

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА  
И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС****И.В. Осипова<sup>1</sup>, О.Н. Антропова<sup>1</sup>, В.Д. Кондаков<sup>1</sup>, Н.В. Пырикова<sup>1</sup>,  
И.А. Батанина<sup>2</sup>, Ю.Б. Бондарева<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России  
665038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40*<sup>2</sup>*НУЗ ОКБ на станции Барнаул ОАО РЖД,  
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20*

Цель исследования – изучить частоту факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, признаков субклинического атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у мужчин с профессиональным стрессом. Материал и методы. Обследовано 180 мужчин с АГ I–II стадии, из них 95 машинистов и помощников машиниста, чья профессия рассматривалась как стрессовая, и 85 лиц с низким профессиональным стрессом. Средний возраст обследуемых 1-й группы составил  $46,1 \pm 8,3$  года, 2-й –  $47,7 \pm 8,5$  года. Оценивались кардиометаболические факторы риска, измерялись лодыжечно-плечевой индекс, толщина интима-медиа брахиоцефальных сосудов. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией. Выявлена большая частота абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, а также функциональных признаков атеросклероза сосудов у лиц стрессовой профессии с артериальной гипертонией. Большинство пациентов в обеих группах имели низкий 10-летний риск и были сопоставимы по коронарному прогнозу. Показано, что у больных с артериальной гипертонией и профессиональным стрессом по результатам манжеточной пробы дисфункция эндотелия выявлена чаще на 17 % по сравнению с лицами низкострессовой профессии. У этих пациентов в большинстве случаев (82 %) имеются признаки атеросклероза сосудов.

**Ключевые слова:** субклинический атеросклероз, профессиональный стресс, артериальная гипертония.

Атеросклероз имеет длительную доклиническую стадию, существенно варьирует при любом уровне воздействия факторов риска. Поэтому определение ранних признаков представляется целесообразным для выявления атеросклероза у бессимптомных пациентов. Такими маркерами являются признаки субклинического поражения сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа и наличие бляшек), поражения сосудов

нижних конечностей (снижение лодыжечно-плечевого индекса), скорость распространения пульсовой волны как интегральный показатель повышения сосудистой жесткости [1, 2].

Еще один параметр, который рассматривается в качестве доклинического маркера атеросклероза, – эндотелиальная дисфункция [2, 3]. Нарушенная NO-зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция сосудов при-

**Осипова Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсами ВПТ, иммунологии и аллергологии, e-mail: I.V.Osipova@gmail.com

**Антропова Оксана Николаевна** – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсами ВПТ, иммунологии и аллергологии, e-mail: antropovaon@mail.ru

**Кондаков Владислав Дмитриевич** – клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсами ВПТ, иммунологии и аллергологии, e-mail: vladislav.kondakov@gmail.com

**Пырикова Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами ВПТ, иммунологии и аллергологии, e-mail: allinatali@mail.ru

**Батанина Ирина Александровна** – зав. лабораторией

**Бондарева Юлия Борисовна** – зав. терапевтическим отделением

обретают особое клиническое значение в условиях умственного и физического стресса. Доказано, что при стрессе развитию клинических проявлений способствует дисфункция эндотелия, которая рассматривается как связующий процесс между стрессом, стресс-индуцированными состояниями и атеросклеротическим процессом [4]. Однако в клинической практике оценка функции эндотелия сопряжена с большими трудностями, а также с обилием факторов, учесть которые чрезвычайно сложно. Поэтому необходима дальнейшая работа для того, чтобы оценка функции эндотелия стала доступным и надежным инструментом раннего выявления атеросклероза [2].

Цель исследования – изучить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, функцию эндотелия и частоту признаков субклинического атеросклероза у мужчин с профессиональным стрессом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе негосударственного учреждения здравоохранения (НУЗ) отделенческой клинической больницы (ОКБ) на станции Барнаул в 2010–2012 гг. В исследование были включены 180 мужчин.

Критерии включения в исследование: мужской пол; профессия – железнодорожник; возраст от 40 до 55 лет; наличие у пациентов артериальной гипертонии; наличие информированного согласия. Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), ухудшение течения АГ, гипертонический криз, прогностически значимое нарушение ритма сердца (градация III–V по Лауну – Вольфу), острые заболевания, хронические заболевания с недостаточностью органов и систем.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от профессионального фактора. Первую группу составили 95 машинистов и помощников машиниста, чья профессия рассматривалась как стрессовая по напрягающей рабочей модели Robert Karasek и Tores Theorell (1988). Высокое психоэмоциональное напряжение на рабочем месте у этой категории пациентов обусловлено частыми острыми повторяющимися стрессовыми ситуациями, высокой ответственностью за безопасность движения, частыми ночными сменами, наличием рабочей нагрузки, напряженной по плотности воспринимаемой информации и ее переработки [5, 6]. Во 2-ю группу включены 85 железнодорожников дру-

гих специальностей (электромонтеры, монтеры путей) с большей физической активностью на рабочем месте. Средний возраст обследуемых 1-й группы составил  $46,1 \pm 8,3$  года, 2-й –  $47,7 \pm 8,5$  года. Пациенты были сопоставимы по возрасту. Наличие АГ не являлось критерием отстранения от работы у пациентов 1-й и 2-й групп. Медикаментозная терапия была сопоставима в обеих группах, у всех пациентов достигнут целевой уровень артериального давления.

