

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени академика Е.А. ВАГНЕРА»

**ЛУЗИНА**

**СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**

Клинико-патогенетическая характеристика формирования  
фенотипа коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-  
язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников  
локомотивных бригад

Специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Н. Н. Малютина

Пермь, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение .....	6
<b>Глава 1. Коморбидность артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны как производственно обусловленная патология (обзор литературы)</b>	
1.1. Коморбидность как проблема клинической и профилактической медицины.....	19
1.2. Клиническое значение комплекса производственных факторов, определяющего состояние здоровья работников локомотивных бригад.....	24
1.3. Роль дисфункции эндотелия в развитии воспалительно-деструктивных изменений сердечно-сосудистой системы.....	31
1.4. Роль психологического статуса в формировании коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны .....	34
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b>	
2.1. Дизайн работы и объект исследования.....	37
2.2. Методы исследования.....	41
2.3. Статистические методы исследования .....	43
<b>Глава 3. Структура заболеваемости и психоэмоциональный статус работников локомотивных бригад</b>	
3.1. Структура заболеваемости работников локомотивных бригад.....	45
3.2. Состояние психологического статуса обследуемых групп .....	51
<b>Глава 4. Клинико-лабораторные особенности течения коморбидности артериальной гипертензии, эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны</b>	
4.1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с артериальной гипертензией.....	55

4.2. Клинико-лабораторные характеристики эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны в изучаемой группе .....	60
4.3. Клинико-лабораторные характеристики коморбидной патологии.....	63
4.4. Сравнительные характеристики изучаемых групп.....	66
<b>Глава 5. Формирование метаболических модулей на основе корреляционных отношений в изучаемых группах</b>	
5.1. Корреляционные связи в группе здоровых лиц и формирование физиологического модуля.....	69
5.2. Корреляционные связи в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при формировании воспалительного модуля.....	74
5.3. Корреляционные связи в группе пациентов с артериальной гипертензией при формировании дисметаболического модуля.....	77
5.4. Корреляционные связи показателей в группах с артериальной гипертензией и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с формированием дисциркуляторно-воспалительного модуля как фенотипа коморбидности .....	82
5.5. Диагностическая значимость и эффективность полученных показателей в обследованных группах.....	85
5.6. Алгоритм диагностики и тактики ведения коморбидных состояний работников локомотивных бригад.....	99
Заключение .....	101
Выводы.....	111
Практические рекомендации .....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	149

## **Список сокращений и условных обозначений**

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВУТ – временная утрата трудоспособности

ГДЗ – гастродуоденальная зона

ГТ – гипотензивная терапия

ГЭРБ – гастроэзофагорезфлюксная болезнь

ЗВУТ – заболевания с временной утратой трудоспособности

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин

ПМО – профилактический медицинский осмотр

ПРМО – предрейсовый медицинский осмотр

ПОЗ – производственно обусловленные заболевания

РЛБ – работники локомотивных бригад

САД – систолическое артериальное давление

СвЖД – Свердловская железная дорога

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СРБ-hs – С-реактивный белок сверхчувствительный

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГС – фиброгастроскопия

ФР – фактор риска

ХМЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХС – холестерин

ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭЯП – эрозивно-язвенные поражения

ЯБ – язвенная болезнь

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Полиморбидность в клинической практике широко распространена и чрезвычайно значима в связи с распространённостью патологии, патоморфозом заболеваний, как в популяции, так и в отдельных профессиональных группах [97]. Классическими примерами коморбидности является частое сочетание артериальной гипертонии (АГ) с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, с сахарным диабетом 2 типа, артропатиями, бронхиальной астмой [230, 231, 272].

Все это заставляет говорить об утрате моноэтиологичности при часто встречающихся заболеваниях и распространённости коморбидности [92, 240, 247]. В условиях коморбидности и полиморбидности имеет место патоморфоз клинической картины, повышается потребность в увеличении числа лекарственных препаратов, что сопровождается снижением комплаентности [221].

Таким образом, в современной литературе с высокой степенью доказанности продемонстрировано, что феномен коморбидности необходимо учитывать в процессе диагностики и лечения наиболее распространённых общих заболеваний.

Среди общих заболеваний, наиболее часто диагностирующихся в качестве сочетанной (коморбидной) патологии, одно из ведущих мест занимает артериальная гипертония. Это, несомненно, связано не только с широкой распространённостью АГ, хотя в Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, она чрезвычайно высока и составляет более 40 % [43, 133], в странах Западной Европы – 25-27 % [31, 252, 281]. АГ является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в России и в мире.

При изучении данной проблемы рядом авторов было выявлено, что в 83,3 % АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения [30, 71, 81, 83, 86, 94]. Коморбидность АГ и язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной

кишки (ДПК) варьирует от 11,6 до 50 %, ранее это сочетание считалось случайным в силу вегетативной дисрегуляции [50, 172]. На прогноз при АГ оказывают влияние не только уровень АД, поражение органов-мишеней и наличие ассоциированных заболеваний, но и присутствие сопутствующих заболеваний и состояний [65]. Особую опасность данные заболевания представляют из-за угрозы возникновения жизнеугрожающих состояний, так на фоне АГ возможно развитие острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда, а на фоне хронической язвенной болезни желудка и ДПК – возникновение острых желудочных кровотечений или острой стрессорной язвы желудка [107, 212].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) мировой вклад АГ в смертность населения составляет 9,4 млн. человек. АГ включена в число глобальных факторов, с которыми должна вестись борьба [241]. По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ–РФ), которое проводилось в 2012-2013 гг. в 13 регионах РФ, распространённость АГ составила 43 %, в том числе у мужчин 47,3 %, у женщин 39,6 % [127, 207]. Принимают гипотензивные препараты 51,5 % лиц, достигают целевого уровня 49,5 % из тех пациентов, кому назначены препараты. Контролируют уровень АД 23 % пациентов, из них мужчин всего 16 %.

На современном этапе АГ рассматривается не как моновариантная патология, актуально её изучение с позиции мультиморбидности и коморбидности.

Наиболее распространёнными хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями является ЯБ желудка и ДПК, при этом тенденции к снижению не наблюдается [17].

Ассоциация АГ и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (ЭЯП ГДЗ) изменяют клиническое течение болезни, вследствие этого необходим

персонализированный подход для коррекции диагностики и лечения пациентов [98].

Современные социально-экономические условия, экология, увеличение продолжительности жизни выделяют особенности современной медицины, когда различные системные заболевания не мононозологичны, а объединены статусом коморбидности. Имеются указания и проведены углублённые исследования об особенностях течения ЯБ и ИБС, гастродуоденита, сахарного диабета и ЯБ, АГ и ЭЯП, гастроэзофагорефлюксной болезни и ожирения [18, 19, 20, 21, 89, 185, 217, 218, 236, 267]. По данным зарубежных авторов, в частности в бразильском исследовании, показано, что даже у лиц с тенденцией к повышению артериального давления (АД) имеется статистически значимая ассоциация с мужским полом, возрастом, массой тела, липидным спектром.

Однако работ по изучению особенностей течения данных нозологий в однородной, социально и профессионально определяемой группе у работников железнодорожного транспорта не встречалось. Не исследовалось влияние вредных профессиональных факторов на развитие и течение ЭЯП ГДЗ в сочетании с АГ. Вместе с тем рассмотрение этих вопросов представляется весьма актуальной и важной задачей для современной профессиональной железнодорожной медицины. Основное внимание при изучении условий труда и здоровья на железнодорожном транспорте уделяется представителям профессий, непосредственно обеспечивающим безопасность движения.

На предприятиях и в организациях железнодорожного транспорта трудятся около 1 500 000 человек, насчитывается более 2300 железнодорожных профессий, около 30 % относятся к категории неблагоприятных. На организм работников воздействует два и более производственных фактора, например, высокая ответственность за жизни людей, нервно-эмоциональное напряжение, влияние вибрации, электромагнитных полей, дисбаланс биоритмов.

Долговременное воздействие вредных факторов на организм работающего,



приводят к возникновению различных заболеваний, вследствие этого отрицательно сказывается на выполнении служебных обязанностей, снижает безопасность движения поездов.

На современном этапе ключевой задачей медицины является обеспечение медицинского контроля профессиональной пригодности трудящихся, сохранение здоровья здоровых работников и продление профессионального долголетия имеющих заболевания [85]. Открытое акционерное общество «Российские железные дороги» (ОАО «РЖД») является одним из крупных социально ориентированных работодателей в России. Особенность транспортной, в том числе железнодорожной медицины, состоит в лечении не столько самих заболеваний работников отрасли, сколько в деятельности, направленной на выявление дисфункций, профилактику, раннюю диагностику, реабилитационно-восстановительные мероприятия. Всё это является основой для профессионального долголетия работников, сохранения здоровья и работоспособности людей, работающих в специфических условиях [199].

Интерес к данному исследованию возник в связи с тем, что при проведении профилактических медицинских осмотров (ПМО) работников локомотивных бригад, характерно выявление эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на фоне повышении АД. Представленные выше положения предопределили выбор цели и постановку задач настоящего исследования.

### **Научная гипотеза:**

Факторы трудового процесса работников локомотивных бригад определяют особенности формирования коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, подтверждая производственную обусловленность патологии.

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные особенности формирования коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с учётом факторов трудового процесса работников локомотивных бригад и выделить ведущий фенотип коморбидности.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ структуры общей заболеваемости и распространённости артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, их коморбидности в группе водителей локомотивов.
2. Установить клинико-лабораторные и психо-эмоциональные особенности коморбидной патологии в изучаемой группе.
3. Обосновать патогенетические механизмы высокого риска коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, изучить корреляционные связи между информативными показателями гомеостаза с выделением патогенетически определяющих фенотипов.
4. Определить диагностическую значимость и эффективность основных изучаемых показателей в обследуемых группах для установления коморбидности.
5. Разработать диагностический алгоритм ведения пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

**Научная новизна**

Уточнена распространённость коморбидного течения артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у работников локомотивных бригад, которая выше популяционной в 6 раз.

Установлено значение длительного контакта (более 10 лет) с комплексом производственных факторов в изучаемой группе, на формирование коморбидности, с повышением частоты и уровня личностной тревожности у работников.

В условиях коморбидной патологии в однородной группе работников установлено повышение маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок сверхчувствительный), в сравнении со здоровыми так и пациентов с изолированными заболеваниями.

Выявленные клинические особенности коморбидного течения: на фоне имеющейся артериальной гипертонии в условиях длительного контакта с производственными факторами происходит эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны с латентным течением, удлинением периода рубцевания язвенного дефекта, уменьшением частоты выявления *Helicobacter pylori*, развитием гипотонических реакций на предшествующую антигипертензивную терапию.

Выделены базовые патогенетические характеристики коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при воздействии комплекса производственных факторов: дисфункция эндотелия (МСР-1, эндотелин-1), неспецифическое персистирующее воспаление (СРБ-hs), иницирующие обменные нарушения, и сформированное состояние личностной и ситуационной тревожности как отражение дезадаптационного синдрома. Разработаны уравнения множественной регрессии, позволяющие прогнозировать развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с артериальной гипертонией, а также развитие артериальной гипертензии на фоне поражений желудка и ДПК.

Впервые с применением ROC-анализа установлены точки разделения для глюкозы, тромбоцитов, общего холестерина, маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии коморбидных патологий.

Впервые предложен алгоритм ведения пациентов с изолированными формами артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны для раннего выявления сочетанных форм и предупреждения развития их осложнений.

### **Практическая значимость**

Установлены точки разделения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок сверхчувствительный), глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов и тромбоцитов для развития коморбидного течения артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у работников локомотивных бригад.

На основании корреляционных связей выделены ведущие модули изучаемых патологий: воспалительный модуль при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны, дисметаболический при артериальной гипертензии, дисциркуляторно-воспалительный при комбинированном течении.

Высокая частота и степень личностной тревожности работников локомотивных бригад особенно в группе коморбидных пациентов, требует дополнительного психофизиологического вмешательства.

Предложен алгоритм ведения изолированных нозологий артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в условиях длительного контакта с комплексом производственных факторов, увеличивающий риск развития коморбидных состояний.

Пациентам с артериальной гипертензией при выделении показателей МРС-1  $>254,7$  пг/мл в сочетании с увеличением эндотелина-1  $>0,8$  fmol/ml,

тромбоцитов  $>184$  10<sup>9</sup>/л, лейкоцитов  $>7,7$  10<sup>9</sup>/л, глюкозы  $>5,1$  ммоль/л, холестерина  $>5,8$  ммоль/л, необходимо проведение дополнительных обследований. К ним относятся: фиброгастроуденоскопия, определение *Helicobacter pylori* и кала на скрытую кровь.

Пациентам с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при выявлении показателей эндотелина-1  $>0,8$  fmol/ml в сочетании с увеличением тромбоцитов  $>169$  10<sup>9</sup>/л, лейкоцитов  $>7,8$  10<sup>9</sup>/л, глюкозы  $>4,7$  ммоль/л, холестерина  $>3,8$  ммоль/л – проведение суточного мониторинга артериального давления.

На основании выделения диагностических маркеров патологии разработаны методические рекомендации, информационные письма для диспансерного наблюдения пациентов с коморбидным течением артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Областью исследования представленной научной работы Лузиной С.В. является изучение особенностей течения артериальной гипертонии в сочетании с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (содержание пунктов 1, 2, 5 из Паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Заболеваемость работников локомотивных бригад выше отраслевой. Расчетный коэффициент вероятности коморбидного течения артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в данной группе выше популяционной в 6 раз.

2. Клиника коморбидного состояния характеризуется латентным течением эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, уменьшением частоты инфицирования *Helicobacter pylori*, с увеличением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, повышенной личностной тревожностью на фоне «смягчения» артериальной гипертензии при длительности производственного стажа более 10 лет.

3. Формирование дисциркуляторного - воспалительного фенотипа при сочетанном течении артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на фоне факторов трудового процесса в изучаемой группе определяется активностью эндотелиальной дисфункции в сочетании с метаболическими отклонениями и присоединением неспецифической воспалительной реакции.

### **Личный вклад автора в исследование**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углублённом анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе.

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена на совместном заседании научно-проблемной комиссии по кардиологии и терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России 17 октября 2017 года, протокол 2/2.

