при

обратной корреляции $-0,82041$ ($p < 0,01$); эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при прямой корреляции $0,72041$ ($p < 0,01$). При этом взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию $0,67041$ ($p < 0,01$), а трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – с генотипом T/T TGF- $\beta 1$ при достоверной прямой корреляции $0,65041$ ($p < 0,01$).

У пациентов с АГ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,62041$ ($p < 0,01$); эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при прямой корреляции $0,57041$ ($p < 0,01$). Изучение взаимосвязей уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию $0,59041$ ($p < 0,01$).

В группе больных ВБ выявлены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,52041$ ($p < 0,01$), а эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при достоверной слабой прямой корреляции $0,39041$ ($p < 0,01$).

ГЛАВА 4 СИСТЕМНЫЙ ГЕМОСТАЗ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Коагуляционная система и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представляют собой звенья адаптивных процессов, а также играют важную роль в патогенезе микроциркуляторных расстройств при вибрационной болезни и АГ [67].

4.1 Показатели эндотелиально-клеточного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Оптимальной моделью для анализа механизмов тромбоцитарного звена гемостаза являются тромбоциты, адгезия которых инициируется фактором Виллебранда, коллагеном, фибронектином, тромбоспондином и ламинином, сопровождается повышением внутриклеточного уровня Ca^{2+} , фосфорилированием белков, адгезией и дегрануляцией тромбоцитов [120]. Важную роль в агрегации тромбоцитов играет тромбоспондин, который, образуя комплексы с коллагеном, гепарином, опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию.

На основании проведенных исследований было установлено, что уровни изучаемых маркеров гемостазиологических нарушений у обследованных больных имели значимые отличия от контрольных значений (таблица 14). Так оказалось, что уровень тромбоспондина в группе ВБ превышал контрольные показатели в 1,4 раза, в группе АГ – в 1,7 раза, а в группе ВБ в сочетании с АГ – в 2,0 раза ($p < 0,05$).

При этом значения тромбоспондина в группе больных сочетанной патологией достоверно отличалось от таковых в группе изолированной АГ – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Таблица 17 – Состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза у обследованных больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и сочетанными формами патологии

Показатель	Контроль (n = 37)	ВБ (n = 75)	АГ (n = 72)	ВБ + АГ (n = 69)
Тромбоспондин, нг/мл	38,5 ± 4,92	53,7 ± 5,86*	64,5 ± 6,39*	76,8 ± 7,2**
Фибронектин, мкг/мл	225,6 ± 18,45	339,7 ± 19,54	352,5 ± 16,28*	412,8 ± 18,46*
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB), пг/мл	196,9 ± 25,54	249,5 ± 29,42*	279,4 ± 32,7*	302 ± 36,8**
α-2-макроглобулин, г/л	1,63 ± 0,05	1,98 ± 0,06*	2,15 ± 0,04*	2,36 ± 0,03**
Тромбомодулин нг/мл	0,96 ± 0,09	1,39 ± 0,07*	1,69 ± 0,08*	1,98 ± 0,07**
Фибринопептид А (FPA) нг\ мл	0,92 ± 0,05	1,16 ± 0,08	1,48 ± 0,09*	1,82 ± 0,08**
Активность плазминогена, %	91,5 ± 2,2	86,4 ± 2,4	81,6 ± 2,3*	73,4 ± 2,2**
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ** – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$.				

Другим, способствующим адгезии тромбоцитов, связывающим гепарин веществом, является фибронектин – гликопротеин, который контактирует с фибрином, коллагеном, ингибирует реакцию тромбин-фибриноген, участвует в адгезии тромбоцитов [212].

На основании наших данных можно говорить о том, что установленный для сочетания ВБ и АГ высокий уровень фибронектина может вызвать ремоделирование стенки сосудов, так как под его действием клетки гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста [223]. Так в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали контрольные цифры в 1,8 раза, в группе ВБ – в 1,2, а в группе АГ – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

По данным М. Feletou, Р. М. Vanhoutte (2006), активация тромбоцитов у больных АГ приводит к выделению тромбоцитарного фактора роста,

вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол. Повышение содержания β -тромбоглобулина на ранних стадиях АГ и его закономерный рост по мере прогрессирования заболевания позволили авторам говорить о важной роли тромбоцитарной гиперреактивности в генезе АГ. Согласно собственных исследований, значения показателя PDGF-BB оказались наиболее высокими в группе больных ВБ в сочетании с АГ и отличались от контрольных цифр в 1,5 раза, от ВБ-1,2 ($p < 0,05$) и почти совпадали с данными группы АГ. По мнению Т. L. Deem (2004), с процессами пролиферации тесно связаны местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз, приводящие к снижению эластических свойств сосудов, ускорению атерогенеза, активации свертывающей системы, ремоделированию сосудистой стенки и, следовательно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений.

При длительном повышении АД наблюдается снижение способности эндотелия к выработке, связыванию и высвобождению естественных антиагрегантов, антикоагулянтов и активаторов фибринолиза [223]. При расшифровке патогенеза реологических и микроциркуляторных осложнений, возникающих при этом заболевании, показано, что одной из важных причин является нарушение биосинтеза простациклина в эндотелии сосудистой стенки, реакции его взаимодействия с тромбоксаном A_2 , повышение уровня фактора Виллебранда в крови [249]. Также выявляется повышение уровня Р-тромбоглобулина (специфического маркера тромбоцитов) в плазме крови больных АГ, что указывает на важную роль тромбоцитов в патогенезе АГ.

Антитромботическая активность эндотелия обусловлена его способностью синтезировать и связывать на своей поверхности антитромбин III, а также α_2 -макроглобулин. Последний содержится в β -гранулах тромбоцитов, защищает эндотелий от действия протеаз, его содержание повышается при активации тромбоцитов и секреции ими протеаз, повреждающих эндотелий [197].

В нашем исследовании было выявлено, что в группе ВБ уровень α_2 -макроглобулина превышал контрольные цифры в 1,2 раза, возрастал в группе АГ – в 1,3 раза ($p < 0,05$), а в группе ВБ в сочетании с АГ – превышал

нормативные значения в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Патогенез эндотелиальных нарушений отражается в биохимических маркерах, используемых для подтверждения данного состояния, в частности, тромбомодулина, осуществляющего антикоагулянтную регуляцию. Связывание тромбина с тромбомодулином препятствует инактивации протеина S и активации тромбоцитов [215].

Согласно собственным данным, наиболее высокие уровни тромбомодулина, отличающиеся от контрольных значений в 2,1 раза, были выявлены у больных ВБ в сочетании с АГ, в меньшей степени изменения касались больных с АГ – в 1,8 раза и пациентов с ВБ – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Указанное свидетельствует о наиболее значимом повреждении сосудистого эндотелия у больных сочетанными, так как концентрация тромбомодулина в плазме возрастает с увеличением соотношения поверхности сосудов к объему крови [60].

Повышенный уровень фибринопептида А в крови говорит о гиперактивности тромбина и является маркером риска развития сосудистой проходимости [71]. В проведенном исследовании максимальные уровни фибринопептида А были выявлены в группе больных ВБ в сочетании с АГ: они оказались выше аналогичных значений у больных с изолированной формой АГ – в 1,2 раза, ВБ – в 1,6 раза, контрольных цифр – в 2,0 раза ($p < 0,05$).

При изучении уровня плазминогена в крови отмечено значимое снижение показателей в группе больных ВБ в сочетании с АГ: они незначительно отличались в меньшую сторону от аналогичных значений у больных с изолированной формой АГ, тогда как от показателей в группах ВБ и контрольной – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Изучение стандартного скринингового сосудисто-тромбоцитарного гемостаза показало, что у больных АГ в сочетании с ВБ, суммарная реакция высвобождения отличалась от контрольного значения в 1,3 раза ($p < 0,05$), спонтанная агрегация тромбоцитов была значимо ускоренной и превышала контрольные цифры в 1,57 раза ($p < 0,05$) (таблица 18).

Таблица 18 – Скрининговые показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
Количество тромбоцитов в мазке, тыс./мкл	249,6 ± 13,6	241,1 ± 12,4	237,5 ± 15,9	231,7 ± 12,7
Суммарная реакция высвобождения, %	100,2 ± 3,3	115,3 ± 2,4*	122,9 ± 3,4*	131,2 ± 4,1*^
Фактор Виллебранда в плазме, %	90,8 ± 3,5	123,1 ± 3,4*	137,6 ± 3,1*	153,3 ± 3,3*^
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	24,91 ± 1,1	31,26 ± 1,4*	32,5 ± 1,2*	39,0 ± 1,3*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, p < 0,05; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы АГ, p < 0,05.				

При изучении механизмов активации тромбоцитов и свертывания крови у обследованных больных было установлено (таблица 19): у больных АГ в сочетании с ВБ агрегация превышала контрольные значения в 1,46 раза, а фибрин-агрегация – 1,49 раза (p < 0,05).

Таблица 19 – Скрининговые показатели контактной активности тромбоцитов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
Коллаген-агрегация, %	90,5 ± 3,8	119,1 ± 3,2*	125,8 ± 3,4*	132,5 ± 3,6*^
Агрегация с нативным фибрином, %	53,8 ± 1,7	71,7 ± 1,2*	76,6 ± 1,5*	87,1 ± 1,7*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, p < 0,05; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы ВБ, p < 0,05.				

Результаты изучения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с оценкой мембранной активации тромбоцитов представлены в таблице 20. В группе

больных АГ в сочетании с ВБ, было отмечено нарастание индуцированной АДФ-гиперагрегации тромбоцитов, что имело отличие от контроля в 1,44 раза ($p < 0,05$), также была ускоренной в 1,3 раза агрегация тромбоцитов с адреналиновым индуктором ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Скрининговые показатели мембранной активации тромбоцитов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
АДФ-агрегация, %	90,5 ± 3,6	105,8 ± 3,6	124,9 ± 2,3*^	129,9 ± 2,7*^
Адреналин-агрегация, %	97,0 ± 2,4	103,5 ± 2,3	120,5 ± 2,4*^	126,9 ± 2,7*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы АГ, $p < 0,05$.				

При изучении состояния внутриклеточной и внутрисосудистой активации тромбоцитов по данным индуцированной тромбином и ристомидином агрегации тромбоцитов было показано следующее (таблица 21): в группе у больных с АГ на фоне ВБ выявлялась повышенная агрегация тромбоцитов с различными индукторами.

Таблица 21 – Скрининговые показатели внутриклеточной активации тромбоцитов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
Тромбин-агрегация, %	98,5 ± 2,6	102,4 ± 2,7	108,4 ± 2,5	124,8 ± 2,2*^
Ристомидин-агрегация, %	83,4 ± 2,2	95,9 ± 2,3*	103,4 ± 2,2*	119,5 ± 2,4*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы АГ, $p < 0,05$.				

Следовательно, у обследованных больных были выявлены различные механизмы активации тромбоцитов и свертывания крови.

4.2 Состояние коагуляционного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

При изучении показателей плазменно-коагуляционного гемостаза у обследованных пациентов были выявлены изменения, представленные в таблице 22.

Таблица 22 – Скрининговые показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
АПТВ, с	39,4 ± 2,5	38,1 ± 2,1	37,9 ± 2,9	37,5 ± 2,2
Протромбиновый тест, %	15,6 ± 0,3	16,3 ± 0,5	17,4 ± 0,6*	18,1 ± 0,4*
Тромбиновый тест, с	15,2 ± 0,7	17,8 ± 0,7	17,2 ± 0,8	17,3 ± 0,8
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,2*	4,0 ± 0,5*
Примечание: * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$.				

Так, у больных АГ в сочетании с ВБ были определены изменения в основных коагуляционных пробах: уровень фибриногена оказался максимальным и превышал контрольные цифры в 1,5 раза ($4,5 \pm 0,3$ г/л), а протромбиновое время было удлинено на 22,2 % и составило $17,8 \pm 0,2$ с ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены различия в ПТ времени между сравниваемыми группами пациентов с АГ ($p < 0,05$), что подтверждало фибринемию и умеренную гиперкоагуляцию, что указывало на активацию внутриклеточных и внутрисосудистых механизмов свертывания.

Показатели фибринолиза и содержания антикоагулянтных факторов при ВБ в сочетании с АГ представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Скрининговые показатели фибринолиза и содержание антикоагулянтных факторов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
ХIIa-зависимый фибринолиз, мин	12,5 ± 1,5	13,7 ± 1,4	15,9 ± 1,2*	17,5 ± 1,5*^
Концентрация РФМК, мкг/мл	38,1 ± 1,4	39,2 ± 1,53	42,2 ± 1,7	49,9 ± 1,4*^
Концентрация D-димеров, мкг/мл	0,36 ± 0,04	0,41 ± 0,03*	0,51 ± 0,04*	0,73 ± 0,02*^
Антитромбин III, %	92,5 ± 2,3	90,4 ± 3,1	85,5 ± 2,3	80,6 ± 2,2*
Протеин С, %	93,9 ± 2,6	84,5 ± 2,7*	81,6 ± 2,8*	80,2 ± 2,3*
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы АГ, $p < 0,05$.				

При изучении полученных данных была обнаружена повышенная концентрация D-димеров, уровень антитромбина-III отличался от контроля на 16,2 и 21,9 % соответственно ($p < 0,05$), активность плазминогена оказалась ниже контрольного показателя на 12,1 % ($p < 0,05$).

В целом системный гемостаз при ВБ в сочетании с АГ характеризуется нарушением агрегации за счет внутриклеточных механизмов в виде усиления тромбин агрегации в 1,2 раза и ристомидин агрегации в 1,3 раза, удлинения времени XII а зависимого фибринолиза в 1,3 раза, повышения концентрации D димеров в 1,8 раза ($p < 0,05$).

4.3 Полиморфизм генов системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Результаты изучения полиморфизма гена PAI1 системного гемостаза представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена PAI1 у больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и сочетанными формами патологии

Показатель	Контроль (n = 37)		p**	АГ (n = 72)		p**	ВБ (n = 75)		p**	ВБ + АГ (n = 69)		p**
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
5G/5G	9	24,3	0,04	13	18,1*	0,05	16	21,3	0,04	13	18,8*	0,04
5G/4G	19	51,4	0,01	37	51,4	0,01	40	53,3	0,01	31	44,9*	0,01
4G/4G	9	24,3	0,03	22	30,5*	0,04	19	25,4	0,03	25	36,2*^	0,02
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,01$; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы АГ, $p < 0,01$; 3. ** – значение достоверности (p).												

Так, аллели 5G/5G и 4G/4G полиморфизма 675 5G/4G гена PAI1 rs1799889 встречались в группе больных ВБ примерно с той же частотой, что в контрольной группе – 21,3 и 25,4 % соответственно. У больных в группе АГ была обнаружена следующая картина: аллели 5G/5G, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 18,1 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,3 раза ($p < 0,01$), тогда как полиморфный вариант 4G/4G – выявлялся чаще в 1,3 раза ($p < 0,01$) и составил 30,5 %. Результаты обследования у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что характерные для здоровых лиц аллели 5G/5G, регистрировались в 18,8 % случаев, тогда как полиморфный вариант 4G/4G – в 36,2 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения в 1,5 раза ($p < 0,01$) и опережало результаты группы АГ в 1,2 раза ($p < 0,01$).

Согласно Rauova L., Arepally T. G. (2009), полиморфизм rs1799889 гена плазминогена типа 1 (PAI1) вызван делецией (удалением) одного гуанина в поли-Г тракте, наиболее частый аллель имеет 5 нуклеотидов G, вариант 4G приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному уровню PAI1 в крови. 4G аллель ассоциирован с увеличением риска развития атеросклероза и

ишемической болезни сердца [268].

Результаты изучения полиморфизма гена TGF- β 1 трансформирующего фактора роста в представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Аллели полиморфизма гена трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) у обследованных больных вибрационной болезнью и в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)		АГ (n = 72)		ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)		F(p)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
C/C	19	51,4	32	44,4*	37	49,3	27	39,1*	0,02
C/T	14	37,8	31	43,1*	30	40,0	32	46,4*	0,01
T/T	4	10,8	9	12,5*	8	10,7	10	14,5*^	0,04
Примечания:									
1. * – критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,01$;									
2. ^ – критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,01$.									

Так, аллели C/C полиморфизма C-509T TGF- β 1 rs1800469 встречались в группе больных ВБ совпадали с данными в контрольной группе ($p > 0,01$) — 49,3 %, полиморфный вариант T/T и C/T — также не отличались по частоте регистрации. У больных в группе АГ значимых отличий в частоте выявления полиморфных аллелей от контрольных цифр не отмечалось. Результаты обследования у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что аллели C/C регистрировались в 39,1 % случаев, что отставало от контрольных цифр в 1,3 раза ($p < 0,01$), тогда как полиморфный вариант T/T – в 14,5% случаев, что достоверно превышало результаты контрольной группы – в 1,3 раза ($p < 0,01$).

Полиморфный вариант rs1800469, находится в промоторной области гена трансформирующего фактора роста β 1 TGF- β 1 и может влиять на количество синтезируемого белка. Вариант Т связан с увеличением количества TGF- β 1, так как происходит нарушение сайта связывания транскрипционного фактора AP1 который подавляет экспрессию гена TGF- β 1. При сравнении групп пациентов с АГ и АГ в сочетании с ВБ, распределение аллелей исследуемых генов в этих

группах оказалось сопоставимым (таблица 26).

Таблица 26 – Распределение аллелей исследуемых генов в группах артериальной гипертензии и артериальной гипертензией в сочетании с вибрационной болезнью

Полиморфизм	Аллель	Встречаемость в группе АГ %	Встречаемость в группе АГ и ВБ %	p
TGF- β 1	C	77,78 % (n = 182)	72,41 % (n = 294)	0,04
	T	22,22 % (n = 52)	27,59 % (n = 112)	
4G/5G PAI-1	5G	48,31 % (n = 114)	44,53 % (n = 342)	0,06
	4G	51,71 % (n = 122)	55,47 % (n = 426)	

Сравнение групп больных АГ в сочетании с ВБ, АГ, ВБ и контрольной группы в анамнезе не выявило статистически значимого различия в распределении генотипов

4.4 Ассоциированные взаимосвязи показателей системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Данные корреляционного анализа взаимозависимостей маркеров системного гемостаза у больных АГ представлены в таблице 27. Так, у обследованных пациентов, обнаружены взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции $-0,62041$ и $-0,52041$ соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции $0,59041$ и $0,42041$ соответственно ($p < 0,01$) ($p < 0,01$). Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с геном тромбоцитарного фактора роста (TGF- β) показали достоверную прямую корреляцию $0,42041$ ($p < 0,01$).

Таблица 27 – Корреляционный анализ маркеров системного гемостаза у обследованных больных артериальной гипертензией

Показатель	Гомозиготы 4G/4G ген PAI1	5G/4G ген PAI1	Ген тромбоцитарного фактора роста (TGF-BB)
Активность плазминогена, %	–0,62041*	–0,52041*	—
Фибронектин мкг/мл	0,59041*	0,42041*	—
Тромбоспондин нг/мл	—	—	0,42041*
Примечание: * – критерий достоверности различий, $p < 0,01$.			

При изучении результатов корреляционного анализа связи клеточно-молекулярных маркеров системного гемостаза у больных ВБ было выявлено (таблица 28): у обследованных пациентов обнаружены взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции –0,42041 и –0,37041 соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции 0,39041 ($p < 0,01$).

Таблица 28 – Корреляционный анализ маркеров системного гемостаза у обследованных больных вибрационной болезнью

Показатель	Гомозиготы 4G/4G ген PAI1	5G/4G ген PAI1	Ген тромбоцитарного фактора роста (TGF-BB)
Активность плазминогена, %	–0,42041*	–0,37041*	—
Фибронектин мкг/мл	0,39041*	—	—
Примечание: * – критерий достоверности различий, $p < 0,01$.			

