



УДК 616-003.662:616.12-008.331.1./621.74

И. Ф. Костюк, Е. П. Нагорная, А. А. Калмыков, В. Л. Прохоренко

ФИБРОНЕКТИН И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИЛИКОЗЕ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет

Заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем являются важнейшими медико-социальными проблемами в Украине.

В структуре бронхолегочной патологии существенное место занимают пылевые заболевания органов дыхания, среди которых особое место отводится силикозу, характеризующемуся не только значительным распространением, но и прогрессирующим необратимым течением, приводящему к инвалидизации лиц трудоспособного возраста и значительным трудовым потерям. Наибольший удельный вес среди больных с патологией сердечно-сосудистой системы занимает артериальная гипертензия (АГ) [1].

В последние годы активно изучается роль эндотелиальной дисфункции, системного иммунного воспаления и фиброза в патогенезе как заболеваний органов дыхания, так и сердечно-сосудистой системы. Установлены различные сдвиги в нейрогуморальной регуляции при силикозе, доказана роль эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в прогрессировании артериальной гипертензии. Одним из

маркеров эндотелиальной дисфункции является содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови [2]. При силикозе создаются условия для развития эндотелиальной дисфункции. Доказано, что легочная ткань принимает участие в метаболизме ЭТ-1, и в нормальных физиологических условиях большая часть ЭТ-1 утилизируется в легких. При развитии патологии бронхолегочной системы эти процессы нарушаются. Кроме того, персистирующий иммуновоспалительный процесс при силикозе способствует дополнительной выработке этого пептида [3].

Последний вызывает повышение тонуса сосудов, что имеет существенное значение в развитии гемодинамических сдвигов и может способствовать развитию АГ. Прогрессирование бронхолегочного процесса приводит к снижению растяжимости ткани легких, развитию обструкции дыхательных путей, нарастанию гипоксии, а последняя является самостоятельным фактором, влияющим на эндотелий. Между тем, роль указанных факторов в патогенезе сочетанного течения силикоза и АГ изучена недостаточно. В связи с из-

ложенным, **целью** настоящей работы было изучить содержание эндотелина и фибронектина, как маркеров эндотелиальной дисфункции, фиброза и воспалительного процесса при силикозе в сочетании с АГ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением был 71 больной с силикозом литейщиков в сочетании с АГ (основная группа). Группу сравнения составили 30 больных силикозом. Все обследованные — мужчины в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст — $(54,90 \pm 4,87)$ года). Контроль — 10 практически здоровых добровольцев.

Согласно классификации пневмокониозов (2002), у 97 (96,0 %) человек с интерстициальным и узелковым фиброзом (s/s, 1/1; s/s, 2/2; t/t, 2/2; sp/sp, 1/1; sp/sp, 2/2; pq/pq, 2/2) изменения в легких позволили установить силикоз I стадии. У 4 (4,0 %) пациентов с узелковым фиброзом изменения в легких (pq/pq, 3/3 и qr/qr, 3/3) были характерны для силикоза II стадии [4].

Диагноз АГ ставился в соответствии с классификацией ВОЗ/МОГ (2003) и рекоменда-



циями Украинской ассоциации кардиологов (2004) [5].

Изучение содержания ЭТ-1 в плазме крови больных силикозом проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора реактивов "Endothelin-1 ELIZA system" (Великобритания). Для изучения уровня фибронектина (ФН) в плазме крови использовали метод ИФА с применением тест-системы "Immunotech" (Москва). Все исследования проводили до начала лечения. Забор крови производился утром, натощак.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с применением программы "Microsoft Excel"; качественные признаки определялись с помощью независимых испытаний Бернулли (с поправкой Йейтса на непрерывность) [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Нами определялось повышение уровня ЭТ-1 у 67,6 % обследованных лиц, среднее значение показателя было достоверно повышено в сравнении с контрольной группой ($8,48 \pm 0,55$ против $4,24 \pm 0,54$, $p < 0,001$). Повышение уровня ЭТ-1 было выявлено в равной степени как среди обрубщиков (68,4 %), так и среди формовщиков (67,3 %). И это закономерно, т. к. литейщики обеих профессиональных групп работают в условиях повышенного содержания пыли, что еще раз подтверждает роль профессионального аспекта в патогенезе заболевания.