Результаты работы представлены и обсуждены на:

- съезде терапевтов Пермского края в рамках «Второго Съезда врачей Пермского края и Съезда терапевтов Пермского края, посвященного 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (Пермь, 2014);
- научной сессии ПГМА имени академика Е.А. Вагнера в рамках конференции «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале», в секции «Вопросы экологозависимой и профессиональной патологии» (Пермь, 2014);
- II международной научно-практической конференции «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2014);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы здоровья и профессионального долголетия работников железнодорожного транспорта и водителей транспортных средств» (Пермь, 2015);
- научной сессии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (Пермь 2015, 2016 гг.);
- VI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2015);
- VII-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2016);
- Межрегиональной дорожной научно-практической конференции Свердловской дирекции здравоохранения «Внезапная сердечная смерть. Стратегия спасения и профилактика» (Екатеринбург, 2017 г);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы здоровья и профессионального долголетия работников

железнодорожного транспорта и водителей транспортных средств» (Пермь, 2018);

- Межрегиональной научно-практической конференции Уральского федерального округа «Роль коморбидных состояний в формировании и течении профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний» (Ханты-Мансийск, 2018);

- 1-й Всероссийской железнодорожной терапевтической конференции «Терапия как дисциплина на стыке специальностей» (Москва, 2019);

- Межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование алгоритмов межрегионального и междорожного взаимодействия в работе медицинских пунктов железнодорожных вокзалов при неотложных состояниях» (Тюмень, 2019);

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Итоги и перспективы развития медицины труда в первой четверти XXI века» (Санкт-Петербург, 2019);

- Межрегиональной научно-практической конференции «Состояние здоровья работающих: вопросы профилактики и реабилитации» (Пермь, 2019);

- Межрегиональной научно-практической конференции «Корпоративный подход к реализации Национального проекта «Здравоохранение» и вопросах сбережения здоровья работников транспорта» (Пермь, 2019);

- 15-й Российский Национальный конгресс с международным участием «Профессия и здоровье» (Самара, 2019).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них – 9 в рецензируемых журналах из списка ВАК.



### **Внедрение в практику**

Основные результаты диссертации внедрены в практическую деятельность Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Пермь, «Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная больница на ст. Свердловск-Пассажирский ОАО «РЖД», Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Тюмень, в учебный процесс кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

### **Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 291 источника, в том числе 218 отечественных и 73 зарубежных авторов. Работа изложена на 149 страницах, иллюстрирована: 32 таблицами, 22 рисунками и двумя схемами.

### **Степень достоверности результатов исследования**

На основании проведённой проверки достоверности первичной документации (приказ ректора ПГМУ № 2500 от 07.06.2017) комиссия в составе: председатель комиссии д.м.н., профессор Е.В. Владимирский и членов комиссии:

д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической и лабораторной диагностики А.П. Щёктова и д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 Л.А. Банковская подтверждают достоверность включённых в диссертацию материалов, основных научных положений, выводов и рекомендаций.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ.

Объем проведённого исследования достаточен для обоснования выводов. Материалы исследования современны, статистическая обработка материала достоверна. Выводы логически вытекают из результатов исследования, отражают поставленные задачи.

Автор выражает благодарность и глубокую признательность за помощь и советы в ходе выполнения диссертации профессорам Елене Николаевне Смирновой, Николаю Константиновичу Вознесенскому, Дмитрию Юрьевичу Соснину, ведущему научному сотруднику Валерию Степановичу Шелудько.

# **Глава 1. Коморбидность артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны как производственно-обусловленная патология (обзор литературы)**

## **1.1. Коморбидность как проблема клинической и профилактической медицины**

Коморбидность широко распространена в терапевтической практике. Классическими примерами коморбидности является частое сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, артропатий и АГ, а также с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [70, 73, 230, 231, 268]. Все это заставляет говорить об утрате моноэтиологичности при наиболее распространённых заболеваниях и распространённости коморбидности [92, 240]. В условиях коморбидности и полиморбидности имеет место патоморфоз клинической картины, повышается потребность в увеличении числа лекарственных препаратов, вследствие снижения комплаентности [221], возникают новые побочные эффекты и противопоказания [264, 285]. Таким образом, в современной литературе с высокой степенью доказанности продемонстрировано, что феномен коморбидности необходимо учитывать в процессе диагностики и лечения наиболее распространённых общих заболеваний, особенно в однородных профессиональных группах [55, 56, 59].

В условиях современного железнодорожного транспорта организм работника подвергается воздействию комплекса производственных факторов, каждый из которых может характеризоваться различным уровнем/интенсивностью воздействия вредных производственных факторов, от допустимых (2 класс) до вредных (3.1-3 класс) [11, 13, 74, 77, 79, 88]. Для современного производства характерна постоянная смена действующих факторов и интенсивности их воздействия в течение трудового процесса.

В структуре нарушений здоровья работников на лидирующие позиции выходят неспецифические в этиологическом отношении общие соматические заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ИБС, ЯБ и др. Такие заболевания называются производственно-обусловленными (ПОЗ) «Work related diseases» [158, 283].

Эксперты ВОЗ подчёркивают, что общими заболеваниями, в патогенезе которых труд является фактором риска развития общего полиэтиологического заболевания, болеет всё трудоспособное население [29, 165, 237]. На фоне полифакторных профессиональных воздействий полиэтиологичность способствует развитию множественных фенотипов нарушений здоровья с общими или близкими патогенетическими механизмами. В результате усиливается феномен коморбидности.

Среди общих заболеваний, наиболее часто диагностируемых в качестве сочетанной (коморбидной) патологии, одно из ведущих мест занимает артериальная гипертония (АГ). Это связано с широкой распространённостью АГ как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира.

Распространённость АГ в РФ составляет 39,5 % [43, 133], в странах Западной Европы – 25-27 % [145, 152, 266, 281].

Актуальность хронических заболеваний ГДЗ, сопровождающихся повышением секреции протонов, при ЯБ, гастроэзофагеальнорефлюксной болезни (ГЭРБ), гастритов и дуоденитов, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении [112, 104, 120, 167, 174, 259], остаётся чрезвычайно высокой, что объясняют многими причинами: высокой распространённостью [22, 23, 93, 96, 102, 105, 106, 179], преимущественной заболеваемостью лиц молодого и среднего возраста [51].

Значима роли эндотелина-1, синтеза оксида азота, мелатонина [24, 229, 244, 248, 284] и сосудисто-эндотелиального фактора [1] роста как регуляторов секреции, моторной активности верхнего этажа пищеварительного тракта,

процессов микроциркуляции и регенерации [135, 150, 232, 249]. Особое внимание среди факторов защиты заслуживает состояние эндотелия как одного из факторов обеспечения гомеостаза организма, микроциркуляции и регенерации [68, 150, 249], регуляции агрегатного состояния крови [47].

Подобно ЭЯП ГДЗ, формирование АГ сопровождается нарушением структуры артерий с дисфункцией эндотелия [204, 250]. Нарушения микроциркуляции имеют определяющее значение в патогенезе поражений органов-мишеней [220] и носят системный характер в нарушении периферического кровообращения при АГ [136, 214, 235]. Это, в свою очередь, послужило аргументом для расширения исследований состояния сосудистой стенки, определение эндотелиальной функции, как мишени при АГ [227].

Однонаправленность изменений микроциркуляторного русла, системного при АГ и локального при хронических заболеваниях ГДЗ, как общее патогенетическое звено этих заболеваний, обуславливает интерес к исследованиям коморбидности данных заболеваний. О высокой частоте сочетания АГ и ГДЗ и желчевыводящих путей свидетельствуют клинический опыт и многочисленные публикации [69, 76, 78, 82, 184, 196, 198, 201, 287]. Согласно данным, приведённым в этих исследованиях, частота сочетания АГ и ЭЯП колеблется от 11,6 до 50 % [96, 175, 195, 197, 208, 253, 261, 288]. Следует отметить, что расчётный уровень их случайного совпадения с учётом распространённости в популяции не может превышать 13 % [33, 34, 176]. С позиций клинической эпидемиологии, это может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах их развития. Так для этих двух заболеваний характерны общие факторы риска: наследственная предрасположенность, хронический стресс, гиподинамия, ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем, повышенная возбудимость, активация процессов перекисного окисления липидов и нарушение клеточных мембран [169].

Общие патогенетические механизмы включают в себя ремоделирование сосудистого русла, которое при АГ носит системный характер, и сопровождается облитерацией мелких артерий и артериол слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК, внутриорганных артерий и шунтов, редукцией капиллярного русла [128]. В сочетании с повышением агрегации эритроцитов и тромбоцитов, вязкости крови, локальным сладж-синдромом эритроцитов, тромбоцитарными агрегатами, на территории микроциркуляторного русла слизистой оболочки ГДЗ нарушается кровоток, возникает веностаз [95] развивается межклеточный отёк и трофические нарушения: истончение, укорочение, извилистость желудочных желёз, снижение слоя ямочного эпителия и общего числа клеток в железе [15]. Всё это в совокупности характеризует значимое снижение защитных свойств слизистой оболочки желудка и ДПК, поэтому неудивительно, что в исследованиях состояния микроциркуляторного русла при ассоциированном течении болезней ГДЗ и АГ обнаружено, что выраженность морфологических изменений слизистой оболочки коррелирует со степенью повышения АД [39, 102, 164]. Системные микроциркуляторные нарушения, возникающие при АГ, поддерживают и усугубляют локальные воспалительно-деструктивные процессы при ЭЯП ГДЗ, а именно при ЯБ и эрозивных гастродуоденитах. С ремоделированием микроциркуляторного [211]. С ремоделированием микроциркуляторного русла СОЖ и ДПК связан и тот факт, что у больных ЯБ в сочетании с АГ обнаружено утяжеление *Helicobacter pylori* ассоциированной ЯБ, более частое развитие осложнений и атипичных форм заболевания [172, 177, 254]. Эти данные заставляют вновь вернуться к положению о том, что сочетание ССЗ, в частности, АГ, оказывают модифицированное влияние на основные патогенетические механизмы, а, следовательно, и на характер течения заболеваний ГДЗ, сформулированному более четверти века назад [143]. Согласно полученным авторами данным, модифицирующее влияние на течение ЯБ оказывает длительность АГ и

выраженность гипертрофии левого желудочка. Эти положения в дальнейшем подтверждались другими авторами [80, 84, 87, 99, 101, 102, 128, 171, 202, 203, 258, 275]. Было обнаружено, что ЯБ, сочетающаяся с АГ, более часто (64 %), чем в отсутствие АГ (43%), протекала на фоне ЭЯП желудка и/или ДПК [81, 164]. При первичном возникновении ЭЯП, в случае присоединения к ним АГ, отмечается нарастание интенсивности симптомов. При изначальном развитии АГ пациенты отмечают менее выраженные симптомы обострений ЭЯП [90, 91, 113, 212, 271]. Показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с АГ в сочетании с ЯБ имели очевидные отличия и характеризовалась недостаточным ночным снижением САД, что в сочетании с повышением средних значений АД является независимым предиктором смертности от ССО [251].

Вопросу нейровегетативных взаимоотношений между АГ и ГДЗ также посвящено достаточно большое число исследований. Дисфункция вегетативного отдела нервной системы рассматривается как фактор неинфекционной желудочно-кишечной патологии [27, 35, 36]. Несмотря на устоявшееся мнение о том, что симпатическое звено регуляции оказывает влияние на регуляцию АД и развитие АГ, а на формирование ЭЯП – парасимпатическое [111, 172, 190], в ряде исследований убедительно показано, что фактором риска развития ЭЯП ГДЗ может служить не только вагусная активация, но и дисбаланс отделов вегетативной нервной системы.

Вследствие вегетативного дисбаланса при коморбидном течении АГ и язвенно-эрозивных поражений ГДЗ существенно снижаются адаптационные возможности организма.

На основании этого можно заключить, что ЭЯП ГДЗ и АГ являются чрезвычайно многообразными в этиологическом отношении заболеваниями, со сложным патогенезом, с участием нарушений, возникающих на клеточном, органном, организменном уровнях, с участием сложных механизмов

нейрогуморальной регуляции как на вегетативном, так и на высшем корковом уровнях [100, 110, 155, 178, 194]. Факторы риска развития заболеваний во многом схожи, общность этиологических и патогенетических процессов позволяет утверждать, что их сочетанное течение не является случайным. Более того, сочетание АГ и ЭЯП ГДЗ имеет черты иного нарушения здоровья, нежели изолированные АГ или ЯБ желудка и ДПК, которое может быть выделено как новый тип патологии – новый клинический модуль.

При обсуждении коморбидности заболеваний, во многом зависящих от общих факторов риска, этиологических и патогенетических особенностей, следует обратить внимание на социальные и производственные условия определённой однородной социальной профессиональной группы. Действительно, как указывает в своих трудах основоположник учения о социальной биологии человека академик Величковский [18, 19, 20], социальный стресс, имеющий свою специфическую причину развития, запускает патологические процессы, приводящие к наибольшим потерям населения трудоспособного возраста, особенно мужчин.

## **1.2. Клиническое значение комплекса производственных факторов, определяющего состояние здоровья работников локомотивных бригад**

Анализ результатов медико-социального мониторинга в условиях железнодорожного транспорта свидетельствует о том, что среди более чем 2300 профессий работников железнодорожного транспорта около 30 % связаны с отрицательным воздействием на организм работников двух и более производственных факторов [2, 3, 4]. В наибольшей степени это касается машинистов локомотивов и их помощников, которые подвергаются комплексному воздействию большого числа факторов производственной среды и трудового процесса. Это, в первую очередь, шум и вибрация, тяжесть и напряжённость труда, неблагоприятные климатические условия, длительное



пребывание в малочисленном экипаже, смена климатических и временных поясов, нарушение режима сна и отдыха, монотонность труда [5, 72, 103, 205, 206]. Постоянное воздействие комплекса вредных и опасных факторов приводит к высокому психоэмоциональному напряжению, перенапряжению зрительного и слухового анализаторов, развитию различных не только профессиональных, но значительно чаще – общих полиэтиологических заболеваний [11, 25, 58, 63, 75, 97, 122, 123, 142, 149, 168, 200].

К числу хронических нарушений здоровья, относятся в первую очередь заболевания сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения [63, 255].

Несмотря на эффективно действующую систему профессионального отбора и медицинского обеспечения работников железнодорожного транспорта, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются наиболее частой причиной – около 30 % случаев профнепригодности в отрасли, и в 40 % случаев – причиной их первичной инвалидности. В структуре заболеваний ССС с ВУТ у работников локомотивных бригад на долю АГ и ИБС, в том числе с нарушениями ритма сердца и проводимости приходится более 70 % случаев. Высокая частота развития жизнеугрожающих аритмий, наряду с более выраженной гипертрофией левого желудочка является клинической особенностью течения АГ у машинистов и помощников машинистов локомотивов. Об этом свидетельствует и тот факт, что в 88 % случаев причиной внезапной смерти работников, связанных с движением поездов, являлась сердечно-сосудистая недостаточность [63]. У водителей локомотивов АГ развивается в более молодом возрасте, чем в мужской популяции в среднем [181]. Однако, принимая во внимание тот факт, что наличие АГ у работников локомотивных бригад является критическим фактором для определения профнепригодности, среди них имеет место диссимуляция состояния сердечно-сосудистых жалоб и акомплаентность.

Прогностически значимыми для возникновения и развития АГ является комплексное воздействие таких производственных факторов, как вибрация, шум,

воздействие иррегулярных электромагнитных полей, нервно-эмоциональное напряжение [181]. Высокий уровень рабочей нагрузки у работников локомотивных бригад коррелирует с увеличением частоты таких факторов риска АГ, как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП, высокий уровень ХС ЛПНП), ремоделирование микроциркуляторного русла [57, 113, 144, 146, 148].