Всем участникам исследования проводилось измерение роста и веса на аппарате SECA, измерение окружности талии (ОТ). Оценку индекса массы тела (ИМТ) проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (WHO, 2003). Осуществлялась регистрация уровня офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), проводилась оценка абсолютной вероятности фатального сердечно-сосудистого события в течение 10 лет по шкале SCORE.

Лабораторные исследования липидов крови ферментативными методами проводили с помощью наборов реагентов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «ЭПОЛЛ-20».

Измерялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) как отношение давления на лодыжке и давления на плече. Значение ЛПИ  $< 0,9$  рассматривалось как признак поражения сосудов нижних конечностей. Оценка толщины интима-медиа брахиоцефальных сосудов (ТИМ БЦС) проводилась ультразвуковым методом на аппарате «PhilipsEnVisorC». Величина ТИМ БЦС  $> 0,9$  считалась признаком атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов [1, 2].

Эндотелиальная функция (ЭДФ) оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией по методу D.S. Celermajer [7] в модификации Ивановой (1998). Данная методика позволяет косвенно оценить функцию эндотелия по его сосудодвигательной активности и величине локального кровотока. Дисфункцией эндотелия считали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) через 60 с в пробе с реактивной гиперемией ( $< 10\%$ ) или вазоконстрикцию [4, 8]. В процессе исследования регистрировали исходный диаметр плечевой артерии ( $d_1$ , мм), диаметр плечевой артерии в фазу активной гиперемии – максимальный диаметр ( $d_2$ , мм), исходную скорость кровотока ( $V_1$ , см/с), скорость кровотока в фазу реактивной гиперемии ( $V_2$ , см/с). На основании полученных измерений рассчитывали ЭЗВД, %. По результатам пробы с реактивной гиперемией можно выделить 3 типа реакции

вазомоторной функции эндотелия (О.В. Иванова с соавт. (1998), D.S. Celermajer et al. (1994)): положительную, сниженную и отрицательную «парадоксальную». Положительная реакция характеризуется ЭЗВД более 10 % в течение 1 мин в ответ на декомпрессию, сниженная реакция – это прирост диаметра плечевой артерии менее чем на 10 % в течение 1 мин после декомпрессии. Отрицательная реакция характеризуется спазмом плечевой артерии в ответ на декомпрессию. При положительном результате пробы эндотелиальная функция оценивается как нормальная, дисфункцией эндотелия считают сниженную или отрицательную реакцию плечевой артерии.

При обработке результатов использовался пакет программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Для количественных признаков с нормальным распределением определяли среднее значение признака ( $M$ ) и среднеквадратичное отклонение ( $s$ ). Сравнение показателей проводили с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ) для связанных и несвязанных групп. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Для определения взаимосвязи между количественными признаками применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). За пороговый уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты обследованы с целью выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (таблица). Абдоминальное ожирение (окружность талии  $>94$  см) наблюдалось у 54 % пациентов в 1-й и у 36 % пациентов во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). Повышенный индекс массы тела выявлен у пациентов 1-й и 2-й групп в 59 и 32 % случаев соответственно ( $p < 0,01$ ). Частота встречаемости курящих лиц в обеих группах была сопоставима. У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й выявлена чаще гиперхолестеринемия (ГХС) в 2,1 раза (38 и 18 % пациентов соответственно,  $p < 0,005$ ) и гипертриглицеридемия (ГТГ) в 2,3 раза (42,9 и 18,2 % соответственно,  $p < 0,01$ ). Повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) наблюдалось у 52 и 36 % пациентов, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,2$  ммоль/л выявлен у 33 и 18 % мужчин в 1-й и 2-й группах соответственно, достоверных различий получено не было.

#### Факторы риска ССЗ и ранние признаки атеросклероза у обследованных

| Показатель                 | 1-я группа<br>( $n = 95$ ) | 2-я группа<br>( $n = 85$ ) |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ИМТ $> 24,9$ (% пациентов) | 59*                        | 32                         |
| ОТ $> 94$ см (% пациентов) | 54*                        | 36                         |
| Курение (% пациентов)      | 66,0                       | 61,1                       |
| ГХС (% пациентов)          | 38,0*                      | 18,2                       |
| ГТГ (% пациентов)          | 42,9*                      | 18,2                       |
| ЛПНП $< 0,9$ (% пациентов) | 51*                        | 35                         |
| ТИМ $> 0,9$ (% пациентов)  | 75*                        | 25                         |

\* Достоверность различий показателей между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,01$ ).