Данные корреляционного анализа связи клеточно-молекулярных маркеров системного гемостаза у больных ВБ в сочетании с АГ показали следующее (таблица 29): у обследованных пациентов обнаружены взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции –0,76041 и –0,62041 соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена

плазминогена PAI1 при прямой корреляции 0,65041 и 0,59041 ($p < 0,01$).

Таблица 29 – Корреляционный анализ маркеров системного гемостаза у обследованных больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Гомозиготы 4G/4G ген PAI1	5G/4G ген PAI1	Ген тромбоцитарного фактора роста (TGF-BB)
Активность плазминогена, %	-0,76041*	-0,62041*	—
Фибронектин мкг/мл	0,65041*	0,59041*	—
Тромбоспондин нг/мл	—	—	0,49041*
Примечание: * – критерий достоверности различий, $p < 0,01$.			

Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с геном тромбоцитарного фактора роста TGF-BB показали достоверную прямую корреляцию 0,49041 ($p < 0,01$).

РЕЗЮМЕ

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлен повышенный уровень маркеров гемостазиологических нарушений, имеющих отношение к тромбогенезу и в первую очередь – омбоспондина, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию: его уровень у обследованных больных превышал контрольные показатели в 2,0 раза. Однонаправленные изменения касались фибронектина, участвующего в адгезии тромбоцитов: в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали контрольные цифры в 1,8 раза, что указывало на повышение чувствительности клеток гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста и могло вызвать ремоделирование стенки сосудов.

Высокий уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, в группе больных ВБ в сочетании с АГ также указывал на возможность изменения архитектоники сосудов у больных с сочетанными формами патологии, отличаясь

от контрольных цифр в 1,5 раза.

На выраженное повреждение сосудистой стенки у больных с ВБ в сочетании с АГ указывал высокий уровень в крови больных α_2 -макроглобулина, превышавшего нормативные значения в 1,4 раза, что указывало на активацию тромбоцитов и секрецию ими протеаз, повреждающих эндотелий, вызывающих местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз, ведущих к снижению эластических свойств сосудов и, следовательно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наиболее высокие уровни тромбомодулина, отличающиеся от контрольных значений в 2,1 раза были выявлены у больных ВБ в сочетании с АГ, что также указывало на повреждение сосудистого эндотелия.

У больных ВБ в сочетании с АГ было обнаружено увеличение агрегационной функции тромбоцитов практически на всех используемых в стандартных разведениях физиологических индукторах агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин) по сравнению с контролем, что вероятно, связано с преимущественным усилением мембранной активации тромбоцитов и усилением внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов. ($p < 0,05$). Кроме того, было выявлено увеличение генерации и активности фактора Виллебранда в плазме крови, ассоциированное с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, указывает на активацию внутриклеточных и внутрисосудистых механизмов свертывания, изменения внутрисосудистого свертывания по внешним механизмам и повышение фибриногемии, что подтверждает фибриногемию и умеренную гиперкоагуляцию.

В группах больных ВБ в сочетании с АГ увеличение агрегационной функции тромбоцитов обнаружено практически на всех используемых в стандартных разведениях физиологических индукторах агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, аналогичный сдвиг выявлен и при применении нефизиологического агониста агрегации – ристомидина/ристоцетина. Усиление генерации фактора Виллебранда свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания, нарастании

протромбогенных факторов свертывания.

У больных ВБ с изолированным и сочетанными вариантами определены различные механизмы активации тромбоцитов и свертывания крови. Так, при АГ преимущественные пре- и эндотелиальные механизмы свертывания с активацией контактной агрегации, при ВБ – преимущественно мембранные механизмы свертывания, а при ВБ с АГ – внутриклеточные и внутрисосудистые механизмы.

В группе пациентов с сочетанными формами патологии наблюдалось увеличение протромбинового времени, характеризующего внутрисосудистое свертывание по внешним механизмам и повышение фибринемии, что подтверждало фибринемию и умеренную гиперкоагуляцию.

Лишь в группе больных ВБ в сочетании с АГ выявлено угнетение системы фибринолиза (повышение в крови уровня фибринопептида А, как маркера риска развития тромбозов; достоверное удлинение XIIa-зависимого фибринолиза), сопровождающееся повышением содержания в плазме продуктов распада фибрина (РФМК) и фибриногена (D-димеры) на фоне снижения активности антикоагулянтных факторов (антитромбин III и протеина C).

В условиях сочетания ВБ с АГ выявлена преимущественная активация тромбоцитов на мембранных индукторах свертывания (АДФ и адреналин), повышение спонтанной агрегации, усиление суммарной реакции высвобождения и активности фактора Виллебранда.

Данные изменения на фоне усиленной пристеночной и внутрисосудистой активации свертывания в условиях выраженного эндотелиоза способствуют повышенному уровню тромбинемии. Это подтверждается микротромботическими и реологическими сдвигами у больных ВБ в сочетании с АГ, что способствует развитию ремоделирования сосудистой стенки.

В ходе обследования больных были выявлены изменения, касающиеся полиморфизма генов, участвующих в процессах гемостаза. В частности, полиморфизм rs1799889 гена плазминогена типа 1 (PAI1) у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что характерные для здоровых лиц аллели 5G/5G, регистрировались в 18,8% случаев, тогда как полиморфный вариант

4G/4G – 36,2% случаев, что достоверно превышало контрольные значения – 1,5 раза ($p < 0,01$).

При этом установлено, что 4G аллель ассоциирована с увеличением риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Повышенный риск реологических расстройств у больных ВБ в сочетании с АГ может быть связан с наличием полиморфного варианта rs1800469 гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который способствует увеличению количества TGF- $\beta 1$: полиморфный вариант T/T выявлялся в 14,5 % случаев, что превышало значения контроля в 1,34 раза ($p < 0,01$).

Проведение корреляционного анализа между маркерами системного гемостаза и полиморфными вариантами генов у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружило взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции $-0,76041$ и $-0,62041$ соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции $0,65041$ и $0,59041$ ($p < 0,01$). Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с TGF-BB показали достоверную прямую корреляцию $0,49041$ ($p < 0,01$).

ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Дополнительными факторами риска сосудистых поражений у работающего населения является длительная экспозиция различных промышленных факторов, в том числе – производственных вибраций [122]. Указанное приводит к развитию кардио- и цереброваскулярных осложнений и наносит существенный медико-экономический ущерб обществу [50].

5.1 Клинико-функциональные взаимосвязи при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Изучение субъективной симптоматики у обследованных больных свидетельствовало о полиморфизме предъявляемых жалоб, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [42; 43; 45; 56]. Так, у больных ВБ в сочетании с АГ преобладали жалобы, характеризующие сосудистые расстройства: ноющие боли (95,4 % случаев), парестезии и судороги (93,1 %), приступы акроангиоспазмов спонтанного и парадоксального характера (95,8 %), зябкость кистей (82,9 %).

При оценке общего клинического статуса, а также факторов сердечно-сосудистого риска, было установлено следующее (таблица 30): группы обследованных оказались сопоставимы по длительности основного заболевания (как ВБ, так и ВБ в сочетании с АГ). Кроме того, при анализе факторов сердечно-сосудистого риска, выяснено, что все пациенты имели умеренный риск сосудистых осложнений и достоверно между собой не различались.

Таблица 30 – Общая характеристика больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Длительность ВБ (лет)	—	15,6 ± 1,5	15,7 ± 1,2
Длительность АГ (лет)	7,1 ± 5,7	—	6,7 ± 5,2
Индекс курения (пачка–лет)	13,0 ± 9,9	13,1 ± 3,6	14,3 ± 3,5
Индекс массы тела (ИМТ)	24,9 ± 2,5	22,8 ± 2,4	23,1 ± 2,3
Индекс атерогенности	2,73 ± 0,24	2,68 ± 0,47	2,59 ± 0,32

Вместе с тем, изучение частоты жалоб обследованных в разных группах позволило выявить некоторые отличия (таблица 31).

Таблица 31 – Общие жалобы обследованных больных

Показатель	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Периодические головные боли	20 (39,2 %)*	13 (17,3 %)	33 (47,8 %)
Шум в голове, ушах	18 (35,3 %)*	11 (14,7 %)	29 (42,0 %)
Общая слабость	5 (9,8 %)	7 (9,3 %)	7 (10,1 %)
Головокружение	9 (17,7 %)*	4 (5,3 %)	20 (29,0 %)
Раздражительность	9 (17,7 %)	18 (24,0 %)	22 (31,9 %)
Нарушение сна	11 (19,6 %)	17 (22,7 %)	21 (30,4 %)
Средняя частота жалоб $m = \sum n_1/n_2$	26,9 ± 1,5	25,7 ± 1,8	34,3 ± 1,6
Примечание: * – обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы ВБ ($p < 0,05$).			

Так, у больных артериальной гипертензией преобладали жалобы на периодические головные боли (39,2 %), шум в голове (35,3 %), головокружение (17,7 %). Также достаточно высок был процент жалоб на раздражительность (17,7 %), нарушение сна – 19,6 %. Во всех группах больных присутствовали жалобы на кашель, выделение мокроты, что связано с курением пациентов данной группы. При этом отмечено, что кашель носил периодический характер, с

преобладанием в утренние часы. У больных ВБ в сочетании с АГ, была зафиксирована своеобразная «суммация» жалоб, характерных для лиц с изолированными формами АГ и вибрационной болезнью. Так, на головные боли жаловались 47,8 %, на шум в голове – 42,0 %, на головокружение – 29,0 %, на раздражительность и нарушение сна – 31,9 и 30,4 % соответственно.

Следует отметить, что у больных ВБ в сочетании с АГ, достоверно чаще, чем в группе изолированной ВБ выявлялись жалобы специфического характера, характеризующие сосудистые расстройства в верхних конечностях (таблица 32).

Таблица 32 – Специфические жалобы больных с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Ноющие боли в конечностях	19 (26,4 %)	34 (45,3 %)	54 (78,3 %)*
Парестезии	3 (4,4 %)*	18 (24,0 %)	36 (52,2 %)*
Судороги	—	16 (21,3 %)	15 (21,7 %)
Приступы акроангиоспазмов спонтанного характера	—	45 (60,0 %)	57 (82,6 %)*
Приступы акроангиоспазмов парадоксального характера	—	7 (9,3 %)	9(13,0 %)
Зябкость кистей	2 (2,7 %)	20 (26,7 %)	36 (52,2 %)*
Средняя частота жалоб $m = \sum n_1/n_2$	$31,64 \pm 1,5$	$49,4 \pm 2,4$	$58,4 \pm 1,9$
Примечание: * – критерий достоверности различий с группой ВБ ($p < 0,05$).			

Следовательно, при анализе клинической симптоматики в обследованных группах больных наиболее распространенными оказались общие жалобы (слабость, раздражительность, нарушение сна), при ВБ в сочетании с АГ показано нарастание частоты как общих, так и специфических жалоб, в сравнении с больными ВБ.

Анализ структуры сопутствующих заболеваний в группах больных с ВБ и ВБ в сочетании с АГ выявил преобладание дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (43,9 %). Кохлеарный неврит выявлен у 38,4 %

осмотренных, причем начальные проявления диагностированы у 18,9 % больных, тугоухость 1 ст. – у 25,0 % больных с вибрационной болезнью и сочетанными формами ВБ и АГ. Среди поражений бронхо-легочной системы в 23,0 % случаев диагностирован хронический необструктивный бронхит, а из заболеваний пищеварительной системы наиболее часто встречались некалькулезный холецистит (18,1 %).

Результаты функционального обследования больных с включением специальных методов по оценке состояния основных систем и анализаторов, ответственных за развитие ВБ показали отклонения со стороны основных диагностических тестов (таблица 33). У больных ВБ в сочетании с АГ отмечалось достоверное снижение мышечной силы, кожной температуры кистей, повышение порогов болевой и вибрационной чувствительности, особенно на частоте 250–500 Гц в сравнении с контрольными значениями.

Таблица 33 – Показатели функциональных тестов основных анализаторов у обследованных больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Группы	Динамометрия, кг		Кожная температура 3 пальца, °C		Болевая чувствительность, мм		Вибрационная чувствительность 250 Гц		Вибрационная чувствительность 500 Гц	
	п	л	п	л	п	п	л	п	л	п
АГ (n = 72)	49,1 ± 0,46	45,3 ± 0,48	25,4 ± 0,31	24,9 ± 0,26	0,51 ± 0,03	0,50 ± 0,04	69,9 ± 1,79	70,2 ± 1,72	60,2 ± 0,64	60,6 ± 0,95
ВБ + АГ (n = 69)	41,2 ± 0,26	39,4 ± 0,28	19,0 ± 0,18*	20,3 ± 0,26*	0,68 ± 0,02*	0,67 ± 0,05*	78,7 ± 1,7	77,9 ± 1,72	100,1 ± 0,74*	105,2 ± 0,91*
ВБ (n = 75)	39,2 ± 0,40	39,8 ± 0,36	21,4 ± 0,32*	20,9 ± 0,39*	0,65 ± 0,06	0,63 ± 0,02	76,2 ± 1,65	77,1 ± 1,82	90,2 ± 0,82	90,4 ± 0,85
Контроль (n = 37)	49,1 ± 0,46	45,3 ± 0,48	25,4 ± 0,31	24,9 ± 0,26	0,51 ± 0,03	0,50 ± 0,04	69,9 ± 1,79	70,2 ± 1,72	60,2 ± 0,64	60,6 ± 0,95

Примечание: * - критерий достоверности различий с группой контроля (p < 0,05).

При изучении клинических особенностей артериальной гипертензии у больных ВБ в сочетании с АГ, были зафиксированы уровни АД, соответствующие АГ I–II степени (таблица 34).

Таблица 34 – Параметры системной гемодинамики у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Артериальное давление, мм рт. ст.	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Систолическое	121,2 ± 3,4	145,2 ± 4,1*	113,9 ± 8,4	148,6 ± 10,9*
Диастолическое	81,4 ± 2,2	98,2 ± 2,1*	76,5 ± 8,1	105,2 ± 7,9*
Среднее гемодинамическое	95,1 ± 2,4	108,3 ± 1,2*	90,2 ± 1,4	112,3 ± 2,2*
Примечание: * – критерий достоверности различий с группой контроля (p < 0,05).				

В группе ВБ в сочетании с АГ преобладал систоло-диастолический вариант гипертензии в 76,8 % случаев, другие варианты в структуре АГ представлены в меньшей степени: диастолический – 8,7 % и изолированный систолический – 14,5 %.

Таким образом, отличительными особенностями клинической картины у больных ВБ в сочетании с АГ, является превалирование общих жалоб (слабость, раздражительность, нарушение сна, головные боли и головокружение), а также специфические жалобы, характеризующие сосудистые расстройства (приступы спонтанного ангиоспазма), а в структуре АГ преобладал систоло-диастолический вариант гипертензии.

В группе больных ВБ в сочетании с АГ (таблица 35) показано преобладание повышенных значений вариабельности САД и ДАД выявлялось в 65,2 % и 68,1 %, что достоверно превышало аналогичные показатели в сравниваемых группах пациентов (p < 0,05).

Таблица 35 – Частота выявления повышенной вариабельности артериального давления и скорости утреннего подъема систолического артериального давления у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
Повышенная ВарСАД, мм рт. ст.	34 (48,1 %)	7 (9,3 %)	45 (65,2 %)*^
Повышенная ВарДАД, мм рт. ст.	37 (51,8 %)*	10 (13,3 %)	47 (68,1 %)*^
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	40 (55,6 %)*	18 (24,0 %)	49 (71,0 %)*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от группы АГ ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности внутригрупповых различий, ($p < 0,05$).			

Повышенная скорость утреннего подъема САД определена при ВБ в сочетании с АГ – у 71,0 % больных ($p < 0,05$). Следовательно, у пациентов с ВБ в сочетании с АГ отмечалось нарастание показателей вариабельности САД и ДАД, увеличение скорости утреннего подъема САД, в сравнении с больными изолированной артериальной гипертензией. Полученные данные указывали на высокий сердечно-сосудистый риск при сочетанной форме патологии.

При изучении суточного профиля АД (СПАД) было установлено следующее (таблица 36): у больных артериальной гипертензией, наряду с физиологическим вариантом СПАД (dippers – в 56,9 % случаев), в 38,9 % случаев регистрировалась недостаточная степень ночного снижения АД (non-dipper) и в 3,7 % – ночное повышение АД (night-picker).

Таблица 36 – Распределение типов суточного профеля артериального давления у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Тип СПАД	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
«dippers»	41 (56,9 %)*	55 (73,7 %)	21 (30,5 %) *
«non-dippers»	28 (38,9 %)*	16 (21,3 %)	41 (59,4 %)*
«night-pickers»	3 (3,7 %)*	—	7 (10,1 %) *
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от группы ВБ ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности внутригрупповых различий, ($p < 0,05$).			

При изолированном варианте ВБ регистрировался преимущественно оптимальный вариант СПАД – dippers (73,3 % случаев). Обращало на себя внимание, что даже в группе изолированной ВБ, несмотря на отсутствие клинических данных за АГ и другую сердечно-сосудистую патологию, у 21,3 % больных регистрировался патологический тип суточного профиля АД – non-dippers, что указывало на увеличение степени сердечно-сосудистого риска.

Наиболее выраженные изменения были зафиксированы у лиц с ВБ в сочетании с АГ – здесь часто выявлялось преобладание патологических типов суточного профиля АД (non-dippers) – у 30,5 %, а в 10,1 % случаев был зафиксирован неблагоприятный тип СПАД – «night-pickers», что превышало аналогичные показатели в группе АГ в 2,65 раза ($p < 0,05$).

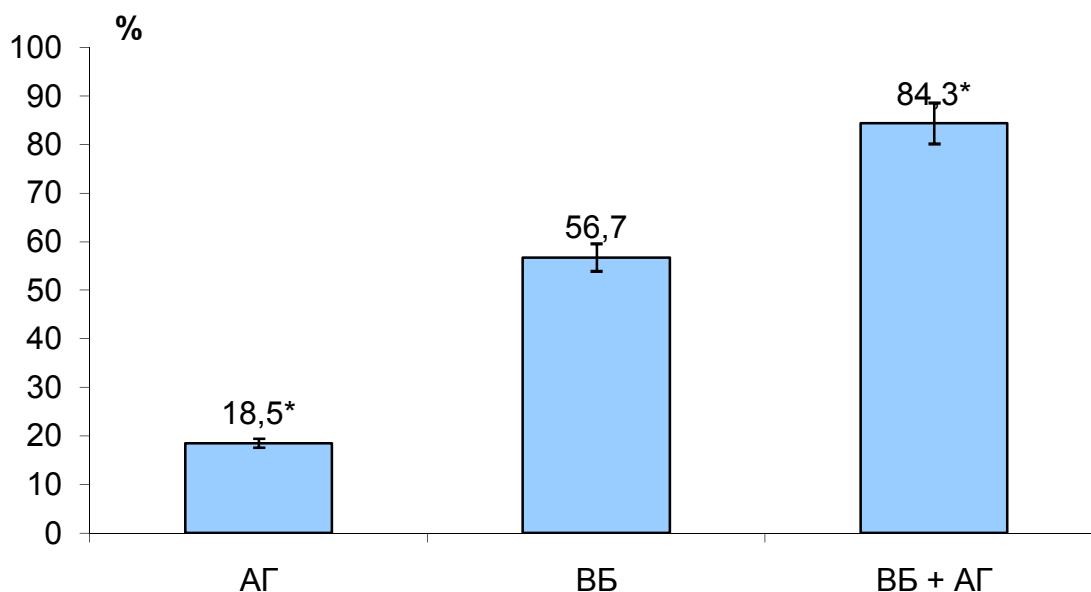
Таким образом, в группе больных ВБ в сочетании с АГ, выявлено снижение физиологических вариантов СПАД-dippers и нарастание частоты патологических типов – «non-dippers» и «night-pickers».