Определены особенности гемомикродинамики работников локомотивных бригад: выявлены доминирование спастического типа микроциркуляции в группе, существенное преобладание стазического варианта, а также снижение компенсаторных возможностей капиллярного русла.

Надёжным предиктором развития АГ у РЛБ является эндотелиальная дисфункция. При стаже более 10 лет она присутствует у 35 % обследованных без признаков АГ и структурно-функциональных нарушений миокарда [37, 116].

В то же время, заболевание, ассоциированное с воздействием факторов внешней среды, в том числе, профессионального генеза, в значительной степени в патогенетическом отношении модулируется этими факторами. Действительно, результаты многих исследований указывают на роль сосудистой стенки и эндотелия в регуляции агрегатного состояния крови, а также значение ее нарушений в развитии заболеваний пищеварительной системы [47, 106]. В значительной степени эти процессы находятся в тесной зависимости от функционального состояния эндотелия [68], который тонко реагирует на внешние средовые факторы. Эндотелий влияет на течение деструктивных процессов, а также обеспечивает саногенетические реакции [68].

Установленные производственные факторы имеют значение в развитие заболеваний ЖКТ. По данным Прудиевой [134] распространенность ЭЯП ГДЗ, сопровождающихся временной нетрудоспособностью (ВУТ), среди машинистов и помощников машинистов, достигает 30 % ( $29,1 \pm 2,1$  %). Течение заболевания у работников железнодорожного транспорта характеризуется высокой

распространенностью факторов риска ульцерогенеза (нарушения режима питания – 77,1 %, предъязвенный анамнез – 60,6 %), выраженностью диспепсических (83,6 %) и моторных (63,9 %) расстройств, большой частотой эрозивных поражений ГДЗ (42,6 %).

Рецидивы ЭЯП ГДЗ у работников железнодорожного транспорта сопровождается развитием у большинства пациентов признаков социально-психологической дезадаптации: высокими уровнями личностной, ситуативной тревожности и депрессии [8, 9]. Существуют тесные прямые корреляционные связи между выраженностью тревожно-депрессивных расстройств, частотой эрозивных поражений ГДЗ, желудочной локализацией язвенного процесса, профессиональным стажем и давностью заболевания [52, 53, 54, 117, 118, 170].

У работников, чья деятельность связана с обеспечением безопасности движения поездов, регистрируются в основном заболевания, вызванные воздействием физических факторов. По сведениям, полученным при изучении санитарно-гигиенических характеристик железнодорожников, уровень шума в кабинах отдельных тепловозов достигает 118-120 дБ, который оказывает слабое раздражение монотонного воздействия, приводящее к развитию сонного торможения [154].

Дополнительным неблагоприятным производственным фактором при работе на локомотивах является вибрация, а также выраженное нервно-эмоциональное напряжение и работа в ночные смены [60, 61]. Риск развития вибрационной болезни у машинистов локомотивов растёт с увеличением стажа работы в профессии и наиболее высок при стаже более 10 лет. Вибрации, регистрируемые на креслах машиниста и его помощника, при определённых условиях могут быть выше допустимых уровней.

На локомотивах постройки последних 10 лет параметры вибрации значительно снижены и в среднем превышают ПДУ в 2,2-2,5 раза, что соответствует классу условий труда 3,1 [209]

На основании «Методических рекомендаций по оценке условий труда для основных профессий ОАО «РЖД», утвержденных распоряжением ОАО «РЖД» от 19 декабря 2012 года № 2614р, работа машинистов и помощников машинистов относится к второму классу опасности трудового процесса [159, 160, 161, 162].

Классы условий труда в зависимости от уровней шума, локальной и общей вибрации, инфразвука на рабочем месте работников локомотивных бригад

Шум ДБА	Инфразвук	Вибрация дБ	Электромагнитные поля и излучения кВ/м	Класс опасности трудового процесса
72-86	до 100	до 120	1,1-1,8	2

Немаловажны для функциональной деятельности основных анализаторных систем машиниста так называемые обстановочные факторы. В первую очередь, это воздействия атмосферных влияний, опосредуемых через величину атмосферного давления, наличие вредных примесей, содержание углекислоты в воздухе, воздействие встречных потоков и перепады температур воздуха, гравитационные влияния и т.п. Например, при снижении парциального давления кислорода в кабине локомотива у работника наблюдаются снижение трудоспособности, головные боли, головокружение, отмечается неправильная субъективная оценка состояния и действий, возникают трудности в управлении объектом, сужение полей зрения, снижение функции ясного видения, шум в ушах и др.

В кабинах машинистов в летний период без должной вентиляции температура достигает 40-48 °С при резком снижении относительной влажности и низкой подвижности воздуха. Зимой температура воздуха на машинах СМ-2 при наружной температуре –20 °С составляет лишь 4,2 °С, со значительными перепадами до 11 °С и отрицательными температурами на уровне пола. При повышении температуры до 40 °С, что нередко наблюдается в кабине локомотива

в летнее время, развивается заметное снижение умственной и функциональной трудоспособности, ухудшается скорость переработки информации, повышаются пороги возбудимости органов зрения и слуха [42, 121, 163].

Однообразие и монотонность, малый объём рабочего помещения (кабины) и определённый дискомфорт интерьера, нерегламентированность и неопределённость физической и психической нагрузок, теснота и малоподвижность, физически и психически насыщенная деятельность являются ведущими показателями труда машинистов. Локомотивные бригады при работе на коротких участках обращения, как правило, не отдыхают в комнатах отдыха, а сразу следуют в обратном направлении. Поездная работа у машинистов предъявляет высокие требования к работоспособности различных систем организма. При движении поезда с повышенной скоростью машинист должен в короткий промежуток времени не только воспринять соответствующий сигнал, но и правильно осмыслить его, принять соответствующее решение и реализовать его в виде необходимого действия.

Вся деятельность машиниста может быть разделена на умственную работу, связанную с переработкой информации, и на физическую работу по управлению движением локомотива. Машинист получает непрерывную информацию с пути, то есть ведёт непрерывное наблюдение за неподвижными объектами, находящимися вне кабины локомотива (светофоры, семафоры, переезды, станционные сигналы, предупредительные щиты, обозначения допустимой скорости, профиль пути), а также за движущимися объектами (пешеходы, транспорт, скот, находящиеся непосредственно у железнодорожного полотна) [114].

Другой вид информации для машиниста – сигналы о работе локомотива, которые он получает путём наблюдения за показателями приборов. Поэтому вся деятельность по управлению локомотивом требует, прежде всего, постоянного напряжения внимания, зрения и слуха. Общая сумма раздражителей,

действующих на машиниста во время одной поездки около 7000, из которых 800-900 являются производственно-важными (светофоры, сигналы, указатели и пр.).

Деятельность машиниста протекает на фоне постоянного и значительного нервно-психического напряжения, обусловленного сознанием огромной ответственности за жизнь пассажиров и материальные ценности, за возможности наезда на людей и проезда запрещающих сигналов, за обеспечение движения в соответствии с графиком. Он должен находиться в постоянной готовности в любой момент отреагировать на внезапно появляющиеся сигналы.

Машинист должен обладать хорошей зрительной памятью на профиль пути, способностью правильно определять «на глаз» расстояния (для расчёта тормозного пути), выработать у себя навык в быстром установлении причин технических неполадок и в скорейшем выборе путей их устранения. Рабочая поза машиниста характеризуется вынужденным положением с ограничением подвижности и необходимостью статического напряжения.

Отрицательным фактором в работе машиниста является монотонность. Большинство действующих раздражителей, носит выраженный монотонный характер (ритмические покачивания, сотрясение, шум, раздражение глаз от набегания пути, однообразие хорошо знакомого и повторяющегося вида ландшафта, незначительность усилий и несложность рабочих движений, малоподвижная поза). Все это способствует наступлению преждевременного утомления.

Кроме того, существует ряд факторов, присущих именно поездной работе (езда в тумане, в тёмное время суток, при слепящем действии огней или солнечных бликов), которые резко снижают состояние основных профессионально значимых зрительных функций машиниста, таких как острота зрения, сумеречное и цветовое зрение, устойчивость к ослеплению. Развивающиеся функциональные изменения затрудняют распознавание световых и цветовых сигналов, снижают правильность считывания информации

с приборных шкал на фоне значительной сенсорной перегрузки при дефиците времени. Следовательно, профессиональная деятельность машиниста проходит в условиях и на фоне действия обстановочных факторов, которые наряду с высокими нервно-эмоциональными нагрузками и дефицитом времени для принятия решения обуславливают высочайшую степень напряжения анализаторных систем [119]

В работах Сосновой Т.Л., Капцова В.А., Сосунова Н.Н. доказано снижение таких зрительных функций, как острота и поля зрения, световая чувствительность, функции цветоразличения. Неблагоприятные сдвиги в цветоразличительной функции наблюдаются у работников локомотивных бригад уже через 3-4 часа поездной работы и выражаются в снижении цветовой, контрастной, спектральной чувствительности и уровня функциональной устойчивости хроматического зрения, нередко в затруднённом и даже неправильном различии сигналов.

Особенности профессиональной деятельности работников железнодорожного транспорта могут способствовать появлению коморбидности, а сочетание заболеваний изменяют клиническую картину, усугубляет течение, ухудшает качество жизни пациентов, осложняет подбор лечения, ограничение в проведении оздоровительных мероприятий, определяя высокую социальную и производственную значимость.

### **1.3. Роль дисфункции эндотелия в развитии воспалительно-деструктивных изменений сердечно-сосудистой системы**

Эндотелий – орган-мишень при АГ, он первый подвергается контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждается при АГ, и, с одной стороны, предполагается вторичный характер его дисфункции на фоне АГ. С другой стороны, эндотелий реализует многие звенья патогенеза АГ, непосредственно участвуя в повышении АД. Эндотелий имеет ключевую роль в

сосудодвигательных реакциях, преимущественно в мелких артериях, участвует в процессах, определяющих системное сопротивление. Он также играет большую роль в воспалении, процессах свёртывания крови и ангиогенеза. Дисфункция эндотелия приводит к вазоспазму, пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, адгезии белых кровяных клеток, к нарушению ангиогенеза. Наиболее значимыми вазоактивными соединениями, секретруемыми эндотелием сосудов, являются NO и эндотелин-1 [66, 108, 150, 151].

Эндотелин-1 обладает преимущественно вазоконстрикторным эффектом, но при действии на рецепторы эндотелина типа  $B_1$  приводит к выделению NO и вазодилатации. Концентрация эндотелина-1 имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда, является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции [38, 40, 141, 183, 193, 276, 277, 279].

C-реактивный белок (СРБ-hs) является высокочувствительным, но неспецифичным маркером воспаления и повреждения [282, 286]. Гиперхолестеринемия в сочетании с повышением проатерогенной фракции ХС являются высоко значимыми факторами риска развития эндотелиального воспаления. СРБ-hs может продуцироваться в ответ на повреждение собственных клеточных мембран. Повышенный уровень СРБ-hs в плазме позволяет прогнозировать риск развития инфаркта миокарда и тромбоэмболического инсульта даже у практически здоровых мужчин, что в определённой степени свидетельствует о важной роли хронического воспаления в патогенезе атеротромбоза. В связи с этим наиболее доказанным является использование СРБ-hs в качестве независимого предиктора риска развития ИБС. Уровень СРБ-hs от 0 до 1 мг/л соответствует низкому риску развития кардиологических событий, от 1 до 3 мг/л среднему, от 3 до 10 мг/л – высокому, и более 10 мг/л – крайне высокому риску развития кардиологических событий [10].



Моноцитарный хемотаксический протеин-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte chemoattractant proteine-1, MCP-1) был описан в 1990 году в качестве хемоаттрактанта моноцитов, который синтезируют активированные цитокинами клетки эндотелия сосудов. В клетках здоровой стенки сосудов MCP-1 не обнаружен [126, 225, 238, 262, 273, 289, 290]. Его продуцируют эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, лимфоциты, моноциты/макрофаги и др. в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами, такими как IL-6, TNF-а и IL-1b, фактора некроза опухолей альфа, интерферон-г, интерлейкин-1в, фактор роста тромбоцитов, плацентарный фактор роста, а также окисленными ЛПНП и липополисахаридами [130, 131, 140, 219, 228, 234, 263].

В молодом возрасте в плазме крови мужчин его уровень выше, чем у женщин. С возрастом у здоровых людей содержание MCP-1 увеличивается [246, 265]. В пожилом и старческом возрасте гендерные различия отсутствуют, что косвенно подтверждает обратную связь уровня MCP-1 с концентрацией циркулирующих половых гормонов [220, 222, 291]. MCP-1 активирует миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку, принимает участие в разрушении поверхностных структур атеросклеротических бляшек [239].

Под воздействием MCP-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и секреция ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания [130, 260]. Установлено его участие в активации и дегрануляции лейкоцитов, миелопоэзе, ангиогенезе, фиброгенезе, то есть развитии целого ряда заболеваний, для которых характерна инфильтрация мононуклеарными клетками, в т.ч. атеросклероз, ИБС (при развитии ишемии миокарда), АГ, диабетическая ангиопатия, облитерирующий эндартериит [239, 256].

Учитывая общность патогенетических звеньев АГ и ЭЯП, в виде нарушения микроциркуляции эндотелиальной дисфункции и неспецифического

воспаление, было принято решение определять в качестве основных маркеров дисфункции эндотелия эндотелин -1, MCP-1, CRP-hs.

#### **1.4. Роль психологического статуса в формировании коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны**

Проблема обеспечения безопасности движения железнодорожных составов, соматическое здоровьем работников железнодорожного транспорта, зависит от психологического состояния и личностного здоровья персонала. Водители локомотивов относятся к профессии с повышенным профессиональным стрессом и высоким риском внезапного возникновения аварийных ситуаций, они должны быть готовы к реагированию на любые неожиданные сигналы [29]. Их профессиональная деятельность связана с высокой степенью ответственности за здоровье, жизнь людей, с умением сохранять работоспособность в сложных дорожных ситуациях, с постоянным психическим напряжением. Вследствие этих нагрузок железнодорожники подвержены возможности эмоционального выгорания. Кроме того, эти работники подвергается ряду воздействий различных физических факторов. Известно, что их профессиональная деятельность проходит в условиях замкнутого пространства, характеризуется вынужденным положением, гиподинамией, связана с большим количеством производственных факторов: монотонный шум, вибрация, ночные смены, постоянное эмоциональное напряжение, высокая степень ответственности за жизнь пассажиров поездов, риск возникновения нестандартных опасных ситуаций в пути [12, 14, 41, 129, 180].

Управление локомотивом требует постоянного напряжения внимания, зрения и слуха, машинист должен быть постоянно готов отреагировать на внезапно появляющиеся сигналы. Безусловно, длительное воздействие этих факторов ухудшает психическое, соматическое здоровье, снижает адаптацию, значительно повышает возможность развития хронического производственного стресса, что вызывает нарушения эмоционального состояния, повышение уровня тревожности, понижает готовность к действию в экстренных ситуациях. Длительное и многократное воздействие комплекса факторов производственной среды могут привести к перенапряжению и срыву адаптационных механизмов, способствуют эмоциональному выгоранию, снижению качества жизни, а также повышению уровня общей заболеваемости [28, 32, 115, 157].