Лица с профессиональным стрессом имели функциональные признаки атеросклероза брахиоцефального ствола (БЦС) чаще на 50 % ( $p < 0,01$ ), атеросклероза сосудов нижних конечностей – на 16 % ( $p < 0,01$ ) (см. таблицу).

С помощью шкалы SCORE определен суммарный коронарный риск у пациентов 1-й и 2-й групп. Среди лиц стрессовой профессии высокий риск фатальных сердечно-сосудистых событий имелся у 5 (5,8 %) пациентов, умеренный риск – у 34 (35,8 %), низкий – у 56 (58,4 %) мужчин. Во 2-й группе высокий риск встречался у 3 (3,5 %) пациентов, умеренный суммарный риск обнаружен у 26 (30,5 %), низкий – у 56 (66,1 %) обследованных. Таким образом, большинство пациентов в обеих группах имели низкий 10-летний риск, пациенты основной и группы сравнения сопоставимы по прогнозу фатальных коронарных событий в ближайшие 10 лет.

При анализе показателей манжеточной пробы у больных в исследуемых группах ЭЗВД составила  $10,0 \pm 1,2$  % ( $p < 0,01$ ) и  $7,9 \pm 1,4$  % ( $p < 0,01$ ) у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно, также происходило увеличение скорости кровотока на  $15,8 \pm 0,9$  % ( $p = 0,0001$ ) и  $33,6 \pm 1,1$  % ( $p = 0,0001$ ) в 1-й и 2-й группах. В 1-й группе дисфункция эндотелия выявлена у 58,9 % пациентов, на 17 % чаще ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p < 0,05$ ), чем во 2-й группе, – у 41,7 %. Среди лиц 1-й группы 17,9 % имели изолированную ЭДФ, а 82,1 % – сочетание ЭДФ и признаков атеросклероза. Во 2-й группе изолированная ЭДФ встречалась у 45,7 % пациентов, сочетание ЭДФ и атеросклероза – у 54,3 %. Таким образом, у мужчин с профессиональным стрессом сочетание эндотелиальной дисфункции и ранних признаков атеросклероза встречалось чаще ( $p < 0,005$ ), чем во 2-й группе. Типы реакции эндотелия в группах достоверно не различались.

На сегодняшний день признана связь профессионального стресса и развития сердечно-сосудистой патологии [2, 5]. Международные исследования (INTERHEART) подтверждают ведущее место стресса как независимого фактора риска ССЗ [11]. Это требует совместного рассмотрения и оценки стресс-индуцированных состояний и доклинических признаков атеросклероза.

В нашем исследовании получены данные о высокой частоте дислипидемии и абдоминального ожирения у лиц с профессиональным стрессом, что сопоставимо с ранее проведенными исследованиями [5, 10, 11] и, вероятно, связано с нарушением пищевого поведения. Однако даже при наличии этих факторов риска мужчины с профессиональным стрессом имели преимущественно умеренный и низкий риск по шкале SCORE.

Видимо, сочетание кардиометаболических факторов риска и стресса приводит к большей частоте бессимптомного атеросклероза у обследованных работников локомотивных бригад. По данным S.A. Everson (1997), также была выявлена взаимосвязь между повышением АД, обусловленным стрессом на рабочем месте, и развитием атеросклероза сонных артерий [12]. Обнаруженные признаки атеросклероза у более половины из них позволяют оценить 10-летний коронарный риск как высокий и являются основанием для активной профилактической тактики (включая назначение статинов с целью первичной профилактики) [1, 2].

Многочисленными исследованиями доказано, что при стрессе появлению клинических признаков способствует развитие дисфункции эндотелия. Нарушение функции эндотелия при артериальной гипертензии вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, синтез коллагена, что приводит к ремоделированию сосудов и тем самым позволяет на некоторое время стабилизировать артериальное давление [13]. Этим фактом можно объяснить случаи недиагностированной артериальной гипертензии у работников групп высокострессовых профессий.

Предыдущими исследованиями доказано, что связующим звеном между стрессом и атеросклерозом является эндотелиальная дисфункция. Постепенно прогрессируя, дисфункция эндотелия приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда, что вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза. Рассматривая дисфункцию эндотелия в связи с хроническим стрессом, следует иметь в виду, что последний является пусковым механизмом

при «аварийной» активации симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем [14]. Полученные нами данные подтверждают исследованиями, доказавшими повреждающее действие стресса на эндотелий сосудов [14, 15].