Ультразвуковая доплерография периферических сосудов конечностей позволила определить у больных ВБ в сочетании с АГ принципиальные отличия в показателях комплекса «интима-медиа», гемодинамических параметрах в различных регионах кровотока от других групп (рисунок 2).

Так, у обследованных больных частота ремоделирования сосудов выявлена в группе АГ – в 18,5%, ВБ – в 56,7 %, тогда как при сочетанном варианте ВБ и

АГ – 84,3 %. При сравнении показателей кровотока левых и правых конечностей в обследованных группах достоверных отличий не выявлено.

При сочетанном варианте ВБ и АГ определена высокая частота поражения в дистально-проксимальных отделах сосудистого русла верхних конечностей: ремоделирование регистрировалось чаще 1,5 раза, в сравнении с больными изолированной ВБ ($p < 0,05$).



Примечание: * – критерий достоверности различий с группой ВБ, $p < 0,05$.

Рисунок 2 – Частота ремоделирования лучевых артерий у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, %

Результаты изучения структурно-функционального состояния периферических сосудов, включая показатели комплекса «интима-медиа» (ТИМ, ТИМ/Д), гемодинамические параметры кровотока в лучевых артериях у больных ВБ в сочетании с АГ представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Показатели комплекса «интима-медиа» и кровотока в лучевых артериях у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Группа	ТИМ, мм	ТИМ/Д	$V_{\max}/V_{\min}$	ТАМХ, см/с	RI	PI
АГ (n = 72)	$1,10 \pm 0,01^*$	$0,32 \pm 0,02^*$	$2,46 \pm 0,03$	$25,72 \pm 0,32$	$0,57 \pm 0,04$	$1,53 \pm 0,2$
ВБ (n = 75)	$1,20 \pm 0,01^*$	$0,49 \pm 0,01^*$	$2,26 \pm 0,01$	$29,01 \pm 0,22$	$0,59 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,01$
ВБ + АГ (n = 69)	$1,52 \pm 0,01^*$	$0,87 \pm 0,02^*$	$3,55 \pm 0,04^*$	$32,93 \pm 0,13$	$0,82 \pm 0,02^{*\wedge}$	$1,89 \pm 0,02^*$
Контроль (n = 37)	$0,65 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,02$	$33,35 \pm 0,35$	$0,56 \pm 0,004$	$1,39 \pm 0,02$
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от показателей контроля, $p < 0,05$; 2. ^ – критерий достоверности различий от показателей группы АГ, $p < 0,05$.						

Уже в группе больных АГ выявлены изменения структурного состояния сосудистой стенки, у пациентов с ВБ показатель ТИМ и индекс ТИМ/Д превышали контрольные значения в 1,9 раза ($p < 0,05$). При этом нарушения кровотока в виде повышения сосудистого сопротивления не определялось. При анализе ультразвуковых показателей структурного состояния сосудистой стенки и доплерографических параметров кровотока у больных ВБ в сочетании с АГ выявлено нарастание степени ремоделирования в лучевых артериях, что свидетельствовало о «взаимном отягощении». Так, обнаружено увеличение выраженности ремоделирования – ТИМ/Д оказался выше контроля в 3,5 раза ($p < 0,05$), а значения сосудистого сопротивления превышали контрольные значения по показателям $V_{\max}/V_{\min}$ – в 1,6 раза, RI – в 1,5 раза, а PI – в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Кроме того, следует отметить, что выявлены более выраженные изменения в структурных показателях (ТИМ/Д) и в состоянии кровотока в лучевых артериях в группе больных с сочетанными вариантами, по сравнению с пациентами с ВБ (рисунок 3).

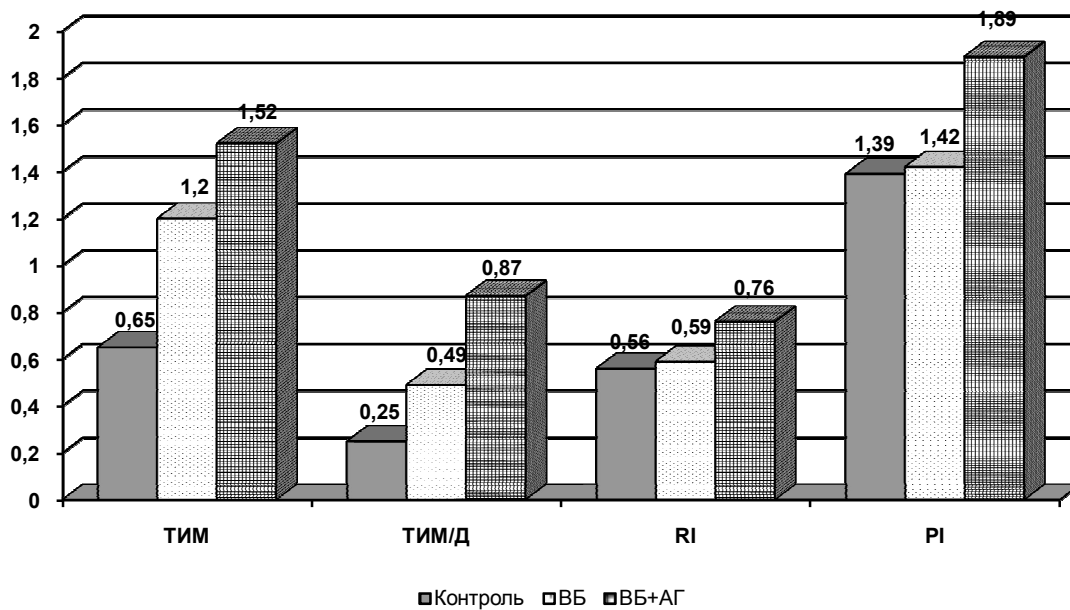


Рисунок 3 – Показатели структурно-функционального состояния лучевых артерий у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Так, у больных ВБ в сочетании с АГ в сравнении с группой ВБ определялось увеличение значения ТИМ/Д – в 1,8 раза ($p < 0,05$), а также величины сосудистого сопротивления по индексу RI и PI – в 1,3 раза ($p < 0,05$).

При изучении показателей базальной микроциркуляции было установлено (таблица 38): наличие сочетанной патологии ухудшает состояние кровотока в исследуемом бассейне микроциркуляции, что подтверждается ПМ в пробе с нагреванием, имели более высокие отклонения от контрольных величин и в сравнении с группами больных с изолированными вариантами ВБ.

Таблица 38 – Показатели базальной микроциркуляции и функциональной пробы (тепловой) у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Контроль (n = 37)	ВБ (n = 144)	
		ВБ (n = 75)	ВБ + АГ (n = 69)
ПМ исходный, перф. ед.	$5,10 \pm 0,09$	$3,65 \pm 0,17^*$	$3,25 \pm 0,17^{**}$
LF, перф. ед.	$0,99 \pm 0,06$	$1,36 \pm 0,02^*$	$1,41 \pm 0,02^{**}$
CF, перф. ед.	$0,50 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,03^*$	$0,42 \pm 0,02^*$
ТП ПМ наг. / ПМ исх.	$10,20 \pm 0,15$	$6,72 \pm 0,41^*$	$5,66 \pm 0,35^{**}$
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий от показателей контроля, $p < 0,05$; 2. ** – критерий достоверности межгрупповых различий, $p < 0,05$.			

Все вышеизложенное свидетельствует об увеличении степени нарушения микроциркуляции при ВБ в сочетании с АГ, о возрастании доли спастического компонента при данном варианте, что приводит к дальнейшему расстройству микроциркуляторных процессов.

При проведении межсистемного парного корреляционного анализа у больных ВБ в сочетании с АГ были определены прямые взаимосвязи клинико-функционального состояния гемодинамических и микроциркуляторных параметров (скорость утреннего подъема САД) от показателей вибрационного поражения (таблица 39).

Таблица 39 – Корреляционные взаимосвязи клинико-функциональных показателей и вибрационной чувствительности у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Показатель	Скорость утреннего подъема САД	ТИМ/Д	Гемодинамический тип «non-dippers»	Показатель базальной микроциркуляции	RI на лучевых артериях
Длительность вибрационной болезни	0,37	0,37*	0,32	0,48*	0,55*
Вибрационная чувствительность	0,51*	0,52*	0,22	0,46*	0,49*
Примечание: * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$).					

Получена прямая высокая корреляционная зависимость показателей ТИМ/Д от вибросенситивности, $r = 0,52$ ($p < 0,05$). Сочетание ВБ и АГ характеризуется высокой степенью зависимости между длительностью ВБ и вибрационной чувствительностью с показателем базальной микроциркуляции ($r = 0,48$ и $r = 0,46$, $p < 0,05$), а также взаимосвязанным с микроциркуляторными расстройствами расчетным индексом резистентности (RI) на периферических артериях верхних и нижних конечностей ($r = 0,55$ и $r = 0,49$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске у больных ВБ в сочетании с АГ, что согласуется с данными по рискометрии у больных с кардиореспираторным синдромом [63].

5.2 Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза с клинико-функциональными и санитарно-гигиеническими особенностями при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

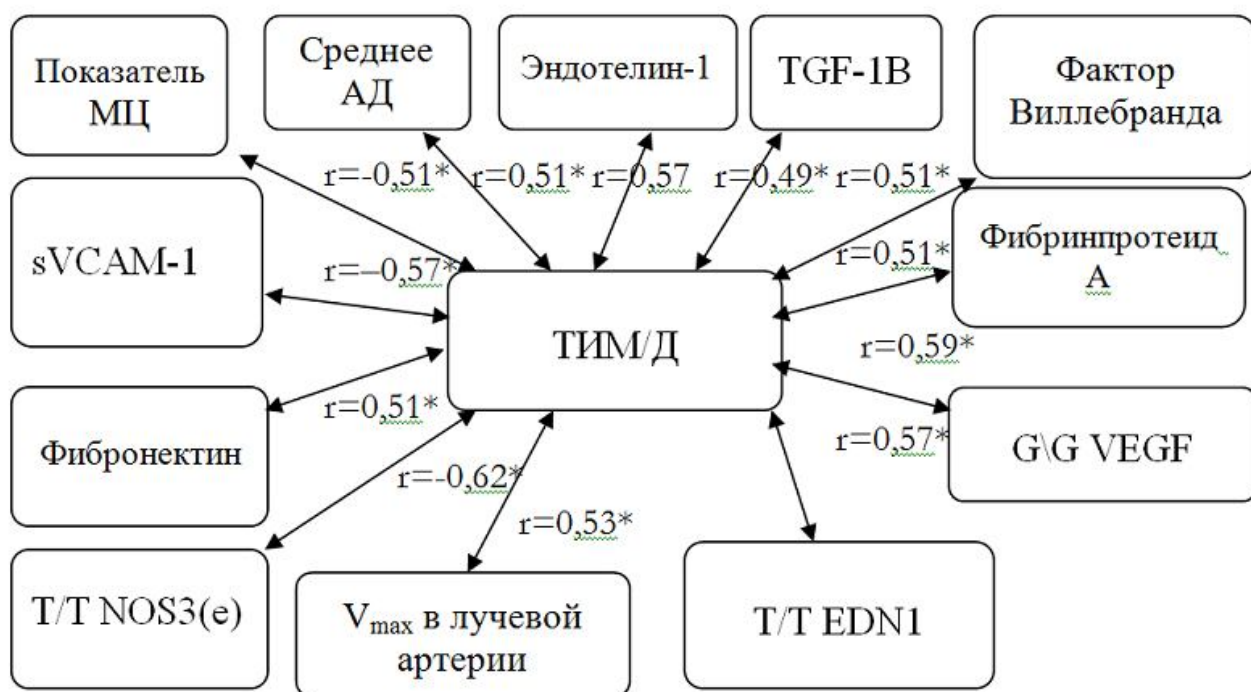
Проведенный во всех группах больных множественный межсистемный корреляционный анализ позволил установить прямые и обратные

корреляционные связи эндотелиально-гемостазиологических параметров друг с другом и с показателями сосудистых нарушений, включая кровоток, микроциркуляцию, ремоделирование.

В качестве наиболее значимого показателя у больных ВБ и в сочетании с АГ выбран индекс ТИМ/Д как наиболее информативный, интегральный показатель, наиболее достоверно отражающий степень выраженности структурно-функциональных изменений в сосудах.

В качестве независимых величин были использованы показатели, включая скоростные параметры кровотока и сосудистого сопротивления, данные функциональной оценки анализаторов (вибрационная чувствительность), эндотелиальные и гемостазиологические маркеры, полиморфизм генов гемостаза и эндотелиальной дисфункции.

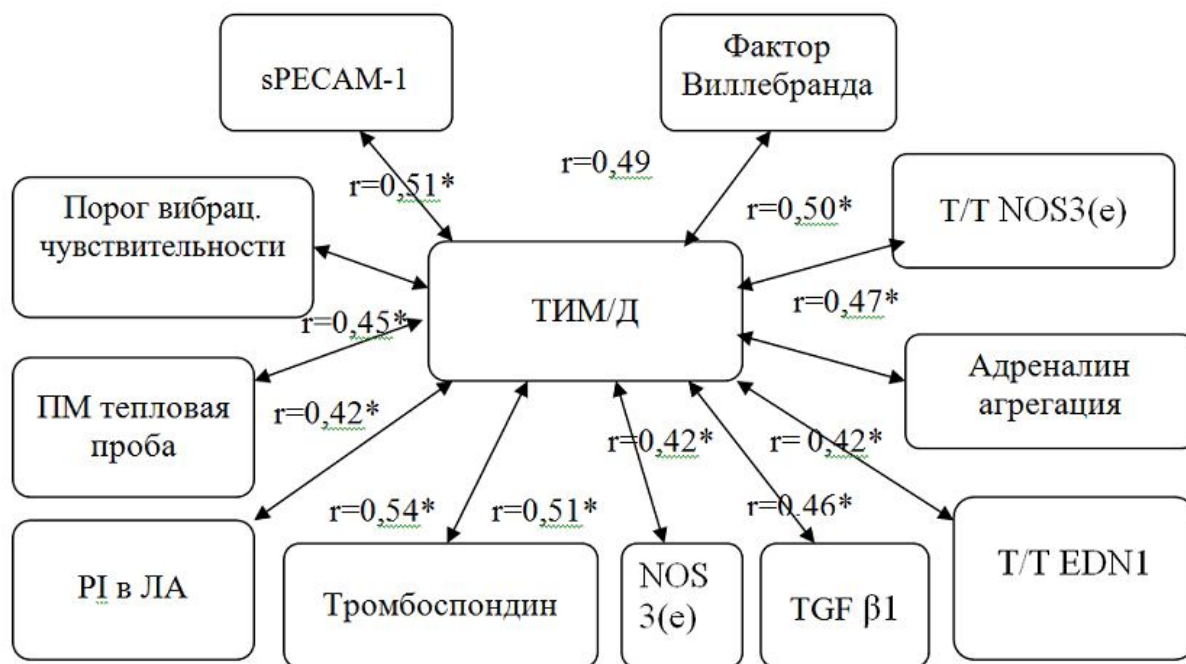
В группе больных АГ (рисунок 4) наиболее тесные взаимосвязи были определены между показателями ремоделирования сосудов (ТИМ/Д) и показателями кровотока ($V_{\max}$) в лучевой артерии, базальной микроциркуляции, средним АД, адгезивными молекулами, трансформирующим фактором роста (TGF- β 1), эндотелином-1, фактором Виллебранда, фибронектином и фибринпротеидом А, частотой полиморфизма аллелей гена T/T EDN1, T/TNOS3(e) и G/G VEGF ($p < 0,05$).



Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных артериальной гипертензией

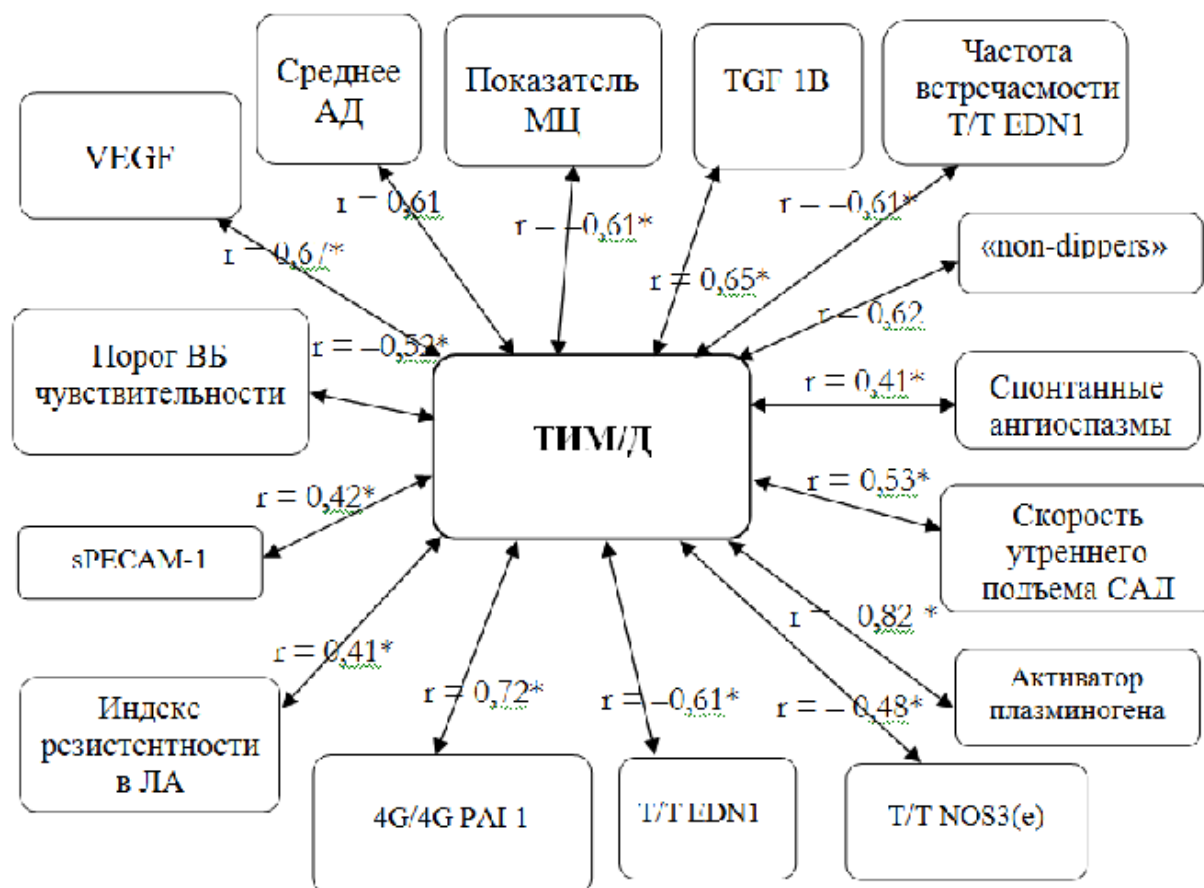
В группе больных ВБ (рисунок 5) показаны наиболее тесные взаимосвязи показателей сосудистого ремоделирования ТИМ/Д с порогом вибрационной чувствительности, параметрами пульсаторного индекса (PI) в лучевых артериях, показателем микроциркуляции в тепловой пробе, эндотелиальной NO-синтазой, адгезивной молекулой sPECAM-1, показателями гемостаза, включая, фактор Виллебранда, тромбоспондин, частотой полиморфизма аллелей гена NOS3(e) и EDN1.



Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Рисунок 5 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных вибрационной болезнью

В условиях сочетания ВБ с артериальной гипертензией (рисунок 6) выявлены наиболее тесные дополнительные взаимосвязи индекса ТИМ/Д с клинико-функциональными показателями: частотой спонтанных ангиоспазмов, скоростью утреннего подъема САД, средним АД, индексом резистентности на лучевых артериях (RI), частотой выявления «non-dippers», уровнем индуцированного оксида азота (iNOS3), факторами тромбоцитарного роста (VEGF), трансформирующим фактором роста β 1 (TGF- β 1), адгезивными молекулами (sPECAM-1), частоты аллелей полиморфных вариантов 4G/4G гена активатора плазминогена (PAI1) обратная связь с показателем микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, активностью плазминогена, частотой аллелей полиморфных вариантов гена эндотелин I EDN1 и полиморфных аллелей гена T/T NOS3(e).



Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Рисунок 6 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Таким образом, исследование позволило определить тесные взаимосвязи показателей ремоделирования сосудов с комплексом параметров гемостаза, показателями кровотока и микроциркуляции, достоверно характеризующими системность механизмов ремоделирования. Полученные данные позволят дополнить диагностический алгоритм сосудистых нарушений, разработать критерии эффективности лечения больных ВБ в сочетании с АГ.

Проведение межсистемного регрессионного анализа позволило выстроить индивидуальные модели регрессии со случайной матрицей данных клинико-функциональных и эндотелиально-гемостазиологических параметров в группе больных ВБ в сочетании с АГ (рисунок 7).

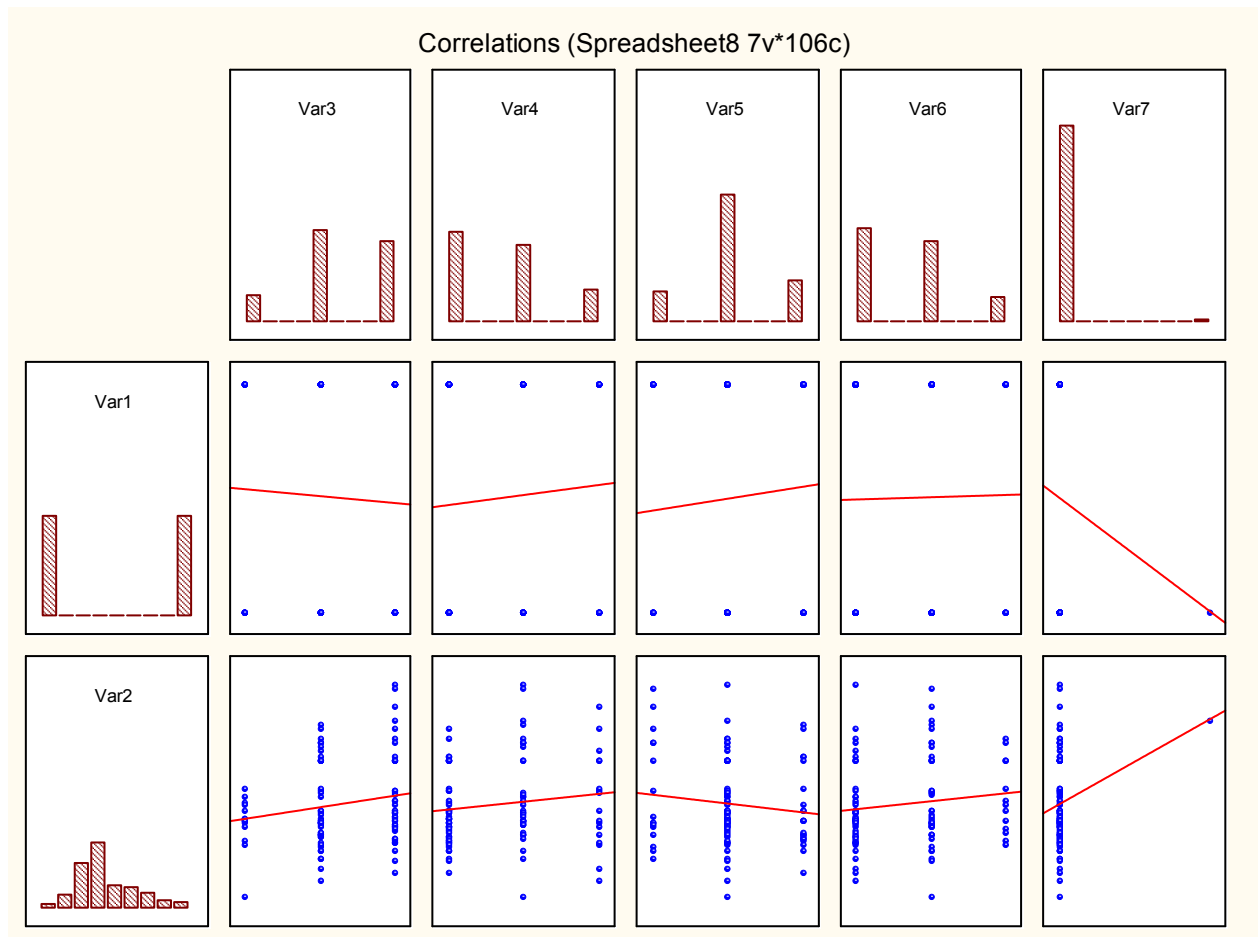


Рисунок 7 – Множественная регрессия уровней ТИМ/Д в зависимости от комплекса параметров при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью, $p < 0,05$

Построение, оценивание параметров регрессии и проверка адекватности регрессионных моделей проводили с помощью профессиональной программы «Statistica 10.0».

Математическая модель выражается функцией

$$Y = f(x; B_0, B) + \varepsilon,$$

где B_0, B – неизвестные параметры;

ε – ошибка предсказания Y посредством функции регрессии f (может быть линейной и нелинейной по параметрам).

Предсказание величины ТИМ/Д определяется по формуле

$$ТИМ / Д = A + K_1 X_1 + K_2 X_2 + \dots + K_n X_n.$$

где A – свободный член;

$X_1, X_2, \dots, X_n$ – величины соответствующих параметров, входящих в батарею тестов;

$K_1, K_2, \dots, K_n$ – коэффициенты, на которые надлежит умножить величины параметров с тем, чтобы, суммируя произведения, получить величину ТИМ/Д.

Отметим, что величина коэффициента $K_1, K_2, \dots, K_n$ зависит от следующих факторов:

- а) корреляции параметров с показателем ТИМ/Д;
- б) взаимной корреляции параметров между собой и доли независимой информации, которую несет каждый из них;
- в) абсолютной величины каждого параметра.

При использовании методики множественной (мультипликативной) регрессии проводится оценка информативности показателей ТИМ/Д с помощью данных множественной линейной регрессии пошагово.

Очевидно, максимальной информативностью обладает такой набор маркеров ТИМ/Д, расширение которых за счет новых показателей не приводит к улучшению статистических критериев R и $100R^2$. При этом R не может превышать 1, а $100R^2$ не может превышать 100.

В таблице 40 приведены результаты, обработанные по программе множественной регрессии в группе больных АГ в сочетании с вибрационной болезнью. Выбранная программа выбирает наиболее значимый параметр, затем значимую комбинацию из двух параметров, затем комбинацию из трех параметров и так далее. На последнем шаге проверяется информативность всех параметров, включенных в батарею.

Таблица 40 – Оценка информативности показателей ТИМ/Д у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией по данным множественной линейной регрессии (пошаговое включение)

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент корреляции (R)	Коэффициент детерминации ($100R^2$), %	Прирост детерминации ($100R^2$), %
1	Среднее АД	0,46	34,0	—
2	Среднее АД + 4G/4G PAI	0,58	26,6	+8,44
3	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1	0,63	36,4	+5,89
4	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1+ TGF1b	0,88	18,6	+8,49
5	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1+ TGF1b+ VEGF+ T/T NOS3	0,96	27,9	+19,66
6	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1+ TGF1b+ VEGF+ T/T NOS3+активатор плазминогена	0,998	18,14	+7,34
7	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1+ TGF1b+ VEGF+ T/T NOS3+активатор плазминогена+порог чувствительности ВБ	0,999	3,4	-16,6
8	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1+ TGF1b+ VEGF+ T/T NOS3+активатор плазминогена+порог чувствительности+ показатель микроциркуляции ВБ	0,999	2,8	+10,06

Продолжение таблицы 40

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент корреляции (R)	Коэффициент детерминации ($100R^2$), %	Прирост детерминации ($100R^2$), %
9	Среднее АД + 4G/4G PAI+ T/T EDN1+ TGF1b+ VEGF+ T/T NOS3+активатор плазминогена+порог ВБ чувствительности+ показатель микроциркуляции+sPECAM-1	0,999	11,4	+1,4
Примечание: величины достоверны ($p < 0,05$).				

Как свидетельствуют приведенные данные, прирост информативности (величина $100R^2$) нестабилен по мере использования все более широких наборов показателей для комплексной оценки зависимого показателя ТИМ/Д в группе больных АГ в сочетании с ВБ.

Так, при переходе от одного наиболее значимого показателя к двум происходит снижение информативности на 6,12 %.

В целом, используя полученную математическую модель, возможно прогнозирование показателя ТИМ/Д в группе больных ВБ в сочетании с АГ на основании промежуточных показателей кровотока, микроциркуляции, параметров полиморфизма и т. д.

Таким образом, использование полученной математической модели позволяет прогнозировать структурно-функциональные нарушения у больных ВБ в сочетании с АГ.

5.3 Оптимизация ранней диагностики гемоциркуляторных, эндотелиальных и гемостазиологических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

Межсистемный корреляционный анализ с использованием множественной регрессии позволил разработать дополнить диагностические параметры эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений при ВБ в сочетании с АГ (рисунок 8).

Так, при АГ выделены лабораторно-функциональные маркеры диагностики, включая, среднее АД, показатели состояния эндотелия (эндотелин-1, sVCAM-1, TGF- β 1) и системного гемостаза (α -2-макроглобулина, фактор Виллебранда и протеин С), полиморфизм гена эндотелина-I (EDN).

У больных ВБ необходимо определять в сочетании маркеры диагностики, включая клинико-функциональные параметры (вибрационная чувствительность, показатель базальной микроциркуляции в тепловой пробе, пульсаторный индекс в лучевой артерии), показатели эндотелиальной функции (iNOS, sPECAM-1,) и системного гемостаза (фибрoneктин, фибринопептид А (FPA), полиморфизм NOS3(e) эндотелиальная NO-синтаза.

При ВБ в сочетании с АГ дополнительными диагностическими критериями возможно рассматривать: вибрационную чувствительность, среднее АД, скорость утреннего подъема САД, показатель базальной микроциркуляции, частоту выявления «non-dippers» и спонтанных ангиоспазмов, индекс резистентности в лучевых артериях; в числе эндотелиальных параметров – VEGF, sP-селектин, среди показателей гемостаза – PDGF-BB, активность плазминогена, тромбоспондина, полиморфизм генов VEGF, PAI1 и TGF- β 1.

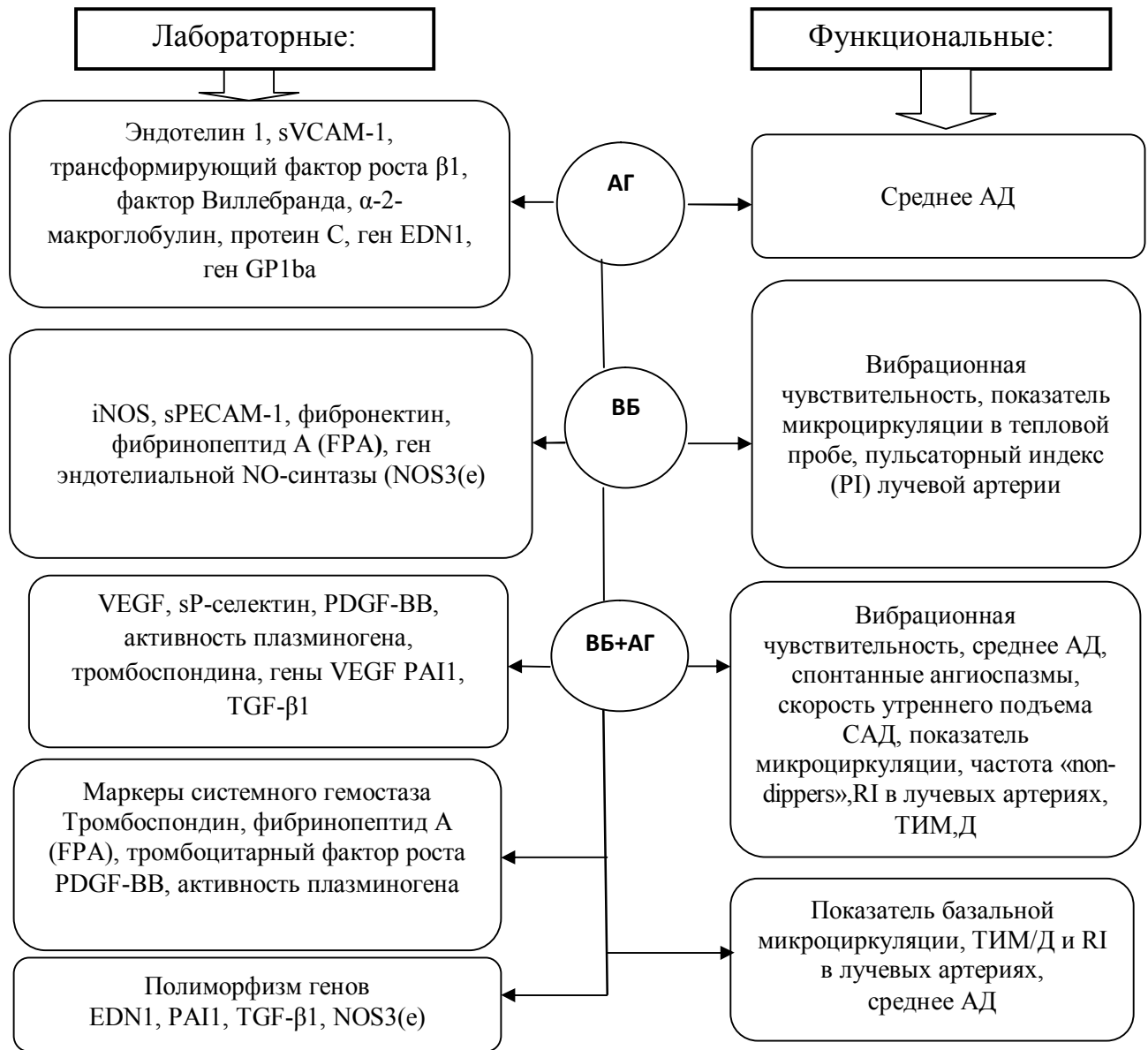


Рисунок 8 – Дополнительные диагностические критерии
сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений
при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией

РЕЗЮМЕ

В клинической картине у больных вибрационной болезнью в сочетании с АГ преобладают жалобы, характеризующие нарушение корково-подкорковых взаимоотношений по поддержанию адаптационных возможностей организма: слабость, раздражительность, нарушение сна, головные боли и головокружение, чего не наблюдалось в группах изолированных АГ и ВБ. У пациентов с сочетанными формами патологии, достоверно выше, чем в других группах

обследованных, выявляются жалобы, характеризующие периферические сосудистые расстройства: парестезии и судороги, приступы акроангиоспазмов спонтанного и парадоксального характера, зябкость кистей и др.

В структуре артериальной гипертензии у больных сочетанной патологией преобладает систоло-диастолический вариант АГ, отмечается высокая вариабельность показателей САД и ДАД, увеличение скорости утреннего подъема САД.

Больные ВБ в сочетании с АГ характеризуется преобладанием патологического типа суточной кривой артериального давления «non-dippers» при одновременном снижении физиологических вариантов СПАД, что свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске, в отличие от группы изолированной АГ.

У больных сочетанными формами патологии, в отличие от сравниваемых групп, увеличивается частота изменений максимальной систолической скорости и сосудистого сопротивления, нарастают изменения комплекса «интима-медиа» в сочетании с качественными показателями, что свидетельствует об ухудшении кровотока в дистальных сосудах конечностей при взаимном отягощении.

Ремоделирование периферических сосудов в условиях сочетания ВБ с АГ характеризуется дистально-проксимальным типом в отличие от больных ВБ, где преобладает ремоделирование по дистальному типу. При этом наряду с закономерными для АГ изменениями в периферических артериях наиболее выраженные структурно-функциональные изменения определены в лучевых артериях.

Состояние микроциркуляторных процессов у больных ВБ в сочетании с АГ отличается в худшую сторону от аналогичных показателей у пациентов сравниваемых групп, что подтверждается более высокими отклонениями от контрольных величин показателя микроциркуляции как в покое, так и при выполнении тепловой пробы. Все вышеизложенное свидетельствует об увеличении степени нарушения микроциркуляции при ВБ в сочетании с АГ, о возрастании доли спастического компонента при данном варианте, что приводит к дальнейшему расстройству микроциркуляторных процессов.

У больных ВБ в сочетании с АГ определяются прямые значимые корреляционные взаимосвязи параметров кровотока (базальной микроциркуляции, индекса резистентности на лучевых артериях) от длительности вибрационной болезни и вибрационной чувствительности.

Множественный межсистемный корреляционный анализ позволил установить прямые и обратные взаимосвязи эндотелиально-гемостазиологических параметров друг с другом и с показателями сосудистых нарушений. В условиях сочетания ВБ с артериальной гипертензией выявлены наиболее тесные дополнительные взаимосвязи индекса ТИМ/Д со спонтанными ангиоспазмами, скоростью утреннего подъема САД, средним АД, факторами тромбоцитарного роста (VEGF), трансформирующим фактором роста $\beta 1$, адгезивными молекулами (sPECAM-1), частоты аллелей полиморфных вариантов гена эндотелина-1 (EDN1) и аллелей полиморфных вариантов гена (PAI1), обратная связь с активностью плазминогена, показателем микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, частоты полиморфных аллелей гена NOS3(e).

У больных ВБ в сочетании с АГ дополнительными диагностическими критериями ранних эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений служат: показатель базальной микроциркуляции, частота выявления «non-dippers» и спонтанных ангиоспазмов, скорость утреннего подъема САД, среднее АД, индекс резистентности в лучевых артериях; в числе эндотелиальных параметров – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), sP-селектин, ген индуцибельной NO-синтазы (iNOS), среди показателей гемостаза — уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), активность плазминогена, тромбоспондина, полиморфизм генов VEGF, PAI1 и TGF- $\beta 1$. Оценку степени ремоделирования периферических сосудов следует проводить по данным состояния комплекса «интима-медиа» (ТИМ, ТИМ/Д) и гемодинамическим параметрам кровотока в различных сосудах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неблагоприятные воздействия производственной среды являются дополнительными факторами риска наиболее распространенных форм кардиоваскулярной патологии и могут влиять на уровень и структуру заболеваемости, ухудшать течение общих, этиологически не связанных с трудовой деятельностью болезней [44].

Особенностью современных форм вибрационной болезни, независимо от характера воздействия фактора, является учащение сочетаний с сердечно-сосудистыми заболеваниями, торпидность течения, несмотря на прекращение производственного контакта, патоморфоз органов-мишеней поражения [121; 123].

Производственные вибрации являются дополнительными факторами риска сосудистых поражений при АГ, особенно в трудоспособном возрасте, что приводит к развитию кардио- и цереброваскулярных осложнений [79]. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее, чем у 50 % больных вибрационной болезнью [123].

В генезе сосудистых поражений от воздействия вибраций рассматриваются многофакторные изменения: первично-механическое действие вибрации, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и формирование системных мембранопатий, преимущественное нарушение микрогемоциркуляции и гипоксия, синдром регенераторно-пластического дефицита [50].

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств и требуют проведения генетических исследований [87].

При изучении аллелей генов, ассоциированных с состоянием функции эндотелия у больных ВБ в сочетании с АГ, было зарегистрировано увеличение

частоты выявления полиморфного варианта Т/Т гена NOS3(e) – 8,7 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения – в 1,6 раза ($p < 0,05$), но и идентичные показатели в группе АГ – 1,25 раза ($p < 0,05$). Согласно N. Werner et al. (2006) эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Уровень экспрессии NO-синтазы ассоциируется с различными заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет [221]. Патологическое влияние полиморфного варианта Т/Т связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [200]. Указанное представляется актуальным в связи с исследованиями Н. Drexler (2009), показавшим, что полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств.