Регулярная оценка психологического и эмоционального состояния у работников железнодорожного транспорта необходима для проведения своевременных профилактических мероприятий [32, 46]. При проведении психологического обследования работающих удобно применять методики, которые не требуют длительного времени для оформления и подсчёта результатов. К примеру, подходящим для использования является психологический «Тест нервно-психической адаптации», разработанный в НИИ им. В.М. Бехтерева (1992 г., автор Гурвич И.Н.) и предназначенный для использования у психически здоровых людей, а также психологический тест САН (самочувствие, активность, настроение) который даёт возможность быстро оценить психоэмоциональное состояние человека на момент обследования [67].

Данные результатов подобных психологических исследований позволяют сделать вывод, наблюдалось ли у обследуемых людей в момент оценки их самочувствия постепенное появление усталости, патологическое снижение эмоционального фона. Учитывая, что величины показателей самочувствия, активности и настроения в методике САН могут изменяться в зависимости от внешних и внутренних причин и обстоятельств, для получения актуальной

информации следует проводить более глубокие исследования в данном направлении.

Длительное воздействие патологических факторов на организм ухудшает и соматическое, и психическое здоровье, усиливает риск формирования производственного стресса, развития психосоматических заболеваний [132, 139, 147, 182, 207, 269, 270].

Общеизвестно, что эмоциональное состояние наиболее глубоко оценивается психологическими методиками, тест Спилбергера-Ханина даёт возможность оценить уровень личностной тревожности как черты характера, а также уровень ситуационной (реактивной) тревожности, которая отражает реагирование человека на текущую ситуацию в данный момент времени. Методика САН (самочувствие-активность-настроение) используется при оценке психического состояния больных и здоровых лиц, выявлении индивидуальных особенностей, психоэмоциональной реакции на нагрузку.

Таким образом, регулярное психологическое обследование работников локомотивных бригад, оценка эмоционального состояния даёт возможность своевременно выявить состояния утомления, начинающиеся отклонения эмоционального состояния и вовремя провести профилактические мероприятия по предупреждению формирования хронического производственного стресса. Выявленные особенности помогут осуществлять индивидуальный подход к нормализации психологического и соматического состояния работающих. Профилактические мероприятия, сеансы психоэмоциональной разгрузки, проводимые по окончании работы или во время перерывов в работе, можно рекомендовать всем работающим на железной дороге. Они могут включать в себя любые меры, которые способствуют повышению работоспособности, повышают эмоциональную устойчивость работающих. Всё это даст возможность сформировать у работников положительную установку на ведение здорового

образа жизни, надолго сохранить и соматическое, и психологическое здоровье, от которого зависит безопасность движения железнодорожного транспорта [151].

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Дизайн работы и объект исследования**

Исследование проводилось на базе Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Пермь, главный врач Наумкин Андрей Викторович (действующий главный врач Грымов Михаил Владимирович), с 2013 по 2017 гг. Проведено обследование 2775 работников локомотивных бригад ОАО «РЖД» Пермского отделения Свердловской железной дороги: машинисты и помощники машинистов электровозов.

#### **Критерии включения в исследование:**

- возраст от 25 до 60 лет,
- мужской пол,
- работники локомотивных бригад ОАО «РЖД», со стажем работы более 5 лет
- наличие дефекта СОЖ и/или ДПК, подтверждённое ФГС,
- АГ: II стадии, 1-2 степени, 1-2 группы сердечно-сосудистого риска (ESH/ESC2003/2007 гг.; ВНОК 2003/2008, 2013; 2016),
- письменное согласие пациента на участие в исследовании [192]

Критерием АГ считали уровень САД 140 мм рт. ст. и более, ДАД– 90 мм рт. ст. и более у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов.

**Критерии не включения:** пациенты (машинисты, помощники машинистов), имеющие заболевания, входящие в перечень общих медицинских противопоказаний к допуску на работы с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также к работам, при выполнении которых обязательно проведение предварительных и периодических медицинских

осмотров (обследований) работников, согласно приказам от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования)» Минздравсоцразвития России, от 19.12.2005 № 796 «Об утверждении Перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой» Минздравсоцразвития РФ.

**Дизайн исследования:** работа проводилась в три этапа (рис. 1). На первом этапе изучены 2775 медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у), карты медицинских осмотров (форма 023) и годовые отчёты по заболеваемости (формы №№ 12,14), по которым уточнены структура, характер и уровень заболеваний по шкале Ноткина.

Таблица 1

Шкала оценки показателей заболеваемости с ВУТ по Е.Л. Ноткину

Оценка уровня	На 100 работающих		% болевших рабочих
	случаи	дни	
Очень высокий	150 и более	1500 и более	80 и более
Высокий	120-149	1200-1499	70-79
Выше среднего	100-119	1000-1199	60-69
Средний	80-99	800-999	50-59
Ниже среднего	60-79	600-799	40-49
Низкий	50-59	500-599	35-39
Очень низкий	Меньше 50	Меньше 500	Меньше 35

Из амбулаторных карт выделены 1147 пациентов с установленными диагнозами: артериальная гипертония, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, эрозивные гастриты и дуодениты.

На втором этапе из проанализированной документации согласно критериям включения сформированы 4 группы наблюдения. Первая группа состояла из 51 пациента с АГ. Вторая группа состояла из 26 пациентов с

эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны, третья группа была сформирована из 25 работников с коморбидной патологией (АГ и ЭЯП ГДЗ). Четвертую группу составили 24 работника локомотивных бригад без артериальной гипертензии и ЭЯП ГДЗ, условно принятые за здоровых лиц.

Все пациенты, включённые в исследование, находились в трудоспособном возрасте, имели стаж работы (экспозиции комплекса факторов трудового процесса и условий труда) не менее 10 лет, группы сопоставимы по возрасту и профессиональному стажу ( $p > 0,05$ ) – табл. 2.

На третьем этапе проведено клинико-лабораторное обследование согласно задачам работы и сравнение полученных показателей в группах на основании полученных данных, разработан алгоритм диагностики пациентов с коморбидной патологией.

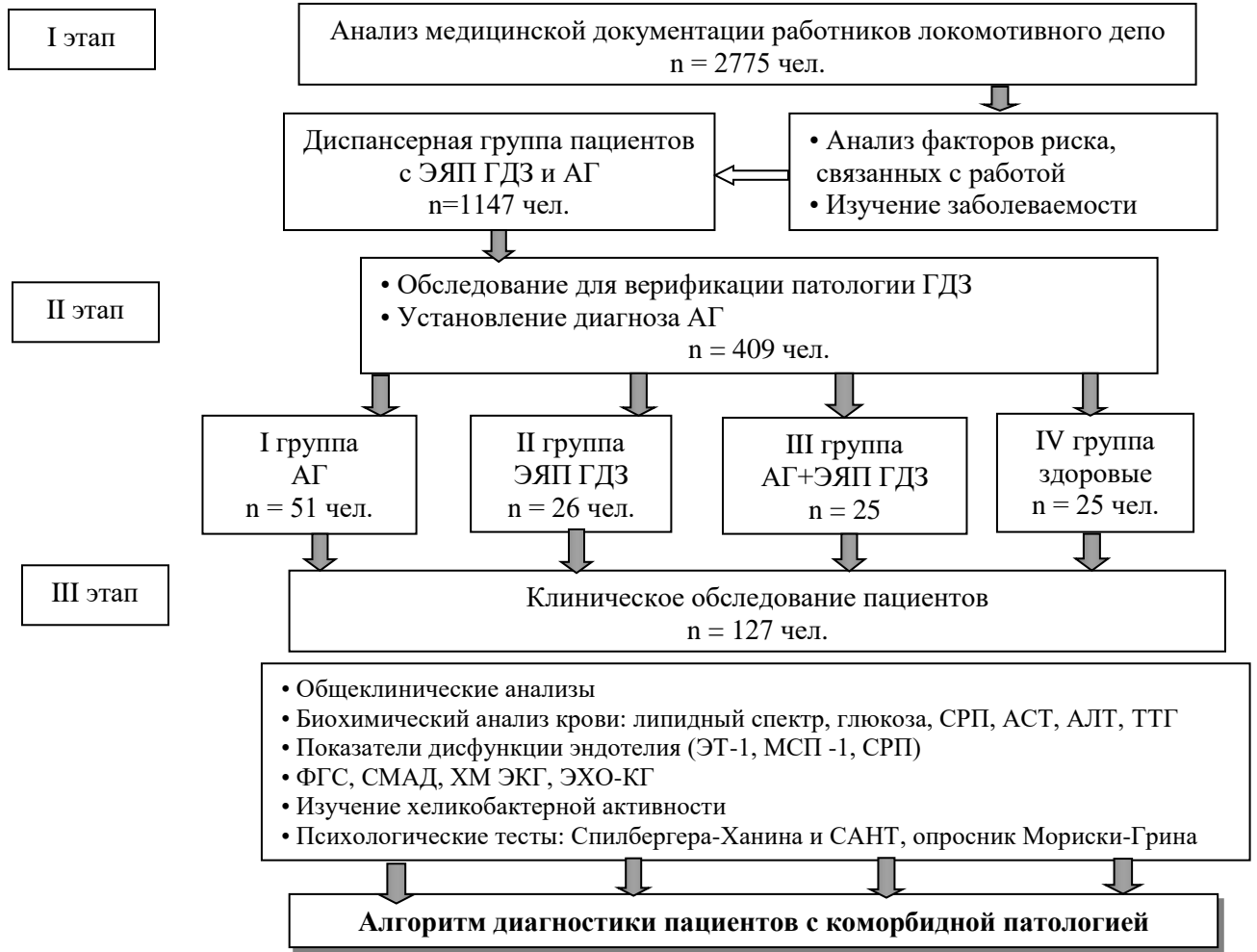


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 2

Возраст и стаж работы в группах обследуемых,  $M \pm 2m$ 

	Группа с АГ (n = 51)	Группа с ЭЯП ГДЗ (n = 26)	Группа с ЭЯП ГДЗ+АГ (n = 25)	Группа сравнения (n = 25)
Возраст, лет	49,5 ± 1,6	46,9 ± 4,3	50,8 ± 1,7	47,8 ± 3,0
Стаж работы, лет	21,9 ± 2,4	19,1 ± 4,2	21,2 ± 2,5	19,8 ± 4,8



## 2.2. Методы исследования

Клиническое обследование работников проводилось в рамках, определённых Приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н, приказом Минздравсоцразвития от 19 декабря 2005 № 796 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой» и выполнения расширенных клинических обследований в условиях отделенческой клинической больницы ОАО «РЖД».

Кроме того для уточнения психоэмоционального статуса проведено психометрическое тестирование с использованием шкалы тревоги Спилбергера-Ханина и теста САНТ.

Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory - STAI) является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Разработана Ч.Д. Спилбергером и адаптирована Ю.Л. Ханиным.

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – тревожность низкая, 31-44 балла – умеренная, 45 и более – высокая. При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – тревожность низкая, 31–44 балла – умеренная, 45 и более – высокая (Методические указания по проведению психофизиологических обследований в локомотивном хозяйстве железных дорог (приложение к указанию МПС России от 1 декабря 1999 г. № 310у)

Методика САН (самочувствие-активность-настроение) используется при оценке психического состояния, выявлении индивидуальных особенностей и психоэмоциональной реакции на нагрузку, (Методические указания по проведению психофизиологических обследований в локомотивном хозяйстве

железных дорог (приложение к указанию МПС России от 1 декабря 1999 г. № 310у).

**Общеклиническое исследование крови** включало определение общего количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, содержания гемоглобина, скорости оседания эритроцитов периферической крови стандартными методами лабораторного анализа. Проводилось традиционным методом с использованием полуавтоматического гематологического анализатора DREW 3 (Великобритания), 2012 г. и гематологического анализатора MEDONIC M 20 (Швеция), 2014 г.

**Общеклиническое исследование мочи** проводилось анализатором мочи Uriscan Optima, 2009 г.

**Биохимическое исследование крови** включало определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (МЕ/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (МЕ/л), глюкозы (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), ХСЛПВП, ХСЛПНП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) (ммоль/л) стандартными методами биохимического анализа. Биохимический анализа крови выполнен на автоматическом биохимическом анализаторе «Hemalyzer-2000» с использованием реактивов фирмы «VectorBest», 2012 г.

**Инструментальные исследования:** фиброгастроуденоскопия проводилась аппаратом «Олимпас gif E» 2005 г., «Олимпас gif XQ-30» 1995 г. Эхокардиография проводилась аппаратом «Электрокардиограф 3-6-12 канальный с регистрацией ЭКГ в ручном и автоматическом режимах ЭК12Т-01-«Р-Д»/63», Россия, 2014 г. Суточное мониторирование артериального давления проводили всем обследуемым. Были использованы портативные приборы «Монитор носимый АД» (фирма «БиПиЛАБ К», № 13069286, г. Санкт-Петербург, Россия). Запись проводилась в автоматическом режиме с интервалом 15 минут в дневное время суток и с интервалом 30 минут в ночное время. При анализе данных, полученных в различное время суток, оценивались стандартные

показатели СМАД.

**В работе использовались дополнительные методики:** определение титра антител к *Helicobacter pylori* выполнено медицинским лабораторным флуориметром «Stat-Fax-303+» 2009 г.

Показатели дисфункции эндотелия: определение количества эндотелина-1 (ЭТ-1), методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов фирмы Biosource, Europe S.A. на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100 за референтные значения приняты 50,0-280, пг/мл.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), содержание цитокина MCP-1 в сыворотке крови проведено методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax-2100», за референтные значения приняты 0,4-4,0 фмоль/мл.

C-реактивный белок – сверхчувствительный (СРБ-hs) определён турбидиметрическим методом с латексом для количественного определения в плазме крови, за референтные значения приняты 0-5,0 мг/л.

### **2.3. Статистические методы исследования**

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015". Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalcSoftware, 1993-2014) [166, 215].

Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялись средняя арифметическая ( $M$ ) и ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической ( $m$ ). При

отклонении от нормального распределения применялись медиана ( $Me$ ) и квантили ( $Q_1, Q_3$ ).

Для анализа качественных признаков применялись абсолютные частоты встречаемости (при необходимости), показатели частоты (на 100, 1 000, 10 000 и т.п.), показатели распределения (%) и стандартная ошибка относительных долей ( $m$ ).

При выборе методов статистической обработки изучался характер распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка, для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера  $F$  [7].

При оценке статистической достоверности различий ( $p$ ) использовались:

- для двух количественных признаков при нормальном распределении – сравнение средних ( $M$ ) с помощью параметрических критериев – двух выборочный  $t$ -критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их не равенстве);
- для двух количественных признаков при отсутствии нормального распределения – критерий Манн-Уитни ( $U$ );
- для трёх и более количественных признаков – критерий Краскелла-Уоллиса ( $H$ ) с оценкой внутригрупповых попарных сравнений [7].

Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции  $r$ , корреляция считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ . Оценка степени зависимости: при  $0,00 \leq |r| < 0,30$  зависимости нет;  $0,30 \leq |r| < 0,70$  – зависимость умеренная;  $0,70 \leq |r| < 1,00$  – выраженная (при достоверности выборочного  $r$   $p < 0,05$ ).

Для оценки диагностической эффективности различных методов исследования применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). По результатам этого анализа строились диагностические модели в виде уравнения

множественной регрессии.

Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде таблиц, рисунков, диаграмм. В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины были представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины –  $M \pm 2m$  или  $Me (Q_1...Q_3)$ , относительные величины –  $\% \pm 2m$  (на  $100 \pm 2m$ ).

### **Глава 3. Структура заболеваемости и психоэмоциональный статус работников локомотивных бригад**

#### **3.1. Структура заболеваемости работников локомотивных бригад**

Проведен анализ заболеваемости с ВУТ у работников Пермского региона обслуживания Свердловской железной дороги (СвЖД), с выделением ЗВУТ работников локомотивных бригад Пермского региона обслуживания Свердловской железной дороги в основных группах общесоматической патологии на основании данных отчетов НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Пермь -2 ОАО «РЖД» за период 2015-2017 гг. (форма НО-1). Расчёт производится в случаях на 100 работников, рассчитаны относительные и средние величины.

Таблица 3

Показатели временной нетрудоспособности работников локомотивных бригад Пермского региона СвЖД

Причина ВН	2015 год		2016 год		2017 год	
	Случаи на 100	Дни на 100	Случаи на 100	Дни на 100	Случаи на 100	Дни на 100
Заболевания	81,5	851,7	97,3	1017,5	88,8	971,1
Травмы	11,7	199,6	13,7	227,6	11,9	238,6
Уход	6,8	61,3	6,9	65,6	5,8	55,1
Все причины	100,1	1112,6	117,9	1310,1	106,5	1264,8

Основные причины нетрудоспособности работников локомотивных бригад связаны с заболеваемостью. Можно отметить, что за период 2015-2017 гг. показатели ЗВУТ по болезням у работников Пермского региона СвЖД имеют тенденцию к увеличению и составили в 2015 году 67,6 случаев, а в 2017 году – 72,0 случая на 100 человек.

Показатели ЗВУТ по болезням среди работников локомотивных бригад так же имеют тенденцию к увеличению, составили в 2015 году 81,5 случаев, в 2017 – 88,8 случая на 100 человек. Отмечается превышение показателей ЗВУТ по болезням среди работников локомотивных бригад на 16,8-18,0 %.

Число дней ЗВУТ на 100 работающих по болезням у работников Пермского региона СвЖД за исследуемый период колебалось от 847 до 980,1; а у работников локомотивных бригад от 851 до 971,1. Следует отметить, что показатели по дням изменились незначительно у работников СвЖД на 2,3 %, у работников локомотивных бригад на 0,8 %.

У работников локомотивных бригад усреднённый уровень ЗВУТ по случаям за 2015-2017 гг. составляет 89,2, что соответствует среднему уровню заболеваемости по шкале Е.Л. Ноткина. При этом у работников железнодорожного транспорта уровень ЗВУТ по случаям за 2015-2017 гг. составляет 70,0 – ниже среднего уровня заболеваемости по шкале Е.Л. Ноткина.

За весь период наблюдение в структуре заболеваемости по всем категориям работников ОАО РЖД отмечается превалирование четырёх наиболее значимых классов заболеваний, на долю которых приходится около 90 % случаев заболеваемости: болезни органов дыхания, костно-мышечной системы, болезни органов кровообращения, органов пищеварения (рис. 2)



Рисунок 2. Заболеваемость с ВУТ работников локомотивных бригад Пермского региона Свердловской железной дороги

Болезни органов дыхания у работников железнодорожного транспорта стоят на первом месте, и составляют 43-42 %, из них ОРВИ в 85-86 % случаев. И это не случайно, поскольку постоянное воздействие комплекса неблагоприятных производственных факторов и чрезмерное физическое и нервно-эмоциональное напряжение на фоне интенсификации труда способствуют снижению барьерного иммунитета и противомикробной защиты, частым ОРВИ и последующему формированию хронических заболеваний бронхолегочной системы.

Основное число случаев заболеваний верхних дыхательных путей составляют ОРВИ и острые бронхиты, после исключения данных состояний, мы получили другую картину заболеваемости, где преобладают хронические нозологии.

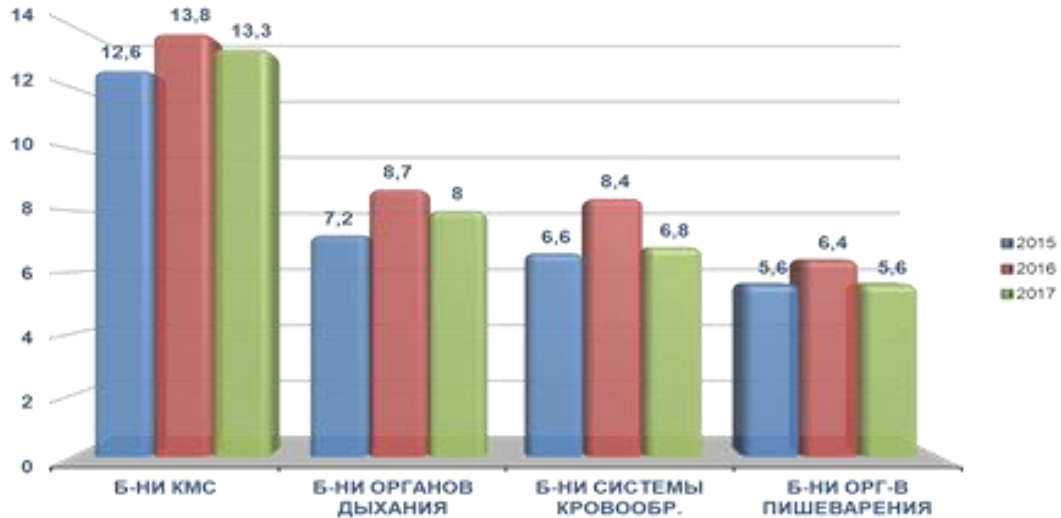


Рисунок 3. Заболеваемость с ВУТ работников локомотивных бригад Пермского региона Свердловской железной дороги с вычетом ОРВИ

На втором месте – болезни костно-мышечной системы (17-19 %), в основном это дорсопатии и патология суставов. Основную роль в развитии заболевания играет тяжёлый физический труд с часто повторяющимися однообразными рабочими движениями и длительное вынужденное положение тела, толчки и сотрясения, чрезмерное напряжение, при поражении одних и тех же суставов, и целый ряд других неблагоприятных факторов.

Несмотря на то, что болезни системы кровообращения по частоте своей не столь значительны (8-9 %), тем не менее их роль крайне велика [210]. Они играют ведущую роль среди причин профнепригодности работников отрасли (около 30 %), а также примерно в 40 % случаев являются причиной их первичного выхода на инвалидность (рис. 4).



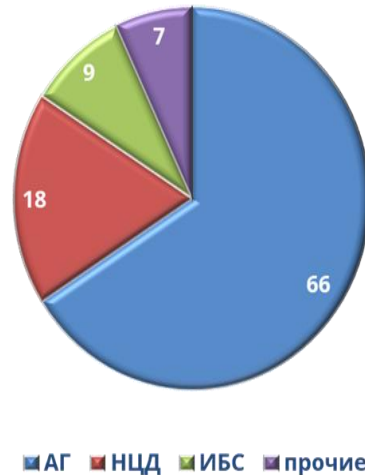


Рисунок 4. Структура болезней системы кровообращения (%)

Болезни системы кровообращения, прежде всего АГ, характеризуются длительным течением, поражением органов-мишеней и развитием в некоторых случаях жизнеугрожающих осложнений, что влечёт за собой снижение качества жизни пациентов и трудоспособности работников. Наиболее часто встречается гипертоническая болезнь в 66 %. Повышение АД у железнодорожников связано с социально значимым критерием профессиональной пригодности, что приводит к сокрытию жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, в результате затрудняется диагностический поиск и наблюдается прогрессирование заболевания.

Реже причиной ВУТ явились болезни органов пищеварения (5 %). Из них ЭЯП ГДЗ, а именно эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости органов пищеварения, не имеющими при этом тенденции к снижению (рис. 5).



Рисунок 5. Структура болезней органов пищеварения (%)

Несмотря на то, что болезни системы кровообращения и органов пищеварения по частоте своей не столь значительны, тем не менее, стоит отметить, что за период наблюдения рост заболеваемости по болезням кровообращения увеличился на 9 % в случаях и на 1 % в днях за счёт артериальной гипертензии. Ещё более прогрессировали болезни пищеварительной системы на 15 % в случаях и на 17 % в днях.

Таким образом, по результатам анализа заболеваемости, из работников локомотивных бригад на диспансерном учёте состоит с АГ 179 пациентов, с ЭЯП ГДЗ 120 и комбинацией этих нозологий 110 пациентов, что в итоге составляет основную группу изучения. При коморбидном течении заболеваний отмечается увеличение заболеваемости на 12 % в случаях и на 9 % в днях.

Для коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ характерен более старший возраст, нежели для начала изолированной АГ, соответственно  $51,0 \pm 0,8$  ( $p = 0,028$ ) и  $48,4 \pm 1,0$  года ( $p = 0,041$ ). Средний возраст манифестации изолированного ЭЯП ГДЗ составил  $43,6 \pm 2,2$  года ( $p = 0,019$ ).

Проведён анализ первичной медицинской документации, выявлено, что удельный вес пациентов с АГ сохраняется на достаточно стабильном уровне: в

2015 г. 16,1 %, а в 2016 и 2017 гг. – по 15,8 %. Средний возраст работников локомотивных бригад с диагнозом АГ составил соответственно в 2015 г. 45,4 года, в 2016 г. – 44,3 года, в 2017 г. – 44,3 года.

Коэффициент вероятности развития АГ составил 0,156; а вероятность развития патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЭЯП) – 0,104. При условии случайного сочетания этих заболеваний в общей популяции, коэффициент вероятности оказался 0,016, при этом вероятность развития коморбидной патологии в изучаемой группе составила 0,110. Этот факт убедительно свидетельствует о не случайности этого сочетания, то есть патогенного влияния комплекса производственных факторов на развитие коморбидности.

### **3.2. Состояние психологического статуса обследуемых групп**

Профессиональная деятельность работников характеризуется преобладанием нагрузок на сенсорные системы организма (прежде всего, зрительную) на фоне сниженной физической активности; вероятностью периодического возникновения состояния монотонии в процессе поездной работы, а также необходимостью поддержания бдительности на протяжении рабочей смены; значительным нервно-психическим напряжением, обусловленным высокой ответственностью за результат работы – обеспечение безопасности движения.

При сравнении полученных данных исследования психологического статуса у групп сравнения и АГ выявились незначительные различия в личностной и ситуативной тревожности. Результаты в обеих группах находятся на уровне низкой личностной и ситуативной тревожности. Что в целом для группы здоровых работников является нормой, так как факторов для повышения тревожности нет. Они здоровы, их не беспокоят боли и плохое самочувствие.

Низкий уровень тревоги в группе больных АГ является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги, это защитный механизм психики с помощью которого осуществляется отрицание или вытеснение неприемлемых побуждений, желаний и мыслей из сознания в бессознательное. Пациент игнорирует очевидные факты симптомов болезни и факторов, приводящих к ней. Основным фактором риска развития АГ является стресс. Стресс как состояние затрагивает всю психику и влияет как на характер и уровень психической активности в целом, так и на отдельные психические функции. При стрессе затрудняется протекание контролирующих и регулирующих функций сознания.

При сравнении данных групп здоровых и больных АГ по методике САН выявилось незначительное различие в понижении активности и настроения у больных АГ, самочувствие находится на одном уровне у обеих групп, что так же является результатом активного вытеснения стресс факторов объективной реальности пациентов (табл. 4)

Таблица 4

Параметры, характеризующие особенности психологических тестов у работников локомотивных бригад при артериальной гипертонии ( $M \pm 2m$ )

	Группа сравнения (n = 15)	Группа с АГ (n = 19)	p
Личностная тревожность	27,9 ± 5,49	30,1 ± 4,3	0,214
Ситуативная тревожность	29,5 ± 5,7	27,5 ± 6,4	0,368
Самочувствие	6,6 ± 0,5	6,6 ± 0,5	0,793
Активность	6,3 ± 0,5	6,0 ± 0,8	0,299
Настроение	6,7 ± 0,5	6,6 ± 0,6	0,432

При анализе полученных данных здоровых и пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны выявились значительные различия в личностной и ситуативной тревожности, у пациентов с эрозивно-

язвенными поражениями гастродуоденальной зоны она находится на высоком уровне. Пациенты с ЭЯП ГДЗ характеризуется устойчивой склонностью воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, подвержены эмоциональным и невротическим срывам. Часто испытывают напряжение, беспокойство, нервозность. Что также влияет и на самочувствие, активность и настроение. В группе больных все показатели САН так же значительно ниже, чем у здоровых (табл. 5).

Таблица 5

Параметры, характеризующие особенности психологических тестов у работников локомотивных бригад при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны ( $M \pm 2m$ )

	Группа сравнения (n = 15)	Группа с ЭЯП ГДЗ (n = 16)	p
Личностная тревожность	27,9 ± 5,5	48,5 ± 8,5	<0,001
Ситуативная тревожность	29,5 ± 5,7	46,3 ± 11,9	<0,001
Самочувствие	6,6 ± 0,5	5,4 ± 0,7	<0,001
Активность	6,3 ± 0,5	5,9 ± 0,8	0,154
Настроение	6,7 ± 0,5	6,1 ± 0,9	0,041

При сравнении полученных данных групп здоровых и пациентов коморбидной группы выявились значительные различия в ситуативной тревожности и показателях САН. У лиц данной группы выявляется высокий уровень ситуативной тревожности. Что может говорить о негативном психоэмоциональном фоне. Наиболее часто психологический стресс протекает в форме реактивной тревожности. Реактивная тревожность характеризуется субъективными переживаемыми эмоциями, напряжением, беспокойством, нервозностью. Состояние реактивной тревожности возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию. Личностная тревожность у коморбидных пациентов находится на умеренном уровне.

Показатели САН в группе пациентов существенно ниже по активности и настроению, что соответствует течению болезни, показатель самочувствия выше чем у здоровых, что говорит о работе защитного механизма психики – вытеснении, с помощью которого пациент пытается справиться с объективной реальностью – болезнью (табл. 6)

Таблица 6

Параметры, характеризующие особенности психологических тестов у работников локомотивных бригад при сочетании артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны (M ± 2m)

	Группа сравнения (n = 15)	Группа с АГ+ЭЯП ГДЗ (n = 17)	p
Личностная тревожность	27,9 ± 5,5	32,5 ± 5,0	0,017
Ситуативная тревожность	29,5 ± 5,7	46,6 ± 7,0	<0,001
Самочувствие	6,6 ± 0,5	6,9 ± 0,8	0,140
Активность	6,3 ± 0,5	6,0 ± 0,8	0,299
Настроение	6,7 ± 0,5	6,6 ± 0,7	0,443

Работники железнодорожного транспорта, профессиональная деятельность которых связана со значительными физическими и ещё более значимыми нервно-эмоциональными нагрузками, а также осложнена воздействием многочисленных неблагоприятных и опасных факторов окружающей среды, находятся в зоне риска различных заболеваний [173, 191, 216]. Эти обстоятельства существенно повышают вероятность развития у работников негативных изменений функционального состояния, проявляющихся в снижении уровня или срывах психической и психофизиологической адаптации. Последние неизбежно проявляются в профессиональных ошибках и срывах, нарушениях адаптации, психических и психосоматических расстройствах. Общие тенденции возникновения и развития нарушений подчинены закономерностям,

описываемым теориями эмоционального стресса и психической адаптации.