Число лиц с повышенными концентрациями ЭТ-1 увеличивалось по мере нарастания продолжительности заболевания: от 69,2 % при первичной диагностике заболевания до 100,0 % при длительности 11–15 лет ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и длительнос-

тью заболевания силикозом ($r = +0,35$, $p < 0,05$).

У пациентов с силикозом на фоне АГ повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови определялось у 69,6 % лиц, у больных с силикозом — у 64,3 %. Средние величины ЭТ-1 в плазме крови больных были выше, чем в контроле — ($4,24 \pm 0,54$) пмоль/л, как в основной группе — ($8,34 \pm 0,67$) пмоль/л, так и в группе сравнения — ($7,93 \pm 1,13$) пмоль/л, $p < 0,01$. Развитию нарушения эндотелия сосудистой стенки способствует гипоксия, которая является существенным фактором развития не только хронических бронхолегочных заболеваний, но и АГ [7]. Нами определялись положительная корреляционная связь между показателями ЭТ-1 и выраженностью одышки ($r = +0,42$, $p < 0,05$) и отрицательная — с показателями ФВД, свидетельствующие о значении вентиляционных нарушений в развитии эндотелиальной дисфункции (с VC — $r = -0,31$, $p < 0,01$; FVC — $r = -0,42$, $p < 0,01$; FEV₁ — $r = -0,52$, $p < 0,02$). У больных с сочетанной патологией эта зависимость была более выражена. Так, в основной группе коэффициент корреляции между ЭТ-1 и VC составил $r = -0,35$, ($p < 0,05$); FVC — $r = -0,36$, ($p < 0,05$); FEV₁ — $r = -0,58$, ($p < 0,05$), в группе сравнения — с VC — $r = -0,20$, ($p < 0,1$); FVC — $r = -0,21$, ($p < 0,1$); FEV₁ — $r = -0,23$, ($p < 0,1$). Это можно объяснить взаимоотношающимися факторами развития силикоза и АГ, связанными с вентиляционными нарушениями, гемодинамической нагрузкой, обусловленной повышением артериального давления и с развитием эндотелиальной дисфункции.

Полученные нами результаты свидетельствуют о взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и выраженностью заболеваний при сочетанном течении бронхолегочной патологии и АГ. Чем больше снижается FEV₁ и тяжелее про-

текает патология бронхолегочной системы, тем больше нарушается функция эндотелия. Вентиляционные нарушения, повышение АД и изменения гемодинамики взаимосвязаны между собой. В этом процессе принимают участие снижение бронхиальной проходимости и повышение давления в системе легочной артерии [8].

Известно, что фиброгенная кварцевая пыль, воздействуя на макрофаги, стимулирует выделение ими ФН, который, в свою очередь, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов, участвует в механизме «дыхательного взрыва», способствуя усилению продукции фагоцитами АФК, затем усиливает пролиферацию фибробластов, вызывает агрегацию и формирование клеточно-пылевого очажка [9]. Вышеизложенное позволило предположить участие ФН в развитии силикоза.

В результате проведенного исследования было установлено повышение его уровня у больных силикозом — ($506,98 \pm 111,48$) мг/л против ($286,0 \pm 20,0$) мг/л в контроле, $p < 0,05$. С увеличением стажа работы в пылевых условиях увеличивалось число лиц с повышенной концентрацией ФН крови (от 37,5 до 54,6 %). Средние показатели в группе лиц со стажем работы более 15 лет превышали показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Среди обрубщиков определялось большее число лиц с повышенными уровнями ФН (75,0 %), чем среди формовщиков и др. (44,5 %). Более частое повышение концентрации ФН плазмы крови у обрубщиков мы связываем с развитием в этой группе более выраженной эндотелиальной дисфункции, усиливающей, в свою очередь, секрецию ФН [10]. Имеет значение тот факт, что среди обследованных нами обрубщиков у 83,3 % лиц определялась АГ, а среди формовщиков — у 66,2 % ($p < 0,05$).