В результате изучения полиморфизма G5665T гена EDN1 эндотелина-1 rs5370 оказалось, что у больных ВБ в сочетании с АГ аллели G/G, характерные для лиц с нормальным АД, регистрировались в 55,1 %, что отличалось от контрольных значений в 1,3 раза ($p < 0,05$), в то время как полиморфный вариант Т/Т регистрировался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения в 2,1 раза ($p < 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами L. Rauova, T. G. Arepally, S. E. Mckenzie et al. (2009), показавшими, что вариант rs5370 (Т) гена EDN1 эндотелина-1 приводит к формированию белка эндотелина-1 повышенной активности, что может служить дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС, а для носителей двух аллелей Т (генотип ТТ) в 3 раза повышен риск гипертонической болезни.

При изучении полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов VEGF

наименее благоприятный вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ: аллели G/G регистрировались в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения в 2,1 раза ($p < 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ – 1,4 раза ($p < 0,05$).

Согласно M. Landsberger, B. Wolff (2007), повышение уровня VEGF в крови пациентов с АГ свидетельствует об агрессивном развитии атеросклеротического ремоделирования артерий в данной группе пациентов.

Однонаправленные изменения касались полиморфизмов генов, участвующих в процессах гемостаза: полиморфизм rs1799889 гена плазминогена типа 1 (PAI1) у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что характерные для здоровых лиц аллели 5G/5G регистрировались в 27,5 % случаев, тогда как полиморфный вариант 4G/4G – в 31,9 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения – в 1,3 раза ($p < 0,05$), но и совпадало с результатами группы АГ. Работами L. Lazaros (2010) установлено, что 4G аллель ассоциирована с увеличением риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

По данным A. K. Lund, L. N. Agbor, N. Zhand et al. (2008), повышение содержания β -тромбоглобулина в крови больных АГ вызывает гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, что позволяет говорить о важной роли тромбоцитарной гиперреактивности в генезе АГ.

Проведенный множественный корреляционный анализ позволил установить у осмотренных больных прямые и обратные корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза друг с другом. Так, у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,82041$ ($p < 0,05$); эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при прямой корреляции $0,72041$ ($p < 0,05$). При этом взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию $0,67041$ ($p < 0,05$), а трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – с генотипом T/T TGF- $\beta 1$ при достоверной прямой корреляции $0,65041$ ($p < 0,05$).

У пациентов с АГ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,62041$ ($p < 0,05$); эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при прямой корреляции $0,57041$ ($p < 0,05$). Изучение взаимосвязей уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию $0,59041$ ($p < 0,05$).

В группе больных ВБ выявлены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,52041$ ($p < 0,05$), а эндотелина-1 – с генотипом T/T EDN1 при достоверной слабой прямой корреляции $0,39041$ ($p < 0,05$).

Данные корреляционного анализа маркеров системного гемостаза у больных АГ обнаружили взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции $-0,62041$ и $-0,52041$ соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции $0,59041$ и $0,42041$ соответственно ($p < 0,01$). Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с геном тромбоцитарного фактора роста (TGF-BB) показали достоверную прямую корреляцию $0,42041$ ($p < 0,01$).

У больных ВБ выявлена зависимость показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции $-0,42041$ и $-0,37041$ соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции $0,39041$ ($p < 0,01$).

В группе больных ВБ в сочетании с АГ зафиксированы корреляции показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции $-0,76041$ и $-0,62041$ соответственно ($p < 0,01$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции $0,65041$ и $0,59041$ ($p < 0,01$). Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с геном тромбоцитарного фактора роста (TGF-BB) показали достоверную прямую

корреляцию 0,49041 ($p < 0,01$).

Известно, что в патогенезе и клинике артериальной гипертензии, атеросклероза и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия [14; 167; 193]. При этом сосудистое ремоделирование при ВБ, вероятно, происходит по универсальному принципу, когда первоначально изменяются эндотелий, субэндотелиальный слой и медиа, в результате чего нарушается сократимость и эластичность сосудов, адекватность оказания сопротивления кровотоку.

Нарушение функционального состояния эндотелия и гемостазических показателей у больных с сосудистыми поражениями вследствие воздействия вибраций, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, определяя их участие в процессах атерогенеза [182]. Эндотелий, целостность которого зависит от способности к адаптации в ответ на изменения гемостаза, контролирует главные циркуляторные функции: расширение и сужение сосудов, регуляцию проницаемости сосудистой стенки, контроль за лейкоцитарной адгезией и тромбоцитарные взаимодействия с сосудами, сосудистое ремоделирование [200]. Увеличение в крови таких факторов, как тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, молекул адгезии, фактора Виллебранда, тромбомодулин отражает повреждение клеток эндотелия [167].

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлена повышенная экспрессия Р-селектина, адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами [116].

Адгезивные молекулы играют ведущую роль в развитии поражения эндотелия: активация sVCAM-1 на эндотелиальных клетках сопровождается вовлечением циркулирующих лейкоцитов и развитием воспаления. Большое значение в адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию принадлежит адгезивным молекулам sPECAM-1, которые также активизируют развитие атероматоза дуги аорты [80]. Выявлено, что развитию воспаления в сосудах и тромбозу способствует Р-селектин, при повышении концентрации которого

увеличивается риск сосудистых осложнений при артериальной гипертензии [208]. По мнению ряда авторов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими провоспалительных цитокинов происходит под воздействием моноцитарного хемотаксического фактора, экспрессия которого значительна в атеросклеротических бляшках в богатых макрофагами областях [141]. Повышенное содержание в плазме крови больных ВБ в сочетании с АГ молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1) свидетельствовали о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе обследованных пациентов [113].

По результатам исследования в плазме больных с сочетанной патологией показатели маркеров сосудистой пролиферации имели существенные отличия от контрольных цифр: показатель TGF- β 1 превышал нормативные значения в 1,8 раза, а также достоверно (в 1,4 раза) отличался от параметров в группе АГ ($p < 0,05$). При изучении содержания в плазме VEGF оказалось, что его контрольные значения были многократно превышены во всех обследованных группах больных в наибольшей степени – у больных ВБ в сочетании с АГ – в 4 раза, что указывало на стимуляцию процессов сосудистого ремоделирования [159].

Согласно собственным данным, наиболее высокие уровни тромбомодулина, отличающиеся от контрольных значений в 2,1 раза, были выявлены у больных ВБ в сочетании с АГ, что указывало на повреждение сосудистого эндотелия.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлены низкие уровни индуцибельной NO-синтазы – в 3,9 раза меньше контрольных цифр, что отражало асептический воспалительный процесс в эндотелии [129].

В группах больных ВБ в сочетании с АГ выявлено достоверное повышение вазопрессорного фактора эндотелина-1, свидетельствующее о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия с преобладанием вазоконстрикции.

Ранее проведенные исследования О. Н. Герасименко (2007) позволили выявить изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при ВБ,

закрывающиеся преимущественно в увеличении агрегационных свойств тромбоцитов на коллаген и фибрин.

У больных ВБ в сочетании с АГ был выявлен повышенный уровень тромбоспондина, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию: его уровень у обследованных больных превышал контрольные показатели в 2,0 раза. Однонаправленные изменения касались фибронектина, участвующего в адгезии тромбоцитов: в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали контрольные цифры в 1,8 раза, что указывало на повышение чувствительности клеток гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста и могло вызвать ремоделирование стенки сосудов [71].

Полученные результаты о преимущественной активации тромбоцитов за счет мембранных механизмов у больных ВБ в сочетании с АГ согласуются с литературными данными по особенностям сосудисто-тромбоцитарной активации в условиях артериальной гипертензии [251].

Высокий уровень тромбоцитарного фактора роста, вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, в группе больных ВБ в сочетании с АГ отличался от контрольных цифр в 1,5 раза, также указывал на возможность изменения архитектоники сосудов у больных с сочетанными формами патологии [48].

На выраженное повреждение сосудистой стенки у больных с ВБ в сочетании с АГ указывал высокий уровень в крови больных α 2-макроглобулина, превышавшего нормативные значения в 1,4 раза, что указывало на активацию тромбоцитов и секрецию ими протеаз, повреждающих эндотелий, вызывающих местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз, ведущих к снижению эластических свойств сосудов и, следовательно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [240].

У больных ВБ в сочетании с АГ было обнаружено увеличение агрегационной функции тромбоцитов на всех индукторах агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин) по сравнению с контролем, что, вероятно, связано с преимущественным усилением мембранной активации тромбоцитов и

усилением внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов [238]. Кроме того, было выявлено увеличение генерации и активности фактора Виллебранда в плазме крови, что подтверждает фибринемию и умеренную гиперкоагуляцию.

Работами D. V. Serebrovskaya, E. V. Koshkina (2010) у больных с сочетанными формами выявлены закономерные изменения фибринолиза, характеризующие сопутствующую патологию. В настоящем исследовании при ВБ в сочетании с АГ было зафиксировано умеренное угнетение системы фибринолиза (достоверное удлинение XIIa-зависимого фибринолиза), сопровождающееся повышением содержания в плазме продуктов распада фибрина (РФМК) и фибриногена (D-димеры) на фоне снижения активности антикоагулянтных факторов (антитромбин III и протеина C).

У больных ВБ с изолированным и сочетанными вариантами определены различные механизмы активации тромбоцитов и свертывания крови [227]. Так, при АГ преимущественные пре- и эндотелиальные механизмы свертывания с активацией контактной агрегации, при ВБ – преимущественно мембранные механизмы свертывания, а при ВБ с АГ – внутриклеточные и внутрисосудистые механизмы.

Только у больных ВБ в сочетании с АГ выявлено угнетение системы фибринолиза (повышение в крови уровня фибринопептида А, достоверное удлинение XIIa-зависимого фибринолиза), сопровождающееся повышением содержания в плазме продуктов распада фибрина (РФМК) и фибриногена (D-димеры) на фоне снижения активности антикоагулянтных факторов (антитромбин III и протеина C). Нарушения конечного этапа свертывания крови и фибринолиза способствуют активации образования фибрина и тромбина, запускают коагуляционное тромбообразование в сосудистом микроциркуляторном бассейне, снижают выработку в эндотелиоцитах фактора Хагемана и тканевого активатора плазминогена [264].

Подробное обследование больных ВБ в сочетании с АГ позволило выявить в клинической картине полиморфизм предъявляемых жалоб, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [79]. Обращала на себя внимание высокая

распространенность общих жалоб – головные боли различного характера, утомляемость, боли в суставах и позвоночнике, раздражительность, что подтверждало сложность дифференциальной диагностики сосудистых поражений при данных формах патологии и обосновывает поиск более надежных диагностических критериев [75]. При определении состояния кожных анализаторов у больных показано значительное снижение вибрационной и болевой чувствительности.

С целью изучения особенностей центральной гемодинамики и нагрузки артериального давления на сердечно-сосудистую систему у больных ВБ в сочетании с АГ выполнено суточное мониторирование АД.

Метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) находит все более широкое применение в терапевтической практике не только для оценки характера суточного профиля АД у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией, но и выбора тактики лечения, оценки его эффективности и безопасности, что особенно актуально при наличии проблемы сочетанных заболеваний [51].

Структура и характер течения артериальной гипертензии у больных сочетанной патологией отличалась от аналогичных показателей в группе эссенциальной АГ: выявлено превалирование систоло-диастолического варианта гипертензии (в 76,8 % случаев). При анализе результатов суточного мониторирования АД в группе ВБ в сочетании с АГ отмечено преобладание повышенных значений вариабельности САД и ДАД – в 1,3 и 1,6 раза соответственно, в отличие от больных изолированными формами АГ ($p < 0,05$). Повышенная скорость утреннего подъема САД определена у 55,6 % больных с изолированной артериальной гипертензией, тогда как при ВБ в сочетании с АГ – у 70,5 % больных, при этом данные величины достоверно различались в 1,3 раза ($p < 0,05$).

По результатам анализа суточного профиля АД в группе больных ВБ в сочетании с АГ, в отличие обследованных с изолированным вариантом артериальной гипертензии, показано снижение частоты физиологических

вариантов СПАД – «dippers» с нарастанием «non-dippers» (у 59,0 %), что в два раза отличалось от показателей группы больных АГ ($p < 0,05$). Получена прямая высокая корреляционная зависимость показателей ТИМ/Д от виброчувствительности, $r = 0,52$ ($p < 0,05$). Сочетание ВБ и артериальной гипертензии характеризуется высокой степенью зависимости между длительностью ВБ и вибрационной чувствительностью с показателем базальной микроциркуляции ($r = 0,48$ и $r = 0,46$, $p < 0,05$), а также – взаимосвязанным с микроциркуляторными расстройствами расчетным индексом резистентности (RI) на периферических артериях верхних и нижних конечностей $r = 0,55$ и $r = 0,49$, $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о высоком сердечно-сосудистом риске у больных ВБ в сочетании с АГ и согласуются с данными по рискметрии у больных с кардиореспираторным синдромом [55; 62].

Наибольшая степень выраженности ремоделирования по данным индекса ТИМ/Д определена в лучевых артериях, что согласуется с ранее проведенными клинико-морфологическими исследованиями по изучению состояния микрососудов и микроциркуляции у больных ВБ [27]. Вероятно, данные изменения обусловлены высокой чувствительностью к вибрационному фактору, анатомическими и структурными особенностями дистальных сосудов [139].

Применение корреляционного и регрессионного анализа позволило определить тесные взаимосвязи показателей ремоделирования сосудов с комплексом параметров гемостаза, показателями кровотока и микроциркуляции, достоверно характеризующими системность механизмов ремоделирования.

Проведение множественного межсистемного корреляционного анализа дало возможность выявить прямые и обратные взаимосвязи различной степени выраженности между клинико-функциональными и структурными показателями сосудистых нарушений маркерами эндотелиальной дисфункции и нарушениями системного гемостаза в сочетании с полиморфизмом соответствующих генов. В условиях сочетания ВБ с артериальной гипертензией выявлены наиболее тесные дополнительные взаимосвязи индекса ТИМ/Д с клинико-функциональными показателями: частотой спонтанных ангиоспазмов, скоростью

утреннего подъема САД, средним АД, индексом резистентности на лучевых артериях (RI), частотой выявления «non-dippers», факторами тромбоцитарного роста (VEGF), трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), адгезивными молекулами (sPECAM-1), частотой аллелей полиморфных вариантов 4G/4G гена активатора плазминогена (PAI1), обратная связь с показателем микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, активностью плазминогена, частотой аллелей полиморфных вариантов гена эндотелина-1 EDN1 и полиморфных аллелей гена T/T NOS3(e).

Полученные данные позволят оптимизировать диагностику сосудистых нарушений, разработать критерии эффективности лечения больных ВБ в сочетании с АГ.

На основании межсистемного корреляционного анализа были разработаны ранние критерии эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений при ВБ в сочетании с АГ, в числе которых возможно рассматривать: вибрационную чувствительность, среднее АД, скорость утреннего подъема САД, показатель базальной микроциркуляции, частоту выявления «non-dippers» и спонтанных ангиоспазмов, индекс резистентности в лучевых артериях; в числе эндотелиальных параметров – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), sP-селектин, среди показателей гемостаза – уровень тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), активность плазминогена, тромбоспондина, полиморфизм генов VEGF, PAI1 и TGF- $\beta 1$.

Оценку степени ремоделирования периферических сосудов следует проводить по данным состояния комплекса «интима-медиа» (ТИМ, ТИМ/Д) и гемодинамическим параметрам кровотока в различных сосудах. Полученные данные согласуются с результатами исследований Л. П. Кузьмина и соавт. (2013); В. О. Красовского и соавт. (2014), показавших, что нарушение функционального состояния эндотелия, нейтрофилов, тромбоцитов у больных вибрационной болезнью являются факторами, стимулирующими взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными факторами субэндотелия, ведущими к перестройке сосудистой архитектоники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе вибрационной болезни значительное место занимают сдвиги внутри- и межсистемных взаимоотношений в различных звеньях нейроэндокринной системы, что имеет существенное значение и при формировании АГ. Эндотелиальная дисфункция представляет собой один из ведущих патогенетических факторов в развитии и стабилизации артериальной гипертензии, при этом понижение устойчивости эндотелия на фоне повышенной активности тромбоцитов ведет к стимуляции размножения гладкомышечных клеток, подавлению продукции окиси азота, простаглицлина и других вазоактивных веществ, к усилению спастических реакций артерий, интенсификации синтеза волоконных структур и межклеточного вещества стенок сосудов с ремоделированием последних. Многофакторный генез ЭД отражается наличием значительного числа биохимических маркеров, используемых для подтверждения данного состояния, – снижение продукции NO и активности его эндотелиальной синтазы (eNOS), повышение концентрации в плазме крови растворимого тромбомодулина, ангиотензина II, фактора Виллебранда и др.

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств.

Повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), а также увеличение ряда субстанций (гомоцистеина, окисленных липидов, оксида азота и др.) в крови больных ВБ в сочетании с АГ, свидетельствуют о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе обследованных пациентов. У больных ВБ в сочетании с АГ выявлена повышенная экспрессия Р-селектина, адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами.

Согласно результатам исследования в плазме больных с сочетанной

патологией показатели маркеров сосудистой пролиферации (TGF- β 1, VEGF) многократно превышены, что указывало на стимуляцию процессов сосудистой пролиферации. У больных ВБ в сочетании с АГ выявлены низкие уровни индуцибельной NO-синтазы, что отражало асептический воспалительный процесс в эндотелии. В группах больных ВБ в сочетании с АГ выявлено достоверное повышение вазопрессорного фактора эндотелина-1, свидетельствующее о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия с преобладанием вазоконстрикции.

При изучении аллелей генов, ассоциированных с состоянием функции эндотелия у больных ВБ в сочетании с АГ, было зарегистрировано увеличение частоты выявления полиморфного варианта T/T гена NOS3(e), неблагоприятное влияние которого связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции.

В результате изучения полиморфизма G5665T гена EDN1 эндотелина-1 rs5370 у обследованных больных оказалось, что у больных ВБ в сочетании с АГ аллели G/G, характерные для лиц с нормальным АД, регистрировались в 55,1 %, что отличалось от контрольных значений в 1,3 раза ($p < 0,05$), в то время как полиморфный вариант T/T регистрировался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения в 2,1 раза ($p < 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ – в 1,4 раза ($p < 0,05$). При изучении полиморфизма гена VEGF наименее благоприятный вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ: аллели G/G регистрировались в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения в 2,1 раза ($p < 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Проведенный множественный корреляционный анализ позволил установить у осмотренных больных прямые и обратные корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции друг с другом. Так, у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружены взаимосвязи уровня молекул NOS3(e) с генотипом T/T NOS3(e) при обратной корреляции $-0,82041$ ($p < 0,05$); эндотелина-1 — с генотипом T/T EDN1

при прямой корреляции 0,72041 ($p < 0,05$). При этом взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с генотипом G/G VEGF показали достоверную прямую корреляцию 0,67041 ($p < 0,05$), а трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – с генотипом T/T TGF- $\beta 1$ при достоверной прямой корреляции 0,65041 ($p < 0,05$). В группе больных ВБ в сочетании с АГ были обнаружены взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции –0,76041 и –0,62041 соответственно ($p < 0,05$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции 0,65041 и 0,59041 ($p < 0,05$). Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с геном тромбоцитарного фактора роста (TGF-BB) показали достоверную прямую корреляцию 0,49041 ($p < 0,05$).

В ходе обследования больных были выявлены изменения, касающиеся полиморфизма генов, участвующих в процессах гемостаза: полиморфизм rs1799889 гена плазминогена типа 1 (PAI1) у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что характерные для здоровых лиц аллели 5G/5G, регистрировались в 27,5 % случаев, тогда как полиморфный вариант 4G/4G – в 31,9 % случаев, что достоверно превышало контрольные значения – в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Аналогичные данные были получены при изучении полиморфизма генов тромбоцитарного гликопротеина 1 β , осуществляющего взаимодействие тромбоцитов со стенкой поврежденного сосуда. Результаты обследования у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что полиморфный вариант A + B/A + B выявлялся у больных сочетанными формами патологии, что являлось фактором риска тромбозов.