При анализе результатов психологических методов исследования, нами получены следующие данные: во всех группах результаты тестов в пределах допустимой нормы, однако наблюдается ряд интересных изменений. Показатель личностной и ситуационной тревожности преобладает в коморбидной группе и становится ещё выше в группе ЭЯП ГДЗ по сравнению со здоровыми и гипертониками (таблица №). Ситуационная тревожность также более выражена в группе ЭЯП по сравнению с другими группами. Данные показатели мы расцениваем как повышения уровня личностной тревожности как черты характера, что влечёт за собой ответную реакцию водителей локомотивных бригад на происходящую ситуацию. Постоянная тревога во время рабочей смены приводит к перенапряжению и дезадаптации, вызывая эмоциональное выгорание.

#### **Глава 4. Клинико-лабораторные особенности течения коморбидности артериальной гипертонии, эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны**

##### **4.1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с артериальной гипертензией**

В группу пациентов с АГ включён 51 работник из числа машинистов и помощников машинистов. Пациенты с АГ имели I или II стадию заболевания, при степени риска 1,2.

Средний возраст составил  $49,5 \pm 1,6$  лет, что достоверно выше, чем средний возраст здоровых работников ( $p = 0,041$ ), что свидетельствует о преимущественном развитии и распространении АГ среди стажированных

специалистов. Средний уровень САД у пациентов этой группы составил  $171,0 \pm 5,6$  мм рт. ст., ДАД –  $94,2 \pm 2,6$  мм рт. ст. Клиническое течение АГ у машинистов и помощников машинистов имело ряд особенностей.

При выявлении отклонений от установленных параметров ССС или появлений жалоб на состоянии здоровья работники отстраняются от работы и направляются для углублённого обследования в стационар. В связи с этим, работники данной группы скрывают жалобы о состоянии своего здоровья. Так, при проведении предрейсовых осмотров 100% работников отрицают жалобы, из числа отстранённых от работы по уровню АД, при дальнейшем углублённом обследовании у 80% человек устанавливается диагноз гипертонической болезни [57, 62, 242].

При детальном и целенаправленном опросе выявляются жалобы на периодические головные боли в затылочной области, давящего характера и быстрая утомляемость; на фоне повышения АД возникают: периодически лёгкое головокружение, тошнота, мелькание «мушек» перед глазами, дискомфорт в области сердца, сердцебиение, расстройство сна, лабильность психики, отсутствие адекватной реакции к своему самочувствию. Несмотря на настороженность в отношении этого диагноза, который является противопоказанием к продолжению работы в основных специальностях РЖД у этой категории работников, АГ после манифестации приобретает достаточно устойчивое течение, выходя за рамки мягкой АГ. Об этом свидетельствует тот факт, что средний уровень САД во время периодического медицинского осмотра у всех больных этой группы превысил 160 мм рт. ст., а уровень ДАД был выше 95 мм рт. ст. лишь у 17 из 51 наблюдаемого пациента (33,3 % случаев).

При суточном мониторинге АД позволило с уверенностью исключить АГ «белого халата» (ситуационную гиперреактивность симпатической нервной системы, АГ 1-Б по А.Л. Мясникову).

Все пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию. При



назначении лекарственной терапии работникам, связанным с движением поездов, следует руководствоваться специально разработанным классификатором лекарственных средств (справочник по «Профессиональной клинической фармакологии» от 2014 г. под ред. профессора Анатолия Захаровича Цфасмана) с позиций их влияния на профессиональные функции водителей транспортных средств и других профессий [124, 137, 138]

Классификатор включает более 600 отечественных и зарубежных лекарственных средств, распределённых по трём классам «опасности».

I класс – наиболее опасные (17,6 %), например, транквилизаторы, антидепрессанты, не назначаются работникам при работе с движением поездов.

Препараты II класса (29,2 %) рискованно назначать, но при большой необходимости их назначают в виде исключения при постоянном наблюдении.

Препараты III класса (40,9 %) назначаются при обязательном наблюдении. В классификаторе представлены основные препараты, которые могут применяться без отрыва от работы.

Всем пациентам с АГ назначена постоянная гипотензивная терапия: монотерапия или комбинированная терапия.

В группе работников с АГ выявлено статистически значимое снижение уровня эритроцитов и гемоглобина в периферической крови на фоне повышенного содержания тромбоцитов по сравнению с группой сравнения. Данные показатели укладываются в параметры нормы, однако, имеется стойкая тенденция к доклиническим проявлениям дисфункции гемостаза.

Установлено, что факт активации тромбоцитарного звена гемостаза является постоянным признаком прогрессирования АГ [186, 189, 243].

Подтверждением этого явилось достоверно более высокое ( $t = 3,117$ ;  $p = 0,036$ ) содержание тромбоцитов ( $210,5 \times 10^9 / \text{л}$ ) при АГ, по сравнению с группой сравнения (табл. 7).

Таблица 7

Общий анализ крови в группах сравнения и АГ ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с АГ (n = 51)
Гемоглобин, г/л	147,7 ± 2,7	142,6 ± 4,0 *
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	181,9 ± 11,4	210,53 ± 22,4 *
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	6,0 ± 0,3	6,6 ± 0,6
СОЭ, мм/ч	7,8 ± 5,2	9,4 ± 2,7

\* Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между группами сравнения и АГ.

При анализе липидного спектра средний уровень ХС и ЛПНП у пациентов с изолированной АГ не только превышал «целевые» показатели, но и был выше группы сравнения (табл. 8). В среднем по группе уровень ХС составляет  $5,1 \pm 2,3$  ммоль/л.

Таблица 8

Липидный спектр в группах сравнения и АГ ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с АГ (n = 51)
ХС	4,7 ± 0,4	5,3 ± 0,4 *
ХС ЛПВП	1,2 ± 0,3	0,9 ± 0,5
ХСЛПНП	2,3 ± 0,2	3,6 ± 0,5 *
ТГ	0,9 ± 0,6	1,9 ± 1,1
КА	3,2 ± 0,8	5,0 ± 1,9 *

\* Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между группами сравнения и АГ

Особого внимания заслуживают результаты, полученные при исследовании уровней эндотелина-1 у водителей локомотивов и его отклонения от показателей, обнаруженных у лиц референсных групп, в том числе различающихся только по одному показателю: «возраст-срок экспозиции» (стаж работы).

Уровни МСР-1 и СРБ-hs коррелируют между собой ( $r = +0,57$ ), но каждый из них не выходит за пределы нормальных колебаний и не демонстрирует достоверных межгрупповых различий (табл. 9). И это неудивительно, поскольку оба показателя отражают активность воспалительных процессов, которые в патогенезе развития АГ не являются ведущими.

Таблица 9

Параметры эндотелиальной дисфункции в группах сравнения и АГ ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с АГ (n = 51)
МСР-1, пг/мл	165,4 ± 30,4	178,3 ± 37,7
ЭТ-1, фмол/мл	0,62 ± 0,14	0,72 ± 0,18 *
СРБ-hs, мг/л	5,25 ± 1,14	6,28 ± 1,00

\* Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между группами здоровых и АГ

Опрошено 60 работников локомотивных бригад, которым назначена гипотензивная терапия. Получены следующие результаты: приверженность к лекарственной терапии у работников с АГ удовлетворительная ( $3,5 \pm 0,2$  балла) и увеличивается с возрастом: до 45 лет –  $2,9 \pm 0,4$  баллов, старше 45 лет –  $3,7 \pm 0,2$  баллов (5-6 %).

#### **4.2. Клинико-лабораторная характеристика эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны в изучаемой группе**

В обследуемую группу вошли пациенты с диагнозами: ЯБ желудка и ДПК, эрозивные повреждения желудка и ДПК, соответственно 12 и 14 пациентов.

Средний возраст составил  $46,9 \pm 4,3$  года. Сам по себе этот факт заслуживает определённого внимания, так как общепринятым является мнение о преимущественном развитии ацидизма и ЭЯП ГДЗ у молодых мужчин, как правило, младше 30 лет. Таким образом следует признать, что развитие ЭЯП у подавляющего большинства машинистов локомотивов в более поздней возрастной группе (от 40 до 45 лет) является ещё одной особенностью. Принимая во внимание средний стаж, который составлял  $19,1 \pm 4,2$  года, а также обнаруженная нами корреляция частоты развития ацидизма с увеличением стажа, можно утверждать о профессиональной обусловленности ЭЯП ГДЗ.

Сезонные обострения имели место в  $34,6 \pm 4,2$  % случаев, обострения, связанные с переутомлением, зарегистрированными нервно-психическими нагрузками, в том числе бытового характера, регистрировались в  $48,5 \pm 5,9$  % случаев. Следующей особенностью течения ЭЯП ГДЗ в группе машинистов и помощников машинистов подвижного состава являлись стёртость клинической картины: отсутствие резко выраженного болевого синдрома и преимущественная длительная, мало зависящая от времени суток, гиперсекреция, клинически проявляющаяся постоянной изжогой. Пациенты привычно пользовались антацидными препаратами, но при это, демонстрировали почти полную акомплайентность по отношению к эрадикационной противохеликобактерной терапии. Отсутствие эффекта от повторных курсов эрадикации характеризовало определённую торпидность течения болезни [109].

В группе железнодорожников болевой синдром отмечался у 12,2 %, преобладали боли ноющего характера (47,1 %), с преимущественной локализацией в эпигастральной области (64,1 %). Диспепсический синдром чаще

наблюдался у железнодорожников в 86,4 %, нарушение режима питания – 83,6 %, возраст дебюта ЯБ желудка или ДПК – в среднем 34,4 года.

При сравнении показателей ОАК установлено значимое увеличение количества лейкоцитов (табл. 10).

Таблица 10

Общий анализ крови в группах сравнения и ЭЯП ГДЗ ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с ЭЯП ГДЗ (n = 26)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	$4,9 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$
Гемоглобин, г/л	$147,7 \pm 2,7$	$143,8 \pm 4,8$
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	$181,9 \pm 11,4$	$206,7 \pm 35,9$
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	$6,0 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,6$ *
СОЭ, мм/ч	$7,8 \pm 5,2$	$8,4 \pm 3,7$

- Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между группами здоровых и ЭЯП ГДЗ.

Показатели липидного спектра и эндотелиальной дисфункции двух сравниваемых групп практически не отличаются (табл. 11, 12).

Таблица 11

Липидный спектр в группах сравнения и ЭЯП ГДЗ ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с ЭЯП ГДЗ (n = 26)
ХС ммоль/л	$4,70 \pm 1,54$	$3,80 \pm 3,38$
ЛПВП ммоль/л	$1,15 \pm 0,15$	$1,30 \pm 0,31$
ЛПНП ммоль/л	$2,28 \pm 0,12$	$3,10 \pm 0,85$
ТГ ммоль/л	$0,85 \pm 0,32$	$1,30 \pm 0,05$
КА	$3,25 \pm 0,41$	$3,60 \pm 0,31$

Несомненно, трактование данных показателей у пациентов этой группы представляет определённые трудности, которые вызваны достаточно широким «коридором» их нормальных колебаний. В условиях организованных контингентов РЖД, начиная с прохождения предварительного медицинского осмотра, обследования и заполнения паспорта здоровья работника, когда известны исходные уровни основных гомеостатических показателей, значимые колебания (как правило превышающие девиации более 10 % от исходных), являются веской причиной назначения углублённого обследования, также регламентированного Федеральными и отраслевыми документами по охране здоровья. Полученные данные, касающиеся персистирующего воспаления в этой группе работников, во многом объясняются профессиональной обусловленностью патологического процесса и позволяют обосновывать необходимость персонифицированной вторичной профилактики заболеваемости ЭЯП ГДЗ.

Таблица 12

Параметры эндотелиальной дисфункции в группах сравнения и ЭЯП ГДЗ  
( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n =25)	Группа с ЭЯП ГДЗ (n = 26)
МСР-1, пг/мл	165,4 ± 30,4	240,8 ± 85,6
Эндотелин-1, фмол/мл	0,62± 0,14	0,58 ± 0,10
СРБ-hs, мг/л	5,25 ± 1,14	6,93 ± 1,54

При ЭЯП ГДЗ лекарственные препараты назначаются только на время его обострения в условиях амбулаторного и стационарного лечения, то есть постоянный приём лекарственных препаратов не предусмотрен. При анализе

медицинской документации (в том числе выписных эпикризов из стационаров) выявлено, что лечение заболеваний ГДЗ проводится согласно федеральным стандартам, клиническим рекомендациям [16, 44, 45, 125, 233]. После достижения ремиссии или полного излечения лекарственная терапия не назначается.

Всем пациентам проведено исследование на *Helicobacter pylori* в изучаемой группе выявление достигло 80 %.

#### 4.3. Клинико-лабораторные характеристики коморбидной патологии

Интерес представляет время развития коморбидного состояния АГ и ЭЯП ГДЗ. Средний возраст пациентов с изолированным течением АГ составил  $49,5 \pm 1,0$  года, с ЭЯП ГДЗ  $46,9 \pm 4,3$  года, а с коморбидным течением  $50,8 \pm 1,7$  года. Особенностью коморбидности течения АГ и ЭЯП ГДЗ является факт аклинического течения, что не сопровождается выраженными симптомами боли, отрыжки, изжоги, то есть признаками гиперацидизма. В связи с этим не удаётся определить сроки первичного развития морфологических изменений СОЖ на фоне АГ [48].

Таблица 13

Среднее и пульсовое АД в обследуемых группах ( $M \pm 2m$ )

Показатель (мм рт. ст.)	Группа с АГ n = 51	Группа с АГ+ ЭЯП n = 26	p
ср.САДдн	$153,4 \pm 13,0$	$146,9 \pm 12,7$	0,355
срДАДдн	$96,0 \pm 12,1$	$92,2 \pm 13,2$	0,772
срСАДноч	$153,5 \pm 14,4$	$133,1 \pm 14,1$	0,329
срДАДноч	$112,2 \pm 11,6$	$92,3 \pm 12,2$	0,061
срПАДобщ	$56,7 \pm 11,4$	$43,7 \pm 12,29$	0,068

Уровни САД и ДАД по группам не различались, можно отметить тенденцию к снижению ДАД в ночное время при коморбидном течении

заболеваний.