При изучении влияния длительности заболевания на содержание ФН установлено, что при увеличении длительности заболевания до 11–15 лет увеличивалось количество лиц с повышенным уровнем ФН в плазме крови. Влияние длительности заболевания на уровень ФН подтверждалось установленной положительной корреляционной связью между этими показателями ($r=+0,41$, $p<0,05$).

Установлено, что у лиц основной группы уровень ФН повышается существенно чаще (в 63,6 % случаев), чем в группе сравнения (31,6 %, $p<0,02$). Среднее значение показателя в основной группе в 2 раза чаще превышало показатели ФН в группе сравнения.

Для оценки роли ФН в развитии клинических проявлений были изучены корреляционные связи между уровнями ФН и некоторыми клиническими показателями. Так, были установлены положительная взаимосвязь между ФН и выраженностью одышки ($r=+0,46$, $p<0,05$). Корреляционная связь между показателями ФН и вентиляционными нарушениями была отрицательной (VC — $r=-0,47$, $p<0,05$; FVC — $r=-0,50$, $p<0,02$; FEV₁ — $r=-0,40$, $p<0,05$). У пациентов основной группы положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФН и выраженностью одышки ($r=+0,57$, $p<0,05$), ФН и продолжительностью заболевания ($r=+0,43$, $p<0,05$) была более существенной, чем в группе сравнения (соответственно $r=+0,36$, $p<0,05$ и $r=+0,38$, $p<0,1$). Полученные результаты позволяют говорить о том, что ФН участвует в прогрессировании силикоза, особенно у больных силикозом в сочетании с АГ. Выявленные нами результаты совпадают с данными других авторов о том, что сама по себе АГ сопровождается повышением уровня плазменного ФН, который является одним из ранних мар-

керов поражения органов-мишеней при АГ [11].

Между ЭТ-1 и ФН выявлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь ($r=+0,56$, $p<0,05$), особенно среди больных основной группы ($r=+0,62$, $p<0,05$), что свидетельствует об участии системы эндотелия и связанного с ним ФН в развитии заболеваний.

Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция проявляется увеличением содержания в крови ЭТ-1. Более высокие уровни ЭТ-1 в периферической крови определяются у больных с сочетанной патологией.

2. Изменения ЭТ-1 и ФН сопровождаются вентиляционными нарушениями и как маркеры эндотелиальной дисфункции и воспалительных процессов могут быть связаны с гипоксией и метаболическими сдвигами.

3. Эндотелиальная дисфункция и активация воспалительных процессов при силикозе на фоне АГ — один из механизмов прогрессирования сочетанного течения заболевания.

Перспективным в дальнейшем станет изучение терапевтического воздействия на установленные сдвиги ЭТ-1 и ФН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю. М. Сіренко // Практична ангіологія. — 2005. — № 1. — С. 62–66.
2. Перцева Т. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т. А. Перцева, А. И. Фуштей // Вісник СумДУ. — 2006. — № 8. — С. 118–126.
3. Henno P. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endothelin-1 / P. Henno, C. Maurey, C. Danel // Eur. Respir. J. — 2009. — № 6. — P. 1329–1337.
4. Методические рекомендации к применению классификации пневмо-

ниозов в Украине / Е. П. Краснюк [и др.]. — К., 2002. — 15 с.

5. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / модератор Є. П. Свіщенко — К. : ПП ВМБ, 2008. — 80 с.

6. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 160 с.

7. Hypoxia promotes human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation through induction of arginase / B. Chen, A. E. Calvert, H. Cui, L. D. Nelin // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2009. — N 6. — P. 1151–1159.

8. Feihl F. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care / F. Feihl, A. F. Broccard // Intensive Care Med. — 2009. — N 2. — P. 198–205.

9. Васильева О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы / О. С. Васильева // Пульмонология. — 2007. — N 6. — С. 15–22.

10. Ulbrich C. Effects of basic fibroblast growth factor on endothelial cells under conditions of simulated microgravity / C. Ulbrich, K. Westphal, S. Baatout // J. Cell Biochem. — 2008. — N 4. — P. 1324–1341.

11. Сидорчук Л. П. Апоптоз — цитокінова сигнальна система і генетичний поліморфізм у хворих з артеріальною гіпертензією / Л. П. Сидорчук // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 66–74.