Повышенный риск микроциркуляторных нарушений у больных ВБ в сочетании с АГ может быть связан с наличием полиморфного варианта rs1800469 гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который способствует увеличению количества TGF- $\beta 1$: полиморфный вариант T/T выявлялся в 14,5 % случаев, что достоверно превышало результаты контроля в 1,3 раза ($p < 0,05$).

У больных ВБ в сочетании с АГ повышен уровень тромбоспондина, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию: его уровень у

обследованных больных превышал контрольные показатели в 2,0 раза. Однонаправленные изменения касались фибронектина, участвующего в адгезии тромбоцитов: в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали контрольные цифры в 1,8 раза, что указывало на повышение чувствительности клеток гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста и могло вызвать ремоделирование стенки сосудов.

Высокий уровень тромбоцитарного фактора роста, вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, в группе больных ВБ в сочетании с АГ также указывал на возможность изменения архитектоники сосудов у больных с сочетанными формами патологии, отличаясь от контрольных цифр в 1,5 раза.

На выраженное повреждение сосудистой стенки у больных с ВБ в сочетании с АГ указывал высокий уровень в крови больных α_2 -макроглобулина, превышавшего нормативные значения в 1,4 раза, что указывало на активацию тромбоцитов и секрецию ими протеаз, повреждающих эндотелий, вызывающих местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз, ведущих к снижению эластических свойств сосудов и, следовательно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее высокие уровни тромбомодулина, отличающиеся от контрольных значений в 2,1 раза, были выявлены у больных ВБ в сочетании с АГ, что также указывало на повреждение сосудистого эндотелия.

У больных ВБ в сочетании с АГ было обнаружено увеличение агрегационной функции тромбоцитов практически на всех используемых в стандартных разведениях физиологических индукторах агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин) по сравнению с контролем, что, вероятно, связано с преимущественным усилением мембранной активации тромбоцитов и усилением внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов ($p < 0,05$). Кроме того, было выявлено увеличение генерации и активности фактора Виллебранда в плазме крови, ассоциированное с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, указывающее на активацию внутриклеточных и внутрисосудистых механизмов свертывания, изменения внутрисосудистого свертывания по внешним механизмам и повышение

фибринемии, что подтверждает фибринемию и умеренную гиперкоагуляцию.

В группе пациентов с сочетанными формами патологии наблюдалось увеличение протромбинового времени, характеризующего внутрисосудистое свертывание по внешним механизмам и повышение фибринемии, что подтверждало фибринемию и умеренную гиперкоагуляцию.

Лишь в группе больных ВБ в сочетании с АГ выявлено угнетение системы фибринолиза (повышение в крови уровня фибринопептида А, как маркера риска развития тромбозов; достоверное удлинение XIIa-зависимого фибринолиза), сопровождающееся повышением содержания в плазме продуктов распада фибрина (РФМК) и фибриногена (D-димеры) на фоне снижения активности антикоагулянтных факторов (антитромбин III и протеина C).

В условиях сочетания ВБ с АГ выявлена преимущественная активация тромбоцитов на мембранных индукторах свертывания (АДФ и адреналин), повышение спонтанной агрегации, усиление суммарной реакции высвобождения и активности фактора Виллебранда.

Данные изменения на фоне усиленной пристеночной и внутрисосудистой активации свертывания в условиях выраженного эндотелиоза способствуют повышенному уровню тромбинемии. Это подтверждается микроромботическими и реологическими сдвигами у больных ВБ в сочетании с АГ, что способствует развитию ремоделирования сосудистой стенки.

Проведение корреляционного анализа между маркерами системного гемостаза и полиморфными вариантами генов у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружило взаимосвязи показателя активности плазминогена с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при обратной корреляции $-0,76041$ и $-0,62041$ соответственно ($p < 0,05$); фибронектина – с гомозиготами 4G/4G и генотипом 5G/4G гена плазминогена PAI1 при прямой корреляции $0,65041$ и $0,59041$ ($p < 0,05$). Изучение взаимосвязей уровня тромбоспондина с геном тромбоцитарного фактора роста (TGF- $\beta\beta$) показали достоверную прямую корреляцию $0,49041$ ($p < 0,05$).

В клинической картине обследованных больных вибрационной болезнью в

сочетании с АГ достоверно выше, чем в других группах обследованных, выявляются жалобы, характеризующие периферические сосудистые расстройства: парестезии и судороги, приступы акроангиоспазмов спонтанного и парадоксального характера, зябкость кистей и др.

В структуре артериальной гипертензии у больных сочетанной патологией преобладает систоло-диастолический вариант АГ, отмечается высокая вариабельность показателей САД и ДАД, увеличение скорости утреннего подъема САД. Больные ВБ в сочетании с АГ характеризуется преобладанием патологического типа суточной кривой артериального давления «non-dippers» при одновременном снижении физиологических вариантов СПАД-dippers, что свидетельствует о более высоком сердечно-сосудистом риске в отличие от группы изолированной АГ. У больных сочетанными формами патологии, в отличие от сравниваемых групп, увеличивается частота изменений максимальной систолической скорости и сосудистого сопротивления, нарастают изменения комплекса «интима-медиа» в сочетании с качественными показателями, что свидетельствует об ухудшении кровотока в дистальных сосудах конечностей при взаимном отягощении.

Ремоделирование периферических сосудов в условиях сочетания ВБ с АГ характеризуется дистально-проксимальным типом, в отличие от больных ВБ, где преобладает ремоделирование по дистальному типу. При этом наряду с закономерными для АГ изменениями в периферических артериях, наиболее выраженные структурно-функциональные изменения определены в лучевых артериях. Состояние микроциркуляторных процессов у больных ВБ в сочетании с АГ значительно отличается в худшую сторону от аналогичных показателей у пациентов сравниваемых групп, что свидетельствует об увеличении степени нарушения микроциркуляции при ВБ в сочетании с АГ, о возрастании доли спастического компонента при данном варианте, что приводит к дальнейшему расстройству микроциркуляторных процессов.

У больных ВБ в сочетании с АГ определяются прямые значимые корреляционные взаимосвязи параметров кровотока (базальной микроциркуляции,

индекса резистентности на лучевых артериях) от длительности вибрационной болезни и вибрационной чувствительности.

Множественный межсистемный корреляционный анализ позволил установить прямые и обратные взаимосвязи эндотелиально-гемостазиологических параметров друг с другом и с показателями сосудистых нарушений, включая кровоток, микроциркуляцию, ремоделирование. В условиях сочетания ВБ с артериальной гипертензией выявлены наиболее тесные дополнительные взаимосвязи индекса ТИМ/Д с клинико-функциональными показателями: частотой спонтанных ангиоспазмов, скоростью утреннего подъема САД, средним АД, индексом резистентности на лучевых артериях (RI), частотой выявления «non-dippers», факторами тромбоцитарного роста (VEGF), трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), адгезивными молекулами (sPECAM-1), частоты аллелей полиморфных вариантов 4G/4G гена активатора плазминогена (PAI1) обратная связь с показателем микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, активностью плазминогена, частотой аллелей полиморфных вариантов гена эндотелин-1 EDN1 и полиморфных аллелей гена T/T NOS3(e).

У больных ВБ в сочетании с АГ диагностическими критериями ранних эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений служат: вибрационная чувствительность, среднее АД, скорость утреннего подъема САД, показатель базальной микроциркуляции, частота выявления «non-dippers» и спонтанных ангиоспазмов, индекс резистентности в лучевых артериях; в числе эндотелиальных параметров – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), sP-селектин, среди показателей гемостаза – уровень тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), активность плазминогена, тромбоспондина, полиморфизм генов VEGF, PAI1 и TGF- $\beta 1$.

ВЫВОДЫ

1. Эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется экспрессией сигнальных молекул sPECAM-1, sVCAM-1 и sP-селектина, снижением индуцибельной NO-синтазы, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующего фактора роста (TGF- β 1).

2. Эндотелиальные маркеры при сочетанных вариантах вибрационной болезни и артериальной гипертензии ассоциированы с частотой неблагоприятных полиморфных вариантов генов, в виде нарастания частоты аллелей T/T гена NOS3(e), вариантов аллелей T/T гена эндотелина-1 и аллелей G/G гена трансформирующего фактора роста (TGF- β 1).

3. Системный гемостаз у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нарастанием уровня тромбоспондина и тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в условиях снижения активности плазминогена, нарастанием концентрации α_2 -макроглобулина и продуктов распада фибрина в виде фибринопептида А (FPA) и фибронектина.

4. Показатели системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией ассоциированы с повышенной частотой встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генов гемостаза аллелей 4G/4G полиморфизма гена плазминогена типа 1 (PAI1).

5. В условиях сочетания вибрационной болезни и артериальной гипертензии выявлены наиболее тесные связи индекса ТИМ/Д с уровнем базальной микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, частотой спонтанных ангиоспазмов, средним АД, скоростью утреннего подъема систолического артериального давления, индексом резистентности сосудистого сопротивления, частотой «non-dippers» по суточному профилю артериального давления с маркерами эндотелиальной дисфункции и гемостаза маркерами ассоциации с частотой встречаемости аллелей полиморфных вариантов аллелей

4G/4G гена плазминогена (PAI1), аллелей T/T гена NOS3(e) и аллелей T/T гена трансформирующего фактора TGF- β 1.

6. У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений: уровень индуцибельной NO-синтазы, эндотелиальный фактор роста сосудов(VEGF), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF β 1), адгезивная молекула (sPECAM-1), уровень тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), активность плазминогена, показатель тромбоспондина и фибринопептида A, полиморфизм генов плазминогена (PAI1), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3(e), эндотелина-1(EDN 1) и гена трансформирующего фактора T/T (TGF- β 1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией следует изучать уровень индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и трансформирующего фактора роста TGF- β 1.

2. У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией необходимо проводить генотипирование полиморфных аллелей 4G/4G (PAI1) и аллелей T/T гена трансформирующего фактора роста TGF- β 1 и аллелей T/T гена индуцибельной синтазы оксида азота NOS3(e) для оценки риска гемостазиологических осложнений.

3. Состояние эндотелиально-сосудистого гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией следует оценивать по следующим маркерам: уровню тромбоспондина и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), концентрации фибринопептида А и активности плазминогена.

4. У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией для оптимизации ранней диагностики эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений необходимо исследовать: вибрационную чувствительность, скорость утреннего подъема систолического артериального давления и частоту выявления «non-dippers» показатель базальной микроциркуляции, индекс резистентности в лучевых артериях; в числе эндотелиальных параметров – уровень индуцированного оксида азота iNOS3, трансформирующий фактор роста TGF- β 1, молекулу адгезии (sPECAM-1), среди показателей гемостаза – уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), активность плазминогена и фибринопептида А, полиморфизм генов плазминогена (PAI1), NOS3(e) и гена трансформирующего фактора T/T TGF- β 1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфат
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АОС	– антиоксидантная система
АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
БАВ	– биологически активные вещества
БТП	– бедная тромбоцитами плазма
ВБ	– вибрационная болезнь
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КИМ	– комплекс интима-медиа
НО	– нормализованное отношение
ОП	– оптическая плотность
ОТП	– обогащенная тромбоцитами плазма
ПВ	– протромбиновое время
ПМ	– показатель микроциркуляции
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПТВ	– протромбиновое время
РАС	– ренин-ангиотензиновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СПАД	– суточное профильное артериальное давление
$T_{\max}$	– время достижения максимальной агрегации
ТВ	– тромбиновое время
ТИМ	– толщина интима–медиа

ТИМ/Д	– соотношение толщины интима–медиа к диаметру сосуда
ФВ(vWF)	– фактор Виллебранда
ЦНС	– центральная нервная система
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
A2	– амплитуда на 2 мин
Amax	– амплитуда достижения максимальной агрегационной активности
Arg353Glu	– VII фактор системы свертывания крови
Arg506Gln	– V фактор системы свертывания крови
CF	– пульсовые колебания
EDN1	– ген эндотелеина 1
eNOS	– эндотелиальная NO-синтаза
FPA	– фибринопептид А
iNOS	– индуцибельная синтаза оксида азота
Kv	– коэффициент вариации
LF	– медленные (вазомоторные) колебания
NO	– оксид азота
PAI1-	– ген- активатор плазминогена типа 1
PDGF-BB	– уровень тромбоцитарного фактора роста
PECAM-1	– эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов
PI	– пульсаторный индекс
r	– коэффициент корреляции
RI	– расчетный индекс резистентности
sE-селектин	– растворимый E-селектин
sPECAM-1	– молекула адгезии тромбоцитов
sTM	– растворимый тромбомодулин
sVCAM-1	– сосудистая молекула адгезии
TGF- β 1	– уровень трансформирующего фактора роста β 1
TGF-BB	– ген тромбоцитарного фактора роста
VCAM-1	– молекула адгезии сосудистого эндотелия

VEGF-	– ген фактора роста эндотелия сосудов
VLA-4	– антиген-4
V _{max}	– максимальная систолическая скорость кровотока
V _{max} /V _{min}	– систоло-диастолический индекс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Т. Агеев // ЖСН. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
2. Андрушенко, Т. А. Болезни системы кровообращения у рабочих угольных шахт Украины, их профилактика с помощью молекулярно-генетических маркеров / Т. А. Андрушенко // Профессия и здоровье : материалы XII Всерос. конгресса V Всерос. съезда врачей-профпатологов. – М., 2013. – С. 73.
3. Ассоциация полиморфных маркеров UD и G7831A гена ACE с толщиной комплекса интима-медия и атеросклеротическим поражением сонных артерий у больных с артериальной гипертонией / О. Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 263.
4. Бабанов, С. А. Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий / С. А. Бабанов, Н. В. Вакурова, Т. А. Азовская. – Самара: ГБОУ ВПО СамГМУ : Офорт, 2012.
5. Бабанов, С. А. Вибрационная болезнь: от оценки условий труда к диагнозу / С. А. Бабанов, Е. В. Воробьева // Санитарный врач. – 2010. – № 9. – С. 21–27.
6. Бабанов, С. А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз / С. А. Бабанов, Н. А. Татаровская // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 35. – С. 1777.
7. Батищева, Г. А. Клинические проявления гипертонической болезни у работников железнодорожного транспорта / Г. А. Батищева, Ю. Н. Чернов, Е. В. Тонких // Проблема артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта и особенности фармакологической корреляции. – Воронеж : ИПЦ ВТУ, 2008. – С. 59–65.
8. Боева, О. И. Полиморфизм гена эндотелиальной синтетазы оксида азота у больных ишемической болезнью сердца / О. И. Боева, А. В. Ягода // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им.

И. И. Мечникова. Приложение. – 2007. – № 2(2). – С. 22.

9. Бойцов, С. А. Основные параметры микроциркуляторного кровотока в норме по данным лазерной доплеровской флоуметрии / С. А. Бойцов, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза // Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова : научные труды. – М. : РАЕН, 2009. – № 2. – С. 86–101.

10. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2011. – С. 34–42.

11. Василенко А. П. Особенности адгезивных взаимодействий эндотелия сосудистой стенки и тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Василенко Андрей Петрович ; Саратовский гос. мед. ун-т. – Саратов, 2006. – 144 с.

12. Васильев, С. А. Роль наследственности в развитии тромбозов / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 32–40.

13. Васильев, Ю. Г. Гомеостаз и пластичность мозга / Ю. Г. Васильев // М. : Предтеча, 2011. – С. 64–65.

14. Ватутин, Н. Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101–106.

15. Вельков, В. В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В. В. Вельков // Лабораторная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 59–65.

16. Взаимосвязь «сосудистого» возраста с показателями субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки у женщин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале «SCORE» / С. Ж. Уразалина [и др.] // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 271–276.

17. Витковский, Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С. 745–753.

18. Власенко, В. В. Состояние гормональной системы при вибрационной

болезни в сочетании с артериальной гипертензией в ближайший и отдаленный периоды : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Власенко Виктор Владимирович ; Новосиб гос. мед. акад. – Новосибирск, 2005 – 206 с.

19. Власова, С. П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С. П. Власова, М. Ю. Ильченко, Е. Б. Казакова // М. : Медицина, 2010. – С. 235–238.

20. Влияние тромбоза на васкулоэндотелиальный фактор роста / Е. И. Бувеч [и др.] // IV Национальный конгресс терапевтов. – М., 2009. – С. 38.

21. Волошин, П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов // Харьков, 2006. – С. 92.

22. Воробьева, Е. В. Особенности диагностики и течения вибрационной болезни в условиях современного производства / Е. В. Воробьева, С. А. Бабанов // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 5 – С. 28–30.

23. Гафаров, В. В. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней: прогностическое значение гипертрофии миокарда в сибирской популяции / В. В. Гафаров [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 31, № 5. – С. 53–58.

24. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии / В. В. Носиков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 (приложение). – С. 241.

25. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л. О. Минушкина [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 41–46.

26. Герасименко, О. Н. Системные механизмы ремоделирования сосудов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией и атеросклерозом: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16, 14.00.05 / Герасименко Оксана Николаевна ; Новосиб. Гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2007. – 339 с.

27. Герасименко, О. Н. Особенности системного гемостаза при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью в зависимости от типа вибрации / О. Н. Герасименко, З. К. Чачибая // Медицина труда и

промышленная экология. – 2014. – № 3 – С. 7.

28. Гомазков, О. А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга / О. А. Гомазков // М. : Информационно-справочное издание, 2009. – 124 с.

29. Гусев, Е. М. Молекулы адгезии sVcaM-1 при различных формах ишемической болезни сердца / Е. М. Гусев, В. Г. Пальцева // Ишемическая болезнь сердца. – 2009. – № 2. – С. 11–14.

30. Данин, Г. Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах / Г. Данин // Здоровье Украины. – 2014. – № 5. – С. 22–23.

31. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.

32. Диагностика сосудистых нарушений при вибрационной болезни на основе изучения лейкоцитарно-эндотелиальных механизмов / О. Н. Герасименко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 10. – С. 21–25.

33. Динамика сдвигов тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в процессе восстановительного лечения больных вибрационной болезнью / И. А. Несина [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 4 (114).

34. Динамика частоты фатальных и не фатальных осложнений артериальной гипертензии в популяции рабочих виброопасных профессий при 15-летнем наблюдении / В. А. Дробышев // Кардиология. – 2009. – № 5.

35. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами / В. П. Михин [и др.] // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С. 52–55.

36. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб., 2007. – С. 138–196.

37. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ / Н. Дрейпер, Г. Смит. – М. : Издат. дом «Вильямс», 2007.

38. Захаренков, В. В. Вопросы профилактики вибрационной болезни / В. В. Захаренков // Материалы III Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск : Югус-Принт, 2008. – С. 544–546.

39. Захаренков, В. В. Клинические проявления вибрационной патологии у шахтеров Кузбасса / В. В. Захаренков // Гигиена, организация здравоохранения, профпатология: материалы XLV науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Новокузнецк, 2010.

40. Захаренков, В. В. Нарушение функции сосудистого эндотелия и его коррекция при вибрационной болезни / В. В. Захаренков // Материалы международного конгресса по приполярной медицине. – Новосибирск, 2006. – С. 227–228.

41. Захаренков, В. В. Прогнозируемый и реализованный профессиональный риск у шахтеров виброопасных профессий / В. В. Захаренков // Безопасность жизнедеятельности: экологические, производственные, правовые, медико-биологические и социальные аспекты : труды I Междунар. науч.-практ. конф. – Новокузнецк, 2005. – С. 126–128.

42. Захаренков, В. В. Профессиональные заболевания и полипатии / В. В. Захаренков // Инновационные технологии в медицине труда: материалы всерос. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 264–266.

43. Захаренков, В. В. Сопутствующие хронические заболевания у больных с профессиональной патологией / В. В. Захаренков // Вестник Российской Академии Естеств. наук Западно-Сиб. отделения. Вып. 13. – Новокузнецк, 2011. – С. 54–57.