Показатели среднего и пульсового артериального давления в группе здоровых и пациентов с ЭЯП ГДЗ находились в пределах нормы. Показатели индекса времени гипертензии по группам не различались. В группе с изолированной АГ регистрировалась нормальная вариабельность САД до 13 мм рт. ст., и повышенная вариабельность ДАД до 16 мм рт. ст., при сохранении нормальных значений при коморбидной патологии.

У пациентов с коморбидной патологией не происходило отягощение АГ, напротив имело место снижение ДАД, соответственно уменьшение доли пациентов с суточным профилем. В данной группе выявлен более высокий уровень лейкоцитов (табл. 12), уровня КА (табл. 13) и всех показателей эндотелиальной дисфункции (табл. 14) по сравнению с группой здоровых.

Уровень маркеров неспецифического воспаления при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ, а именно содержания лейкоцитов, МСР-1 выше по сравнению с уровнями как у представителей групп сравнения (здоровых водителей локомотивов). Таким образом можно сделать вывод, что значительный вклад в патогенез при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ обеспечивает развитие системного воспалительного процесса эндотелиальной стенки артерий резистивного (мышечно-эластического типа) и преимущественно мышечного типа, в том числе дистального разветвления артериолярного русла.



Таблица 14

Общий анализ крови в группах сравнения и АГ + ЭЯП ГДЗ (М ± 2m)

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ (n = 25)
Эритроциты, x10 <sup>12</sup> кл/л	4,9 ± 0,2	5,0 ± 0,2
Гемоглобин, г/л	147,7 ± 2,7	147,7 ± 2,7
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	181,9 ± 11,4	177,0 ± 20,2
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	6,0 ± 0,3	7,8 ± 0,6 *
СОЭ, мм/ч	7,8 ± 5,2	7,8 ± 0,6

\* Статистически достоверные (p < 0,05) различия между группами здоровых и АГ + ЭЯП ГДЗ.

Таблица 15

Липидный спектр в группах сравнения и АГ + ЭЯП ГДЗ (М ± 2m)

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ (n = 25)
ХС, ммоль/л	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,6
ЛПВП ммоль/л	1,15 ± 0,30	1,10 ± 0,34
ЛПНП ммоль/л	2,28 ± 0,24	3,7 ± 0,78
ТГ ммоль/л	0,85 ± 0,64	1,30 ± 0,58
КА	3,25 ± 0,82	4,00 ± 1,38 *

\* Статистически достоверные (p < 0,05) различия между группами здоровых и АГ + ЭЯП ГДЗ.

Таблица 16

Параметры эндотелиальной дисфункции в группах сравнения  
и АГ + ЭЯП ГДЗ ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	Группа сравнения (n = 25)	Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ (n = 25)
МСР-1, пг/мл	165,4 ± 30,4	261,3 ± 70,2 *
ЭТ-1, фмол/мл	0,62 ± 0,14	1,33 ± 0,26 *
СРБ -hs, мг/л	5,25 ± 1,14	7,04 ± 1,00*

\* Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между группами здоровых и АГ + ЭЯП ГДЗ.

#### 4.4. Сравнительные характеристики изучаемых групп

При сравнении изучаемых показателей мы получили определенные изменения. Уровень эритроцитов (табл. 17) при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ достоверно увеличивается ( $t = 2,021$ ;  $p = 0,042$ ) по сравнению с пациентами с изолированным течением ЭЯП ГДЗ. Уровень содержания гемоглобина также имел тенденцию к повышению ( $t = 2,013$ ;  $p = 0,044$ ) при коморбидности АГ и ЭЯП ГДЗ по сравнению с изолированным течением ЭЯП. В то же время уровень гемоглобина при изолированном течении АГ у машинистов локомотивов мало отличался ( $t = 1,189$ ,  $p = 0,349$ ) от этого показателя при коморбидности заболеваний.

Особого внимания заслуживает достоверное ( $t = 2,123$ ;  $p = 0,039$ ) снижение числа тромбоцитов при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ по сравнению с изолированным течением АГ. Полученные данные при дальнейшем сопоставлении с уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции могут свидетельствовать о нарушении трофики эндотелиоцитов, принимая во внимание нутритивную функцию тромбоцитов.

Таблица 17

Изучаемые параметры, характеризующие особенности течения ЭЯП ГДЗ и АГ у работников железнодорожного транспорта ( $M \pm 2m$ )

Исследуемые параметры	АГ+ ЭЯП (n = 25)	АГ (n = 51)	ЭЯП (n = 26)
Возраст, лет	50,8 ± 1,7	49,5 ± 1,6	46,9 ± 4,3
Стаж работы, лет	21,2 ± 2,5	21,9 ± 2,4	19,1 ± 4,2
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	5,0 ± 0,2	4,7 ± 0,25*#	4,8 ± 0,2
Гемоглобин, г/л	147,7 ± 2,7	142,6 ± 2,0*	143,8 ± 4,8
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	177,0 ± 20,2	210,5 ± 11,2*#	206,7 ± 35,9
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	7,8 ± 0,6*	6,6 ± 0,6	6,7 ± 0,6*#
СОЭ, мм/ч	7,8 ± 0,6	9,4 ± 2,7	8,4 ± 3,7
Глюкоза, моль/л	4,8 ± 0,48	5,0 ± 0,2	4,2 ± 0,9
ХС, моль/л	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,4*	3,8 ± 1,0
МСР-1, пг/мл	261,3 ± 70,2*	178,3 ± 37,7#	240,8 ± 85,6
ЭТ-1, фмол/мл	1,33 ± 0,26*	0,72 ± 0,18#	0,58 ± 0,10
СРБ -hs, мг/л	7,04 ± 1,00*	6,28 ± 1,00	6,93 ± 1,54

\* Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от группы здоровых.

# Статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия от группы АГ + ЭЯП ГДЗ.

Уровень лейкоцитов у пациентов всех трёх сравниваемых групп не различался. Уровень МСР-1 у пациентов при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ оказался самым высоким среди изучаемых групп. Он демонстрирует корреляцию с уровнем лейкоцитов, то есть отражает увеличение степени воспаления на уровне эндотелия, так как синтез МСР-1 индуцируется Ил-1в, б-ФНО, г-ИНФ, Ил-6, Ил-4.

Учитывая, что МРС-1 является моноцит-специфическим хемоаттрактантом и продуцируется, главным образом, активированными макрофагами, в ответ на широкий спектр провоспалительных цитокинов, можно полагать, что его увеличение вместе с повышением значений других воспалительных маркеров (количество лейкоцитов, СРР) играет значимую роль в коморбидном патогенезе АГ + ЭЯП у работников железнодорожного транспорта.

Подобное понимание патогенеза коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ подтверждает и динамика уровня эндотелина-1. Содержание эндотелина-1 повышается в наибольшей степени при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ, что очевидно отражает его свойства, как мощнейшего вазоконстриктора, так и маркера системного воспаления. В наименьшей степени показатели этого медиатора вазоконстрикции и воспаления реагируют при изолированном течении ЭЯП ГДЗ. Уровень высокочувствительного СРБ-hs при коморбидном течении превышает значение здоровых лиц, достоверно не отличаясь от групп изолированных нозологий.

В группе работников с АГ выявлено статистически значимое снижение уровня эритроцитов и гемоглобина в периферической крови на фоне повышенного содержания тромбоцитов по сравнению с группой сравнения сохраняясь в референсных значениях. Также в этой группе выявлено достоверное увеличение содержания ХС.

В группе пациентов с ЭЯП ГДЗ установлено повышение общего содержания лейкоцитов по отношению к группе сравнения, однако это значение было достоверно ниже, чем в группе сочетанного течения АГ и ЭЯП.

В группе с сочетанным течением АГ и ЭЯП ГДЗ отмечено повышение общего содержания лейкоцитов в периферической крови относительно группы сравнения и групп пациентов с изолированной АГ и пациентов с ЭЯП. ,

При сочетании АГ и ЭЯП выявлено статистически значимое повышение содержания МРС-1 и СРР по сравнению с группой здоровых работников ЖД.

## Глава 5. Формирование метаболических модулей на основе корреляционных отношений в изучаемых группах

### 5.1. Корреляционные отношения в группе сравнения с формированием физиологического модуля

Группа сравнения находилась в условиях воздействия факторов трудового процесса, но не имела АГ или ЭЯП ГДЗ, в связи с чем полученные корреляции отражают именно профессионально обусловленные связи. О причинно-следственных связях комплекса вредных производственных факторов свидетельствует обнаруженный нами факт значимой корреляции повышения уровня шума на рабочем месте водителей подвижного состава с уровнем высокочувствительного СРБ-hs ( $r = +0,65$ ), а также с уровнем МСР ( $r = +0,59$ ). Воздействие физических факторов на уровнях более ПДУ усиливает дисфункцию эндотелия, о свидетельствует выявленная корреляционная связь «шум - уровень эндотелина-1»  $r = +0,46$ , а также связь «вибрация - СРБ»  $r = +0,52$  и «"вибрация - эндотелин-1»  $r = +0,72$ .

Выполненные нами исследования корреляционных взаимоотношений между изучаемыми параметрами позволили установить, что в группе здоровых работников подвижного состава прослеживается статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) положительная корреляционная связь средней силы между уровнями СРБ -hs, МСР-1, ЭТ-1 (табл. 18).

Таблица 18

Корреляция маркеров эндотелиальной функции у здоровых работников

Маркеры	СРБ-hs	ЭТ-1
СРБ-hs	<del>                    </del>	<b>+0,43</b>
ЭТ-1	<b>+0,43</b>	<del>                    </del>
МСР	<b>+0,47</b>	<b>+0,41</b>

Эти данные полностью соответствуют результатам многочисленных исследований, выполненных ранее [49, 222, 274, 278].

Принимая во внимание известные факты о изменениях концентрации маркеров эндотелиальной функции в зависимости от возраста, несомненный интерес представляет исследование их корреляционных связей с возрастом и стажем трудовой деятельности в конкретных производственных условиях. При этом следует принимать во внимание, что в состав группы входили машинисты/помощники машинистов в возрасте менее 60 лет, регулярно проходившие периодические и предрейсовые медицинские осмотры и признанные объективно здоровыми.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у здоровых водителей локомотивов корреляционные связи между возрастом и уровнем СРБ-hs малы и статистически недостоверны (табл. 19). Корреляционные связи между производственным стажем и уровнями СРБ-hs, ЭТ-1 отсутствовали ( $r < |0,30|$ ,  $p > 0,05$ ).

Таблица 19

Корреляция маркеров эндотелиальной функции с возрастом и производственным стажем

Маркеры	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Возраст	$< 0,30 $	<b>+0,30</b>	<b>+0,36</b>
Стаж	$< 0,30 $	$< 0,30 $	<b>+0,44</b>

Минимальный статистически достоверный уровень корреляций присутствовал между возрастом и уровнем ЭТ-1 ( $r = 0,30$ ), уровнем МСР-1 ( $r = 0,36$ ). Определённый интерес представляет тот факт, что сила корреляция уровня МСР-1 со стажем несколько выше, чем с возрастом ( $r = +0,44$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что влияние срока экспозиции комплекса производственных факторов на уровень МСР-1 имеет большее значение чем на формирование воспаления и дисфункции эндотелия.

Срок экспозиции и возраст в своём влиянии на уровень МСР-1 имеют, вероятно, аддитивный характер.

Обращает на себя внимание отрицательная корреляционная связь между ЭТ-1 / МСР-1 и содержанием Эритроцитов и НВ периферической крови. У здоровых лиц это физиологическое состояние соответствует отсутствием воспаления, и нормальной реологией крови.

Прямой неспецифический маркер воспаления – абсолютное число лейкоцитов, продемонстрировал статистически достоверный уровень корреляции с МСР-1 (табл. 20).

Таблица 20

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с показателями гемограммы

Маркеры	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Эритроциты	< 0,30	<b>-0,49</b>	<b>-0,43</b>
НВ	< 0,30	<b>-0,32</b>	< 0,30
Тромбоциты	< 0,30	< 0,30	< 0,30
Лейкоциты	< 0,30	< 0,30	<b>+0,30</b>
СОЭ	< 0,30	0,39	< 0,30

Как следует из таблицы, у здоровых водителей локомотивов сформирован корреляционный модуль, который можно обозначить как физиологический, соответствующий потребностям реологии кровяного потока.

Это вероятно объясняется увеличением (активацией) адгезии, дозозависимой от числа циркулирующих и преципитирующих лейкоцитов. Скорость оседания эритроцитов никак не коррелирует с маркерами эндотелиновых реакций. Это вероятно связано с полифакторной регуляцией уровня СОЭ у здоровых индивидуумов, представителей данной группы.

Несомненный интерес представляет изучение корреляционных взаимоотношений маркеров, отражающих функцию эндотелия с состоянием липидного обмена, уровнем гликемии и креатинина крови. Как представлено в таблице 21, корреляция средней силы у здоровых прослеживается только между

уровнем гликемии и содержанием ЭТ-1 ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем ХС и МСР-1 ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 21

Корреляция ( $r$ ) маркеров эндотелиальной функции с биохимическими показателями у группы сравнения

Маркеры	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Глюкоза	< 0,30	<b>+0,45</b>	< 0,30
Креатинин	< 0,30	< 0,30	< 0,30
Холестерин	< 0,30	< 0,30	<b>+0,49</b>
ЛПВП	< 0,30	< 0,30	< 0,30
ЛПНП	< 0,30	< 0,30	< 0,30
КА	< 0,30	< 0,30	< 0,30
ТГ	< 0,30	< 0,30	< 0,30
АлАТ	< 0,30	< 0,30	< 0,30
АсАТ	< 0,30	< 0,30	< 0,30
ТТГ	< 0,30	< 0,30	< 0,30

Между остальными биохимическими показателями и уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции достоверных корреляционных взаимосвязей обнаружено не было, но не исключено, что это было связано с немногочисленностью групп.

Полученные данные представляют определённый интерес в связи с тем, что, вероятно, служат отражением корреляционных связей между нормальными физиологическими параметрами у объективно здоровых лиц, находящихся в течение практически всего периода трудовой деятельности под пристальным диспансерным наблюдением, получающих регулярное профилактическое лечение, не страдающих клиническими формами наиболее распространённых нарушений здоровья: АГ, ИБС/периферический атеросклероз, сахарный диабет/НТГ, ХОБЛ.

Резюмируя результаты исследования корреляционных взаимоотношений между изучаемыми параметрами, которые находились в пределах референсных значений, позволяет их описать в виде физиологического модуля (рис. 6).