Учитывая вышесказанное, можно говорить о негативной роли хронического стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза сосудов. В связи с этим необходимо учитывать их при оценке прогноза и планировании профилактических и лечебных мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. Мужчины стрессовой профессии с артериальной гипертензией имеют большую частоту абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, а также функциональных признаков атеросклероза сосудов (утолщение интима-медиа, снижение лодыжечно-плечевого индекса).

2. У больных с артериальной гипертензией и профессиональным стрессом по результатам манжеточной пробы дисфункция эндотелия выявлена чаще на 17 % по сравнению с лицами низкострессовой профессии. У этих пациентов в большинстве случаев (82 %) имеются также признаки атеросклероза сосудов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Европейские клинические рекомендации о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Рос. кардиол. журн. Приложение 2. 2012. № 4 (96). С. 1–84.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011. № 10 (6). С. 3–64.
3. **Perticone F., Maio R., Perticone M. et al.** Endothelial dysfunction predicts regression of hypertensive cardiac mass // *Int. J. Cardiol.* 2013. P. 1188–1192.
4. **Сумин А.Н., Сумина Л.Ю., Галимзянов Д.Н. и др.** Эндотелиальная функция у больных гипертонической болезнью в условиях стресса, мышечной релаксации и их сочетания // *Артериальная гипертензия.* 2008. Т. 14, № 3. С. 257–263.
5. **Антропова О.Н., Осипова И.В., Симонова Г.И. и др.** Профессиональный стресс и развитие стресс-индуцированной гипертонии // *Кардиология.* 2009. № 6. С. 27–30.
6. **Цфасман А.З.** Профессия и гипертония. М.: Репроцентр, 2011. 250 с.
7. **Gelermajer D.S.** Testing endothelial function using ultrasound // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. Vol. 32. P. 29–32.
8. **Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Заирова А.Р.** Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипер-

- тонической болезнью // Терапевт. арх. 2008. № 4. С. 29–33.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpu S. et al. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial inaction in 52 countries (the INTERHEART Study) // Lancet. 2004. Vol. 364 (9438). P. 937–952.
  10. Осипова И.В., Антропова О.Н. Особенности диагностики и течения «Гипертонии на рабочем месте». LAP Lambert Academic Publishing, 2012. 255 с.
  11. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. 2004. Vol. 109 (Suppl 1). P. 27–32.
  12. Everson S.A., Lynch J.W., Chesney M.A. et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study // BMJ. 1997. Vol. 314. P. 553–557.
  13. Broadley A.J.M., Korszum A., Jones C.J.A. et al. Arterial endothelial dysfunction is impaired in treated // Heart. 2002. Vol. 88. P. 521–523.
  14. Ким В.Н., Карпов Р.С., Кривулина Г.Б., Шевелев В.М. Доклиническая оценка нарушений сосудистой и вегетативной реактивности у молодых мужчин-студентов с факторами риска атеросклероза // Кардиология. 2006. № 6. С. 49–52.
  15. Mangiafico R.A., Malatino L.S., Attina T. et al. Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication // Angiology. 2002. Vol. 53(4). P. 383–390.

### PROFESSIONAL STRESS AND FUNCTIONAL PREDICTORS OF ATHEROSCLEROSIS

I.V. Osipova<sup>1</sup>, O.N. Antropova<sup>1</sup>, V.D. Kondakov<sup>1</sup>, N.V. Pyrikova<sup>1</sup>, I.A. Batanina<sup>2</sup>, Yu.B. Bondareva<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Altai State Medical University  
665038, Barnaul, Lenin av., 40

<sup>2</sup>Health Departmental clinical Hospital on station Barnaul Russian Railways,  
656038, Barnaul, Molodezhnaya str., 20

The aim. To explore the frequency of risk factors for cardiovascular disease, signs of subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in men with occupational stress. Materials and Methods. 180 men with hypertension I–II were examined. Patient's group included 95 locomotive drivers and driver assistances, whose profession was classified as stressful and 85 patients with low occupational stress. Mean age in the 1<sup>st</sup> group was 46.1±8.3 years, in the 2<sup>nd</sup> group – 47.7±8.5 years. The diagnostic program included evaluated cardiometabolic risk factors evaluation, measurement of ankle-brachial index, the thickness of the intima-media of brachiocephalic vessels. Endothelial function was assessed by reactive hyperemia test. High incidence of abdominal obesity, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, as well as functional signs of atherosclerosis in individuals stressful profession with hypertension was revealed. Most patients in both groups had a low 10-year risk and were comparable in coronary prognosis. It is shown that in patients with hypertension and occupational stress endothelial dysfunction was identified more often by 17 % compared with low-stress profession. In these patients, in most cases (82 %) the signs of atherosclerosis were also found.

**Keywords:** subclinical atherosclerosis, occupational stress, hypertension.

Статья поступила 28 февраля 2014 г.