44. Захаренков, В. В. Терапевтическая коррекция при вибрационной болезни у работников угледобывающих предприятий Кузбасса / В. В. Захаренков, А. В. Битюков // Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению : вестник Кузбасского Научного Центра. – Кемерово, 2012. – № 15. – С. 169–171.

45. Захаренков, В. В. Хронические заболевания у больных с профессиональной патологией / В. В. Захаренков // Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека : материалы XLVI науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии».

– Кемерово : Примула, 2011. – С. 67–70.

46. Захаренков, В. В. Подходы к разработке лечебно-оздоровительных мероприятий для профилактики вибрационной болезни / В. В. Захаренков // Гигиена, организация здравоохранения, профпатология : материалы XII науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Новокузнецк, 2006. – С. 60– 61.

47. Зубаиров, Д. М. Роль микровезикул в гемостазе – новое направление в изучении патофизиологии гемостаза / Д. М. Зубаиров, М. Д. Зубаирова // Вестник гематологии. – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 15–20.

48. Иваненко, В. В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска / В. В. Иваненко, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 290–295.

49. Ивашкин, В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 59 с.

50. Измеров, Н. Ф. Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008–2017 гг. Пути и перспективы реализации / Н. Ф. Измеров // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 6. – С. 1–9.

51. Измеров, Н. Ф. Профессиональная патология / Н. Ф. Измеров // Национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 784.

52. Какулия, М. Ш. Гемостаз у лиц с факторами риска ишемической болезни сердца / М. Ш. Какулия // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 4. – С. 67–75.

53. Камкин, А. Г. Физиология и молекулярная биология мембран клеток / А. Г. Камкин // М. : Предтеча, 2008. – 123 с.

54. Канищева, Е. М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов / Е. М. Канищева, А. А. Федорович // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 1 (51). – С. 65–70.

55. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Врач. – 2011. – № 5. – С. 2–6.

56. Каримова, Л. К. Профилактика профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у слесарей-ремонтников современных нефтехимических производств / Л. К. Каримова, Д. Ф. Гизатуллина, А. Э. Бакирова, – Уфа, 2010. – С. 36.

57. Карпов, Ю. А. Диуретики и артериальная гипертензия: что будет впереди? / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 17 (18). – С. 1095–1100.

58. Картапольцева, Н. В. Оценка клинико-функциональных изменений нервной системы при воздействии локальной вибрации и шума на работающих : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.50 / Картапольцева Наталья Валерьевна ; Ангарск. Фил. НИИ мед. тр. и экол. чел. – Иркутск, 2008. – 135 с.

59. Киприна Е. С. Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом, подвергшихся чрезкожным коронарным вмешательствам : дис. ... канд. биол. Наук : 14.03.10, 14.01.05 / Киприна Елена Сергеевна ; НИИ комп. проб. серд.-сосуд. забол. – Москва, 2011. – 168 с.

60. Клеточно-молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / Л. А. Шпагина [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6.

61. Клинические значимые нарушения гемостаза и периферического кровотока при сердечно-сосудистой патологии в профессиональной клинике: оптимизация лечения / Л. А. Шпагина [и др.] // Профессия и здоровье : материалы 12-го Всерос. конгр.; 5-й Всерос. съезд врачей-профпатологов. – М., 2013. – С. 115–121.

62. Кобалава, Ж. Д. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов (обзор) / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 91–99.

63. Кобалава, Ж. Д. Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. А. Рубанова // Русский

медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 624–628.

64. Кобалава, Ж. Д. Неинвазивные методы исследования сосудистого русла в клинической практике / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4. – С. 5–7.

65. Коваль, Е. А. Гипергомоцистеинемия и целесообразность ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Коваль, П. А. Каплан // Междунар. мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 15–17.

66. Комбинации аллелей генов NOS3 и CYBA и риск развития эссенциальной артериальной гипертензии у мужчин / П. И. Макаревич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9(3). – С. 4–9.

67. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией / Б. И. Гельцер [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 24–38.

68. Комплексная оценка гемостаза и сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии и вибрационной болезни в динамике лечения / Л. А. Шпагина [и др.] // Профессия и здоровье : материалы 12-го Всерос. конгр.; Всероссийский съезд врачей-профпатологов, 5-й. – М., 2013. – С. 121–123.

69. Косарев, В. В. / Профессиональные заболевания нервной системы / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. – СПб. : Питер, 2014. – С. 43–59.

70. Косарев, В. В. Профессиональные заболевания медицинских работников / В. В. Косарев. – СПб. : Офорт, 2014. – С. 189–202.

71. Костюк, И. Ф. Фибронектин и функция эндотелия при силикозе в сочетании с артериальной гипертензией / И. Ф. Костюк, Е. П. Нагорная, А. А. Калмыков // Одесский медицинский журнал: науч.-практ. журн. – 2011. – № 2. – С. 58–60.

72. Кравченко, Н. А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 1. – С. 82–89.

73. Крыжановский, Г. Н. Основы общей патофизиологии /

Г. Н. Крыжановский. – СПб. : Питер, 2011. – С. 47–54.

74. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник, – Чита : Экспресс-издательство, 2010.

75. Куприна, А. А. Ингибиторы эндотелиновых рецепторов: новый класс лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности / А. А. Куприна, Ю. Б. Белоусов // Фарматека. – 2005. – № 8. – С. 32–35.

76. Курицын, С. Н. Участие эндотелина-1 в гемодинамических изменениях при остром стрессе / С. Н. Курицын, Т. М. Командресова // Бюл. СГМУ. – 2005. – № 2. – С. 134–136.

77. Лагутина, Г. Н. Классификация вибрационной болезни в современных условиях с точки зрения доказательной медицины / Г. Н. Лагутина // Связь заболевания с профессией с позиции доказательной медицины : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Казань, 2011. – С. 107–110.

78. Лишманов, Ю. Б. Взаимодействие ц-опиоидных рецепторов с ионными каналами и G-белками / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Н. В. Соленкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – № 2. – С. 62–74.

79. Лосева, М. И. Артериальная гипертония у рабочих виброопасных профессий предприятия самолетостроения / М. И. Лосева, А. В. Ефремов, В. А. Дробышев. – Новосибирск : Сибмедиздат, 2004. – 204 с.

80. Лукьянов, М. М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 3 (53). – С. 156–160.

81. Маздорова, Е. В. Ассоциации полиморфизма некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с атеросклеротическим поражением стенки сонных артерий / Е. В. Маздорова // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 4 (132). – С. 65–71.

82. Маркеры дисфункции эндотелия при остром инфаркте миокарда / Е. Ф. Котовщикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 46–47.

83. Медведев, И. Н. Коррекция первичного гемостаза при артериальной гипертонии с метаболическим синдромом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06, 14.00.16 / Медведев Илья Николаевич ; Гос. ин-т усов. врачей Минобороны РФ. – М., 2006. – 230 с.

84. Медведева Н. А. Участие секреторной функции эндотелия в регуляции сосудистого тонуса в норме и при адаптивных физиологических реакциях / Н. А. Медведева // Российский физиологический журнал. – 2004. – № 8. – С. 509–510.

85. Малютина, Н. Н. Клинико-патогенетические параллели формирования гипертонической болезни и язвенной болезни у работников железнодорожного транспорта / Н. Н. Малютина, С. В. Лузина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 3 (22). – Часть 4. – С. 83–83.

86. Малютина, Н. Н. Десквамированные эндотелиоциты и оксид азота как маркеры дисфункции и повреждения эндотелия при остеоартрозе у работников физического труда / Н. Н. Малютина, М. С. Невзорова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 10. – С. 69–71.

87. Мишина, Е. А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сочетанной кардиореспираторной патологии / Е. А. Мишина // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 354–357.

88. Моисеев, В. С. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Сердце. – 2010. – Т. 1, № 5. – С. 228–231.

89. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца / Н. Раичевич [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 11–14.

90. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб. : ФормаТ, 2006. – 208 с.

91. Намаканов, Б. А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б. А. Намаканов, М. М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 6. –

С. 98–101.

92. Новиков, В. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В. В. Новиков, А. Ю. Барышников, А. В. Караулов // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249–253.

93. Новицкий, В. В. Патолофизиология / В. В. Новицкий, Е. Д. Гольдберг, О. И. Уразова. – СПб. : Медицина, 2009. – С. 48–51.

94. О состоянии эндотелия при остром инфаркте миокарда до и на фоне лечения тромбозом / Е. Ф. Котовщикова [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – М., 2009. – № 3(39). – С. 33–37.

95. Овсянникова, Л. Б. Производственная вибрация : учеб. пособие / Л. Б. Овсянникова, Г. Г. Максимов, В. О. Красовский. – Уфа : Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014. – 156 с.

96. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы / Р. Г. Оганов // Терапевтический архив. – 2008. – № 6. – С. 22–24.

97. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4(3). – Ч. I. – С. 4–9.

98. Олещенко, А. М. Оценка влияния уровней производственной вибрации на здоровье шахтеров : методические рекомендации / А. М. Олещенко, А. П. Михайлуц, В. В. Захаренков. – Кемерово : Изд-во ГУ НИИ КППЗ СО РАМН, 2004. – 22 с.

99. Омелянович, Д. А. Паракринная функция эндотелия / Д. А. Омелянович, А. Е. Губарева // Вопр. биол., мед. и фармак. химии. – 2006. – № 3. – С. 51–56.

100. Определение индивидуального генетического риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Методическое пособие по молекулярной генетике ; под ред. В. А. Ткачука / Л. М. Самоходская [и др.]. – М. : Изд-во Моск. ун-та, 2010. – 80 с.

101. Орлов, Р. С. Нормальная физиология / Р. С. Орлов. – СПб. : Питер,

2010. – С. 57–59.

102. Особенности формирования сердечно-сосудистых заболеваний у работников нефтяной промышленности и их профилактика / А. Б. Бакиров [и др.] // Уфа, 2010. – С. 30.

103. Остроумова, О. Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) / О. Д. Остроумова, Р. Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 59–62.

104. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2009. – 288 с.

105. Панков, В. А. Профессиональный риск у работающих в контакте с физическими факторами в основных отраслях промышленности Сибири / В. А. Панков, М. В. Кулешова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3. – С. 24–28.

106. Панков, В. А. Современные проблемы гигиены труда и формирования здоровья работающих в ведущих отраслях промышленности Восточной Сибири / В. А. Панков, В. С. Рукавишников, С. Ф. Шаяхметов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 4. – С. 5–9.

107. Петрищев, Н. Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев // Омский научный вестник. – 2005. – № 1. – С. 20–22.

108. Полиморфизм гена АПФ как критерий риска развития артериальной гипертензии при воздействии шума и вибрации / Л. П. Кузьмина [и др.] // Профессия и здоровье : материалы XII Всерос. конгресса V Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – М., 2013. – С. 285.

109. Поляков, В. Я. Особенности суточного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях Севера / В. Я. Поляков // Клиническая медицина. – 2011. – № 5. – С. 34–37.

110. Потеряева, Е. Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий / Е. Л. Потеряева // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 4 (114). – С. 52–53.

111. Применение блокатора АТ1-рецепторов ангиотензина II валсартана у

пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М. Л. Максимов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11 (5). – С. 301–305.

112. Проблемы гигиенической безопасности и управления факторами риска для здоровья населения / В. О. Красовский [и др.] // Научные труды, посвященные 85-летию ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора. – Нижний Новгород, 2014. – С. 105–107.

113. Провоспалительные цитокины и мутации генов системы гемостаза при ишемической болезни сердца / Е. Н. Сюльжина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2009. – Т. 24, № 1. – С. 137.

114. Протасов, К. В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое remodelирование при артериальной гипертензии / К. В. Протасов, Д. А. Синкевич, О. В. Федоришина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17(5). – С. 448–454.

115. Профессиональная заболеваемость в Кемеровской области в 2012 году : информационный бюллетень / под ред. В. А. Куракина. – Кемерово, 2013. – 95 с.

116. Профессиональная и производственно обусловленная заболеваемость у горнорабочих: особенности формирования и профилактика / З. С. Терегулова [и др.] // Уфа, 2010. – 176 с.

117. Профессиональные болезни / Н. А. Мухин [и др.] – М. : ИНФРА-М, 2013. – 496 с.

118. Профилактическая и клиническая медицина / Е. Н. Сюльжина [и др.] // Терапевтические проблемы пожилого человека : материалы Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 339–340.

119. Пульсовое давление как фактор риска поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией / А. А. Дзизинский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 27–30.

120. Раичевич Н. Оценка прогностической значимости уровней молекул адгезии sICAM-1, VSCAM-1 и других маркеров воспаления у больных хронической ишемической болезни сердца : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Раичевич Наталия ; ПМГМУ им. И.М. Сеченова. – М., 2014. – 117 с.

121. Реабилитационные технологии лиц виброопасных профессий на

современном этапе / Е. Л. Потеряева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 11. – С. 20–25.

122. Ремоделирование периферических сосудов при кардиоваскулярной патологии. Вопросы патогенеза и лечения с использованием телмисартана / Л. А. Шпагина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 11.

123. Ремоделирование периферических сосудов при артериальной гипертензии в условиях профессионального риска: вопросы патогенеза и лечение с применением телмисартана / Л. А. Шпагина [и др.] // Терапевт. арх. – 2009. – № 12. – С. 19–23.

124. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний / Ф. Г. Раушания [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 663–667.

125. Роль генов регуляции сосудистого тонуса в патогенезе венозного тромбоза у носителей мутаций в генах факторов II и V молодого возраста / А. П. Полякова [и др.] // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы VI Всерос. конф. с междунар. участием. – М., 2013. – С. 330–332.

126. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоэмболических осложнений / В. М. Шмелева [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2012. – Т. 39, № 1. – С. 106–117.

127. Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни / Н. В. Рутковская [и др.] // Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии: мат-лы IV Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2008. – С. 25–26.

128. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в раннем развитии ишемической болезни сердца / Е. Ю. Андреев [и др.] // Молекулярный полиморфизм человека: структурное и функциональное разнообразие биомакромолекул : Монография. Т. 1 / под ред. С. Д. Варфоломеева. – М.: РУДН, 2007. – С. 312–343.

129. Роль Р и Е-селектина как маркеров эндотелиоза у больных ИБС, с эндоваскулярными вмешательствами, ретромбозами / Е. Ф. Котовщикова [и др.] //

Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека : материалы III всерос. науч.-практ. конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2010. – С. 308.

130. Роль раннего старения сосудов в генезе артериальной гипертензии / В. А. Милягин [и др.] // Материалы VI междунар. конф. по артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. – Витебск, 2011. – С. 37–41.

131. Рукавишников, В. С. Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и Севера / В. С. Рукавишников. – Иркутск, 2008. – 208 с.

132. Русанова, Д. В. Электронеуромиография в диагностике вибрационной болезни и профессиональной полиневропатии / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 6. – С. 31–35.

133. Самородская, И. В. Сердечно-сосудистые заболевания: принципы статистического учета в разных странах / И. В. Самородская // Здравоохранение Российской Федерации. – 2009. – № 7. – С. 61–64.

134. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619–624.

135. Смирнов, В. М. Физиология сенсорных систем и высшей нервной деятельности / В. М. Смирнов, С. М. Будылина. – М. : Предтеча, 2009. – С. 35–37.

136. Смирнова, Е. Л. Индивидуальные особенности метаболизма соединительной ткани у больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, Н. Г. Никифорова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5(87).

137. Смирнова, Е. Л. Роль клеточных маркеров в формировании особенностей течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде / Е. Л. Смирнова, Е. Л. Потеряева, Н. Г. Никифорова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6.

138. Струкова, С. М. Роль тромбоцитов и сериновых протеаз в сопряжении

свертывания крови и воспаления / С. М. Струкова // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 10. – С. 1314–1331.

139. Суворов, В. Г. Новый подход к реабилитации больных вибрационной болезнью / В. Г. Суворов, А. Е. Шелехова // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – 4 с.

140. Сушкевич, Г. Н. Патологические системы гемостаза при тромбофилиях / Г. Н. Сушкевич // Патогенез. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 4–23.

141. Тарасова, О. А. Влияние ФНО- α на формирование структурно-функционального ремоделирования сердца у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии / О. А. Тарасова, Л. М. Василец, А. В. Туев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 82. – С. 317–318.

142. Тихонов, П. П. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления / П. П. Тихонов, Л. А. Соколова // Кардиология. – 2010. – № 3. – С. 18–23.

143. Туев, А. В. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями / А. В. Туев, Е. А. Китаева, О. В. Хлынова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 4–7.

144. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 9 (33). – С. 49–60.

145. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–3. – С. 611–617.

146. Филимонов, С. Н. Научное обоснование прогнозирования возникновения ишемической болезни сердца у рабочих угольной и алюминиевой промышленности : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.50 / Филимонов Сергей Николаевич ; Науч. цент. мед. экол. В-Сиб. науч. цент. СО РАМН. – Иркутск,

2007. – 213 с.

147. Фомин, В. В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II показаны большинству больных артериальной гипертензией? / В. В. Фомин // Системные гипертензии. – 2008. – № 1. – С. 34–39.

148. Холодкова, Н. Б. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция антагонистами рецепторов ангиотензина II у больных хроническим легочным сердцем : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Холодкова Наталия Борисовна ; Моск. гос. мед.-стом. ун-т. – М., 2006. – 143 с.

149. Холодова, Е. А. Клиническая эндокринология / Е. А. Холодова. – СПб. : Питер, 2011. – 105 с.

150. Хубутя, М. Ш. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата / М. Ш. Хубутя, О. П. Шевченко. – М. : Рефарм, 2004. – С. 272.

151. Хурс, Е. М. Особенности ремоделирования сердца и оценка различных подходов к диагностике гипертрофии левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Е. М. Хурс, А. Н. Дмитриев, А. В. Поддубная // Уральский медицинский журнал – 2009. – № 11 (65). – С. 86–90.

152. Цфасман, А. З. Систолическая гипертензия у людей старших возрастов / А. З. Цфасман. – М. : Медицина, 2011. – 178 с.

153. Чазова, И. Е. Новые возможности в лечении больных легочной артериальной гипертензией: Европейские рекомендации 2009 г. / И. Е. Чазов, С. Н. Наконечников, Т. В. Мартынюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 2. – С. 86–99.

154. Чазова, И. Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) / И. Е. Чазов, Л. Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2009. – Т. 9(1). – С. 18.

155. Чачибая, З. К. Клинически-значимые нарушения гемостаза и периферического кровотока при вибрационной болезни в сочетании с

артериальной гипертензией: оптимизация лечения / З. К. Чачибая, Л. А. Шпагина, Г. В. Кузнецова // Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Белокуриха, 2013. – С. 166–168.

156. Широкова, Т. Е. Активация тромбоцитов и изменения эритроцитов как причина возникновения тромботических и реологических нарушений у больных ИБС / Т. Е. Широкова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 1. – С. 62–70.

157. Широкова, Т. Е. Активация тромбоцитов и изменения эритроцитов как причина возникновения тромботических и реологических нарушений у больных ИБС / Т. Е. Широкова, А. В. Ваваев, Н. Л. Довлатова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 1. – С. 62–70.

158. Шиффман, Ф. Д. Патопфизиология Крови / Ф. Д. Шиффман. – М. : Бином, 2007. – С. 176–182.

159. Шишкин, А. Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины / А. Н. Шишкин // Врачебные ведомости. – 2008. – № 3 (45). – С. 6–19.

160. Шляхто, Е. В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 7 (1). – С. 12–17.

161. Шпагин, И. С. Диагностически значимые маркеры системного гемостаза при коморбильных состояниях в клинике внутренних болезней / И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, З. К. Чачибая // Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Белокуриха, 2013. – С. 173–174.

162. Шпагина, Л. Н. Методология оценки рисков развития вибрационной болезни у шахтёров : монография / Л. Н. Шпагина, В. В. Захаренков. – Новокузнецк : МОУ ДПО ИПК, 2007. – 87 с.

163. Шпагина, Л. А. Лечение сосудистых и гемостазиологических нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной

болезнью / Л. А. Шпагина, З. К. Чачибая // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3.

164. Шпагина, Л. Н. Вибрационная болезнь у работников угольных предприятий Кузбасса. Особенности клиники и характер течения / Л. Н. Шпагина, В. В. Захаренков, С. Н. Филимонов // Фундаментальные исследования – 2012. – № 10. – С. 153–156.

165. Шпагина, Л. Н. Профессиональная патология у рабочих промышленных предприятий / Л. Н. Шпагина, В. В. Захаренков // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4. – С. 158–160.

166. Шурыгин, М. Г. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на уровень коллагено образования в процессе развития постинфарктного кардиосклероза / М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина, Н. Н. Дремина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 53–56.

167. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4. – С. 7–11.

168. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечнососудистой системы и методы ее коррекции / Е. Н. Ющук [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 3. – С. 85–88.

169. Яблучанский, Н. И. Атеросклероз и артериальная гипертензия / Н. И. Яблучанский, Н. В. Макиенко. – М. : Предтеча, 2011. – 138 с.

170. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study / P. Bichu [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2009. – № 5. – P. 129–140.

171. Aronow, W. S. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lowering drug / W. S. Aronow, C. Ahn // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 90. – P. 147–149.

172. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults / I. J. Kullo [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196, N 2. – P. 905–912.

173. Association of some vascular genetic markers with different forms of

preeclampsia / G. S. Demin [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 331–333.

174. Associations of apolipoprotein E gene with ischemic stroke and intracranial atherosclerosis / S. Abboud [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 16, № 8. – P. 955–960.

175. Badimon, L. Pathogenesis of thrombosis / L. Badimon, J. Badimon, V. Fuster // Thrombosis in cardiovascular disease ; Eds. V. Fuster, M. Verstraete. – Philadelphia, 2012. – P. 17–39.

176. Bernstein, H. B. CD4 expression on activated NK cells: ligation of CD4 induces cytokine expression and cell migration / H. B. Bernstein, M. C. Plasterer, S. E. Schiff // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 6. – P. 3669–3676.

177. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk / G. Corrao [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – № 29. – P. 610–618.

178. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin Pharmacol Ther. – 2010. – № 69. – P. 89–95.

179. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction / K. Bishu [et al.] // Am. Heart. J. – 2012. – № 164 (5). – P. 763–770.

180. Bliziotis, I. A. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. A. Bliziotis, A. Destounis, G. S. Stergiou // J. Hypertens. – 2012. – № 30. – P. 1289–1299.

181. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey / C. Prugger [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – № 29 (8). – P. 1641–1648.

182. Boulanger, C. M. The endothelium: a modulator of cardiovascular health and disease / C. M. Boulanger, P. M. Vanhoutte // Endothelium. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 187–203.

183. Bouvier, E. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type

natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea / E. Bouvier, A. C. Solal // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – № 40. – P. 1794–1800.

184. Brunner, J. R. Cockcroft, J. Deanfield Endothelial function and dysfunction / J. R. Brunner, J. Cockcroft // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P. 233–46.

185. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood – evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia / M. Siriwardena [et al.] // Circulation. – 2010. – № 122. – P. 255–264.

186. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management / J. M. Arnold [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2008. – № 22. – P. 23–45.

187. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries / K. Kotseva [et al.] // Lancet. – 2009. – № 373. – P. 929–940.

188. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study / V. Nambi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – № 55. – P. 1600–1607.

189. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and $\Phi\text{HO-}\alpha$ are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease / A. Kablak-Ziembicka [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 214, № 1. – P. 185–190.

190. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation / R. J. Berckmans [et al.] // Thromb. Haemost. – 2011. – № 85 (4). – P. 639–646.

191. Cerivastatin reduces cytokine-induced surface expression of ICAM-1 via increased shedding in human endothelial cells / M. Landsberger [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 190, № 1. – P. 43–52.

192. Characterization of a small molecule PAI-1 inhibitor, ZK4044 / C. Aieng [et al.] // Tromb. Res. – 2005. – Vol. 115, № 4. – P. 341–350.

193. Charakida, M. Endothelial dysfunction in childhood infection /

M. Charakida, A. E. Donald, M. Terese. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 13. – P. 1660–1665.

194. Chowdhury, P. The appropriate use of biomarkers in heart failure / P. Choudhary, R. Choudhary, A. Maisel // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – № 96 (5). – P. 901–913.

195. Ciaccio, M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // *Therap. and Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 219–224.

196. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis / N. Werner [et al.] // Arterioscler. Th romb. Vasc. Biol.* – 2006. – № 1. – P. 112–116.

197. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and Φ HORII in patients with coronary artery disease / M. Hajilooi [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2004. – Vol. 33, № 3. – P. 263–275.

198. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men / P. M. Ridker [et al.] // *Circulation*. – 2008. – № 118. – P. 2243–2251.

199. Cuende, J. I. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation / J. I. Cuende, N. Cuende, J. Calaveras-Lagartos // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2351–2358.

200. Deanfield, J. Endothelial function and dysfunction / J. Deanfield // *J. Hypertension*. – 2011. – Vol. 23. – P. 7–17.

201. Deem, T. L. Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) activation of endothelial cell matrix metalloproteinases: role of reactive oxygen species / T. L. Deem, J. M. Cook-Mills // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 2385–2393.

202. Deletion/insertion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and white matter hyperintensities in dementia: a pilot study / N. Purandare [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – Vol. 54, № 9. – P. 1395–1400.

203. Dennis, M. Mechanisms of clinical signs / M. Dennis, W.T. Bowen, L. Cho. – Churchill. Livingstone : Elsevier, 2012. – Vol. XXII. – 585 p.

204. Difficulties in achieving arterial hypertension control / G. Sur [et al.] // *Maedica (Buchar)*. – 2011. – № 6 (2). – P. 114–119.
205. Divergent effects of 17 β -estradiol on human vascular smooth muscle and endothelial cell function diminishes TNF- α -induced neointima formation / R. Nintasen [et al.] // *Biochem. Biophys. Res Commun.* – 2012. – Mar 23.
206. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials / P. Costanzo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – № 56. – P. 2006–2020.
207. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials / E. P. Bray [et al.] // *Ann Me.* – 2010. – № 42. – P. 371–386.
208. Drexler, H. Endothelial dysfunction in human disease / H. Drexler // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 51–60.
209. Effects of TNF- α and curcumin on the expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor in human endothelial cells / B. Nan [et al.] // *Thrombosis Res.* – 2005. – Vol. 115(5). – P. 417–426.
210. Endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 and type 2 diabetic patients without clinical macrovascular complications / G. de Mattia [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 79, № 2. – P. 337–342.
211. Endothelial intercellular adhesion molecule (ICAM)-2 regulates angiogenesis / M. T. Huang [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1636–1643.
212. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – № 33. – P. 1635–1701.
213. European Society of HypertensionEuropean Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. – *J. Hypertens*, 2013.

214. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model / J. Redon [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – № 28. – P. 1770–1777.
215. Feletou, M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) / M. Feletou, P. M. Vanhoutte // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. H985–H1002.
216. Fujiwara, T. Decreased plasma and cardiac matrix metalloproteinase activities in patients with coronary artery disease and treated with pravastatin / T. Fujiwara, S. Saito, T. Osanai // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 10. – P. 146–151.
217. Galkina, E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2292–2301.
218. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. D'Agostino [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 117. – P. 743–753.
219. Genetic markers for trait anxiety as one of the risk factors for cardiovascular diseases (WHO-MONICA program, MONICA-Psychosocial subprogram) / Н. С. Юдин [в числе др. В. В. Гафаров] // *TERAPEVTICHESKII ARKHIV.* – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 47–51.
220. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis manage met, end prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – 2011. – P. 36.
221. Heart failure biomarkers: focus on interleukin-1 receptor-like 1-based blood tests / K. Broch [et al.] // *Drugs. Today (Barc).* – 2012. – № 48 (7). – P. 479–491.
222. Heat production of atherosclerotic plaques and infl ammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes / C. Stefanadis [et al.] // *J. Mol. Cel. Cardiol.* – 2010. – Vol. 32. – P. 43–52.
223. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R. W. Colman [et al.] // Philadelphia, 2006. – 1827 p.
224. Hoepfner, C. Therapeutic inertia and control of high blood pressure in primary health care units / C. Hoepfner, S. C. Franco // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2010. – N 95 (2). – P. 223–228.

225. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism and risk of coronary artery disease / M. Kerkeni [et al.] // *Clinical. Chemistry.* – 2006. – Vol. 52. – P. 53–58.
226. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study / R. G. Oganov [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – № 18 (2). – P. 224–232.
227. Iglarz, M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction / M. Iglarz, M. Clozel // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50, № 6. – P. 621–628.
228. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients / P. M. Okin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – № 30. – P. 802–810.
229. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) Lys56Met and Gly241Arg gene variants, plasma-soluble ICAM1 concentrations, and risk of incident cardiovascular events in 23,014 initially healthy white women / R. Y. Zee [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 12. – P. 3152–3157.
230. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension / L. Morgan [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 355–362.
231. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial / Y. Zhang [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – № 32. – P. 1500–1508.
232. Is there a predictive profile for clinical inertia in hypertensive patients? An observational, cross-sectional, multicenter study / V. Gil-GuillOn [et al.] // *Drugs. Aging.* – 2011. – № 28 (12). – P. 981–992.
233. Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M. M. Redfield [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – № 40. – P. 976–982.
234. Kurtz, T. W. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers / T. W. Kurtz, U. Klein // *Hypertens. Res.* – 2009. – № 32(10). – P. 826–834.
235. Lawson, C. ICAM-1 signaling in endothelial cells / C. Lawson, S. Wolf // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 22–32.
236. Lifton, R. P. Molecular mechanisms of human hypertension / R. P. Lifton, A. G. Gharavi, D. S. Geller // *Cell.* – 2001. – № 104. – P. 545–556.

237. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / G. Mancia [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – № 49. – P. 1265–1270.

238. Loss of the aryl hydrocarbon receptor induces hypoxemia, endothelin-1, and systemic hypertension at modest altitude / L. N. Alund [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 803–809.

239. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides / M. Ala-Kopsala [et al.] // *Clin. Chem*. – 2008. – № 50. – P. 1576–1588.

240. Muller, G. Oxidative stress and endothelial dysfunction / G. Muller, C. Gottss, H. Morawietz // *Haemostaseologie*. – 2007. – Feb. – Vol. 27 (1). – P. 5–12.

241. Nakagami, H. A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms / H. Nakagami, K. S. Jensen, J. K. Liao // *Ann. Med*. – 2008. – № 35(6). – P. 398–403.

242. Novel Strategy for Myocardial Protection by Combined Antibody Therapy Inhibiting Both P-Selectin and Intercellular Adhesion Molecule-1 Via Retrograde Intracoronary Route / S. Fukushima [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. I-251–I-256.

243. N-terminal proBNP predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients / P. Bettencourt [et al.] // *Circulation*. – 2007. – № 110. – P. 2168–2174.

244. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study / R. Berger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – № 55. – P. 645–653.

245. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien [et al.] // *J. Hypertens*. – 2013. – Sep 11.

246. On behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project / J. K. Vishram [et al.] // *Hypertension*.

– 2012. – № 60. – P. 1117–1123.

247. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity / L. Lazaros [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 757–759.

248. Platelet and monocyte antigenic complexes in the pathogenesis of heparininduced thrombocytopenia (HIT) / L. Rauova [et al.] // J. Thromb. Haemostas. – 2009. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 249–252.

249. Polymorphism of vascular tone regulating genes and the risk of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia / A. P. Polyakova [et al.] // Hematologica. Abstract book. – 2013. – Vol. 98. – Suppl. 1.

250. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases / D. V. Serebryanaya [et al.] // Clin. Chem. – 2010. – № 56. – P. 1166–1176.

251. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension / D. M. Rolande [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2011.

252. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia / A. Flex [et al.] // J. Intern. Med. – 2007. – Vol. 262, № 1. – P. 124–130.

253. Qin, Y. Q. Echo-tracking technology for evaluating the impact of blood pressure on vascular endothelial function / Y. Q. Qin, A. H. Chen, X. M. Tang // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2012. – March. – № 32 (3). – P. 396–399.

254. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view / M. L. Bots [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – № 30. – P. 1690–1696.

255. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – № 27. – P. 2121–2158.

256. Reiner, Z. Physicians' perception. knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey / Z. Reiner, Z. Sonicki, E. Tedeschi-Reiner // Atherosclerosis. – 2010. – № 213. – P. 598–603.

257. Role of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C/T polymorphism in the development of myocardial infarction with arterial hypertension / E. Y. Andreenko [et al.] // Integrated biomarkers in cardiovascular diseases : Proceedings of the 2nd International symposium (Berlin, Germany). – 2007. – P. 37.

258. Role of p22phox, endothelial NO synthase and PAI-1 gene polymorphisms in the early development of arterial hypertension and coronary heart disease. 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases – Prevention and Intervention – Health Policy (Venice, Italy) / E. Y. Andreenko [et al.] // J. of Clinical Lipidology. – 2008. – № 2(5S). – Suppl: p. S168.

259. Setting up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension / G. Stergiou [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – № 28. – P. 1780–1781.

260. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- α / L. Agnoletti [et al.] // Circulation. – 2012. – № 100 (19). – P. 1983–1991.

261. Shahin, Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials / Y. Shahin, J. A. Khan, I. Chetter // Atherosclerosis. – 2012. – № 221. – P. 18–33.

262. Stergiou, G. S. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review / G. S. Stergiou, I. A. Bliziotis // Am. J. Hypertens. – 2011. – № 24. – P. 123–134.

263. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study / R. Erbel [et al.] // Hypertension. – 2012. – № 59 (1). – P. 44–53.

264. Teplyakov, A. I. Endothelin-1 involved in systemic cytokine network inflammatory response at atherosclerosis / A. I. Teplyakov // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – 44, Suppl 1. – S274–S275.

265. The effect of polymorphisms in the genes of haemostatic system on the early onset of the coronary heart disease in men of the Russian population /

P. I. Makarevich [et al.] // Proceedings of the 14th Annual International Ain Shams Medical Students' Congress (Cairo, Egypt). – 2006. – P. 49.

266. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials / S. Czernichow [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – № 29. – P. 4–16.

267. Torshin, I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: studies in clinical genetics / I. Yu. Torshin. – Nova Biomedical Books. : NY. – USA, 2008.

268. US Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension 1988–2008 / B. M. Egan [et al.] // JAMA. – 2010. – № 303. – P. 2043–2050.

269. Valsartan regulates the interaction of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase via Src/PI3K/Akt signaling / K. H. Su [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2009. – № 82. – P. 468–475.

270. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – № 55. – P. 1318–1327.

271. Waeber, B. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? / B. Waeber, A. de la Sierra, L. M. Ruilope // J. Hypertens. Suppl. – 2009. – Vol. 27. – P. S13–18.

272. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. – Geneva : World Health Organization, 2011.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Дизайн проведенного исследования.....	С. 29
2	Рисунок 2 – Частота ремоделирования лучевых артерий у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, %.....	С. 92
3	Рисунок 3 – Показатели структурно-функционального состояния лучевых артерий у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 94
4	Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных артериальной гипертензией.....	С. 98
5	Рисунок 5 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных вибрационной болезнью.....	С. 99
6	Рисунок 6 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией....	С. 100
7	Рисунок 7 – Множественная регрессия уровней ТИМ/Д в зависимости от комплекса параметров при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью, $p < 0,05$	С. 101
8	Рисунок 8 – Дополнительные диагностические критерии сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 106
9	Таблица 1 – Профессионально-стажевая характеристика больных вибрационной болезнью	С. 31
10	Таблица 2 – Сведения о методах и средствах оценки условий труда...	С. 33
11	Таблица 3 – Оценка условий труда обследованных рабочих при воздействии вибрации.....	С. 35
12	Таблица 4 – Оценка условий труда обследованных рабочих по показателям тяжести трудового процесса.....	С. 37
13	Таблица 5 – Общая оценка условий труда обследованных рабочих по степени вредности и опасности.....	С. 39

14	Таблица 6 – Содержание молекул адгезии у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	C. 53
15	Таблица 7 – Функциональное состояние эндотелия у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией....	C. 54
16	Таблица 8 – Распределение частот генотипов EDN1, VEGF и NOS3 в популяции пациентов с артериальной гипертензией и вибрационной болезнью.....	C. 56
17	Таблица 9 – Аллели полиморфизма гена NOS3(e) у обследованных больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	C. 57
18	Таблица 10 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена EDN1 у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	C. 58
19	Таблица 11 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена VEGF у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	C. 59
20	Таблица 12 – Корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией....	C. 61
21	Таблица 13 – Оценка совместного влияния на значения показателей эндотелиальной дисфункции сочетания артериальной гипертензии и вибрационной болезни и полиморфизма гена NOS3.....	C. 63
22	Таблица 14 – Корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных больных вибрационной болезнью.....	C. 63
23	Таблица 15 – Ранговое распределение пациентов с артериальной гипертензией и вибрационной болезнью в зависимости от активности маркеров эндотелиальной дисфункции.....	C. 64
24	Таблица 16 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs1804470 гена TGFB1 в группах пациентов с артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и	

	вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией....	С. 64
25	Таблица 17 – Состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза у обследованных больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и сочетанными формами патологии.....	С. 69
26	Таблица 18 – Скрининговые показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 72
27	Таблица 19 – Скрининговые показатели контактной активности тромбоцитов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 72
28	Таблица 20 – Скрининговые показатели мембранной активации тромбоцитов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 73
29	Таблица 21 – Скрининговые показатели внутриклеточной активации тромбоцитов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 73
30	Таблица 22 – Скрининговые показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 74
31	Таблица 23 – Скрининговые показатели фибринолиза и содержание антикоагулянтных факторов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 75
32	Таблица 24 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена PAI 1 у больных артериальной гипертензией, вибрационной болезнью и сочетанными формами патологии.....	С. 76
33	Таблица 25 – Аллели полиморфизма гена трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) у обследованных больных вибрационной болезнью и в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 77
34	Таблица 26 – Распределение аллелей исследуемых генов в группах артериальной гипертензии и артериальной гипертензией в сочетании	

	с вибрационной болезнью.....	С. 78
35	Таблица 27 – Корреляционный анализ маркеров системного гемостаза у обследованных больных артериальной гипертензией.....	С. 79
36	Таблица 28 – Корреляционный анализ маркеров системного гемостаза у обследованных больных вибрационной болезнью.....	С. 79
37	Таблица 29 – Корреляционный анализ маркеров системного гемостаза у обследованных больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 80
38	Таблица 30 – Общая характеристика больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 85
39	Таблица 31 – Общие жалобы обследованных больных.....	С. 85
40	Таблица 32 – Специфические жалобы больных с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 86
41	Таблица 33 – Показатели функциональных тестов основных анализаторов у обследованных больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 88
42	Таблица 34 – Параметры системной гемодинамики у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией...	С. 89
43	Таблица 35 – Частота выявления повышенной variability артериального давления и скорости утреннего подъема систолического артериального давления у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 90
44	Таблица 36 – Таблица 36 – Распределение типов суточного профеля артериального давления у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 91
45	Таблица 37 – Показатели комплекса «интима-медиа» и кровотока в лучевых артериях у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 93
46	Таблица 38 – Показатели базальной микроциркуляции и функциональной пробы (тепловой) у больных вибрационной	

	болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 95
47	Таблица 39 – Корреляционные взаимосвязи клинико-функциональных показателей и вибрационной чувствительности у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.....	С. 96
48	Таблица 40 – Оценка информативности показателей ТИМ/Д у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией по данным множественной линейной регрессии (пошаговое включение).....	С. 103