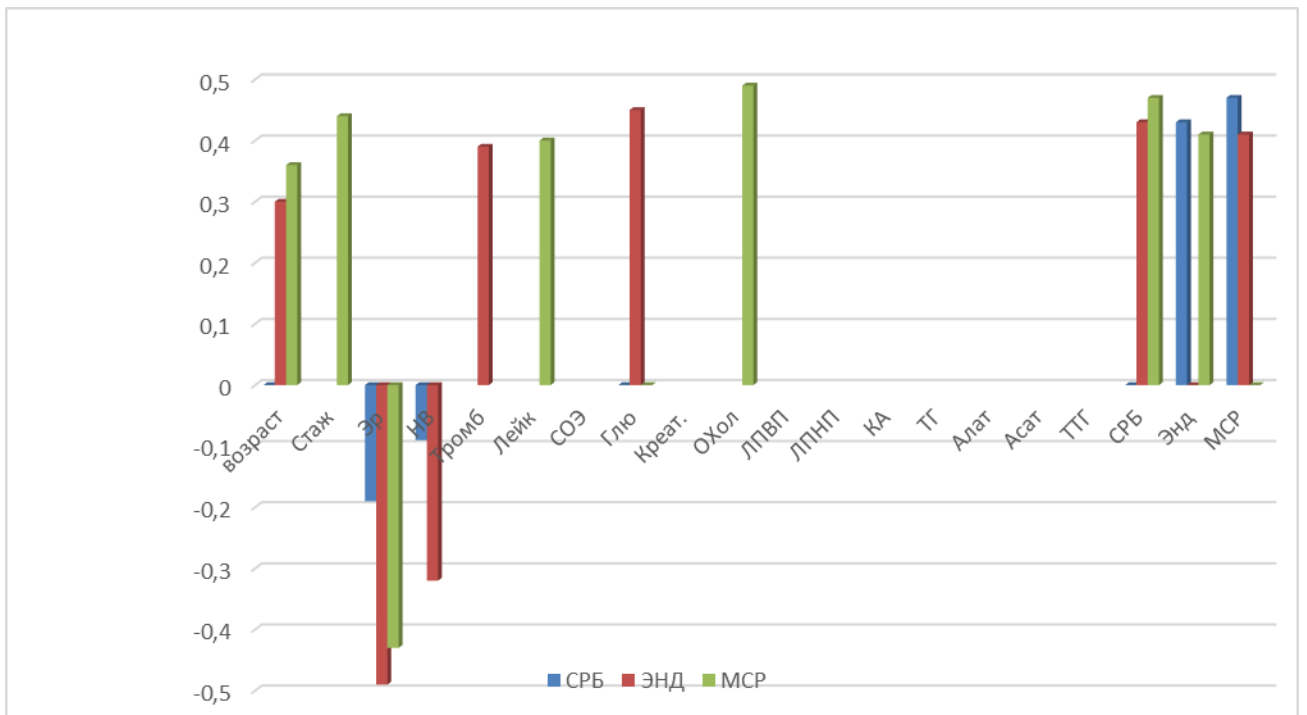


Рисунок 6. Интегральная характеристика корреляционного физиологического модуля

Очевидно, что сохранение физиологического модуля свидетельствует об отсутствии манифестной патологии, а возможно в самой ранней стадии её развития, когда клинически заболевание находится в так называемом периоде «кажущегося благополучия».

В этом плане представляет несомненный интерес анализ корреляционных отношений исследуемых параметров как при изолированной патологии: ЭЯП ГДЗ и АГ, так и при их коморбидном течении.

## 5.2. Корреляционные связи в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при формировании воспалительного модуля

Выполненные исследования корреляционных взаимоотношений между изучаемыми параметрами позволили выявить, что в группе работников подвижного состава сила корреляции между СРБ-hs и ЭТ-1 соответствует таковой у здоровых работников, в то время, как сила корреляции СРБ-hs и МСР-1 достоверно возрастает (соответственно 0,47 и 0,69,  $p < 0,05$ ). Этот факт может свидетельствовать о преобладании воспалительного ремоделирования сосудов, выходящего за рамки эндотелиального слоя (табл. 22).

Таблица 22

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции в группе сравнения и группе с ЭЯП ГДЗ

Маркеры	Группа сравнения		Группа с ЭЯП ГДЗ	
	СРБ-hs	ЭТ-1	СРБ-hs	ЭТ-1
СРБ-hs	<del> </del>	<b>0,43</b>	<del> </del>	<b>0,43</b>
ЭТ-1	<b>+0,43</b>	<del> </del>	<b>+0,43</b>	<del> </del>
МСР	<b>+0,47</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,69</b>	<b>+0,30</b>

Исследование корреляционных взаимоотношений между изучаемыми биохимическими параметрами эндотелиальной функции у пациентов с ЭЯП ГДЗ позволило выявить как качественные, так и количественные отличия связей между патогенетически значимыми параметрами регуляции сосудистого русла по сравнению с группой здоровых работников подвижного состава тех же специальностей.

Это сопровождается фактической утратой нормальных, обусловленных возрастными изменениями, взаимосвязей между маркерами эндотелиальной функции, и замена их иными, зависящими от воспалительного компонента, патофизиологическими реакциями.

Подтверждением этого являются качественные изменения корреляционных связей в группе водителей локомотивов с ЭЯП ГДЗ по сравнению с их здоровыми коллегами в зависимости от возраста и стажа (срока экспозиции в трудовых условиях) – табл. 23.

Таблица 23

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с возрастом и стажем в группе сравнения и в группе с ЭЯП ГДЗ

Маркеры	Группа сравнения			Группа с ЭЯП ГДЗ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Возраст	< 0,30	<b>+0,30</b>	<b>+0,36</b>	< 0,30	<b>+0,38</b>	< 0,30
Стаж	< 0,30	< 0,30	<b>+0,44</b>	<b>+0,46</b>	< 0,30	<b>+0,31</b>

Как видно на таблице, у водителей локомотивов, имеющих ЭЯП ГДЗ, выявляется корреляция средней силы ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ) уровня ЭТ-1 с возрастом, с одновременной утратой корреляционных связей МСР. Влияние стажа комплекса вредных факторов и напряжённости трудового процесса характеризуется формированием иного корреляционного модуля, а именно: связью между профессиональным стажем и уровнем провоспалительных маркеров СРБ-hs и МСР-1.

Исходя из данных о формировании воспалительного фенотипа у водителей локомотивов с ЭЯП ГДЗ, интересным является исследование других корреляционных отношений (табл. 24).

Таблица 24

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с показателями гемограммы в группе сравнения и в группе с ЭЯП ГДЗ

Маркеры	Группа сравнения			Группа с ЭЯП ГДЗ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Эритроциты	< 0,30	<b>-0,49</b>	<b>-0,43</b>	<b>-0,43</b>	< 0,30	<b>-0,41</b>
НВ	< 0,30	<b>-0,32</b>	< 0,30	<b>-0,51</b>	< 0,30	< 0,30
Тромбоциты	< 0,30	< 0,30	<b>+0,30</b>	<b>+0,46</b>	<b>+0,33</b>	<b>+0,58</b>
Лейкоциты	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>+0,32</b>	<b>+0,31</b>	<b>+0,36</b>
СОЭ	< 0,30	<b>+0,39</b>	< 0,30	<b>+0,35</b>	< 0,30	<b>+0,32</b>

Присутствует отрицательная корреляция числа эритроцитов с концентрацией МСР-1 – маркера ремоделирования сосудов, связанного с СРБ- hs и обладающего адгезивными свойствами. Отрицательная корреляция числа эритроцитов и уровня гемоглобина обнаруживается с уровнем провоспалительного маркера СРБ-hs. Наиболее наглядно прослеживаются корреляции между маркерами эндотелиальной функции и уровнем лейкоцитов: СРБ-hs и МСР-1 ( $r = +0,46$  и  $+0,58$  соответственно), с уровнем ЭТ-1 ( $r = +0,33$ ), а также тромбоцитов и СОЭ. При этом число тромбоцитов достоверно коррелирует с содержанием СРБ-hs и в наибольшей степени с МСР-1.

Эти данные могут свидетельствовать о формировании при ЭЯП неспецифической системной воспалительной реакции. Данный корреляционный модуль нами был обозначен как воспалительный.

Интегральный анализ полученных корреляционных взаимосвязей, характеризующих воспалительный модуль ЭЯП у работников локомотивных бригад представлен на рис. 7.

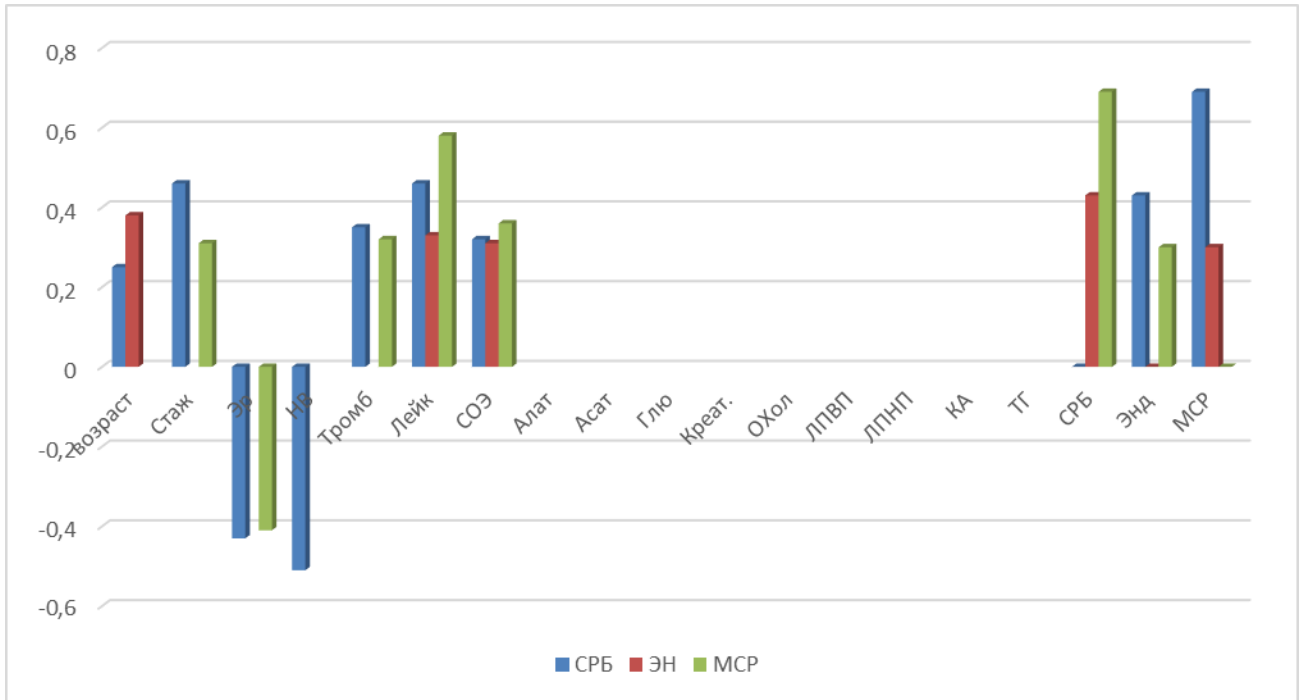


Рисунок 7. Интегральная характеристика воспалительного модуля

### 5.3. Корреляционные связи в группе пациентов с артериальной гипертензией с формированием дисметаболического модуля

При анализе корреляционных взаимосвязей между маркерами эндотелиальной дисфункции у водителей локомотивов, состоящих на диспансерном учёте по поводу АГ, установлены однонаправленные взаимоотношения между маркерами эндотелиальной дисфункции, сравнимые с показателями здоровых работников, так и водителей подвижного состава с ЭЯП ГДЗ (таблица 25).

Таблица 25

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции в группе сравнения и пациентов с АГ

Маркеры	Группа сравнения		Группа с АГ	
	СРБ-hs	ЭТ-1	СРБ-hs	ЭТ-1
СРБ-hs	<del>          </del>	<b>+0,43</b>	<del>          </del>	<b>+0,49</b>
ЭТ-1	<b>+0,43</b>	<del>          </del>	<b>+0,49</b>	<del>          </del>
МСР	<b>+0,47</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,57</b>	<b>+0,49</b>

При анализе корреляционных связей уровней маркеров эндотелиальной функции с возрастом (табл. 26) в группе пациентов с диагнозом АГ обнаружено, что влияние на их уровни достоверно связано с возрастом ( $p < 0,05$ ), в большей степени, нежели с длительностью производственного стажа.

Таблица 26

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с возрастом и стажем в группе сравнения и пациентов с АГ

Маркеры	Группа сравнения			Группа с АГ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Возраст	< 0,30	<b>+0,30</b>	<b>+0,36</b>	<b>+0,33</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,52</b>
Стаж	< 0,30	< 0,30	<b>+0,44</b>	+0,30	+0,36	<b>+0,41</b>

С целью подтверждения различий между воспалительным и дисметаболическим модулями особый интерес представлял анализ корреляционных взаимоотношений маркеров эндотелиальной функции с одной стороны, и гемограммы – с другой (табл. 27).

Таблица 27

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с показателями гемограммы в группе сравнения, группе с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны в группе с АГ

Маркеры	Группа сравнения			Группа с ЭЯП ГДЗ			Группа с АГ		
	СРБ- hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ- hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ- hs	ЭТ-1	МСР-1
Эритроциты	< 0,30	<b>-0,49</b>	<b>-0,43</b>	<b>-0,43</b>	< 0,30	<b>-0,41</b>	< 0,30	<b>-0,52</b>	<b>+0,54</b>
НВ	< 0,30	<b>-0,32</b>	< 0,30	<b>-0,51</b>	< 0,30	< 0,30	0,30	<b>-0,49</b>	<b>+0,38</b>
Тромбоциты	< 0,30	< 0,30	<b>+0,30</b>	<b>+0,46</b>	<b>+0,33</b>	<b>+0,58</b>	<b>0,38</b>	<b>0,42</b>	<b>+0,37</b>
Лейкоциты	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>+0,32</b>	<b>+0,31</b>	<b>+0,36</b>	< 0,30	< 0,30	<b>+0,32</b>
СОЭ	< 0,30	<b>+0,39</b>	< 0,30	<b>+0,35</b>	< 0,30	<b>+0,32</b>	< 0,30	0,22	+0,39

Из представленной таблицы видно, что формирующийся у пациентов с АГ сосудистый дисметаболический модуль характеризуется следующими особенностями. У пациентов этой группы отсутствуют корреляции между уровнями СРБ-hsi уровнями гемоглобина, числом эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ. Это логично, поскольку течение неосложнённой АГ не сопровождается изменением показателей красной крови, равно как и развитием воспалительных нарушений.

Уровень МСР-1 продемонстрировал достоверный уровень корреляций со всеми изучаемыми параметрами гемограммы, что становится понятным, если принять во внимание его регуляторную полипотентность. Выявление корреляционных связей средней силы, наиболее наглядно прослеживается между МСР-1 и числом тромбоцитов и собственно вполне укладывается в общеизвестные факты взаимозависимости фактора роста тромбоцитов и хемоаттрактантного белка макрофагов (МСР-1). С физиологических позиций этот феномен проявляется в нутритивной функции тромбоцитов, направленной на поддержание трофики сосудистой стенки.

Как указывают классические исследования, весь трагизм в этой клинической ситуации заключается в скрытом формировании системных воспалительных эндотелиозов с последующим склерозом и гиалинозом артериальной стенки органов-мишеней. В пользу такого мнения свидетельствуют результаты выполненных нами исследований корреляционных взаимоотношений маркеров эндотелиальной функции с состоянием углеводного, белкового и жирового обменов (липидограммы крови) – табл. 28.

Выявлена мультимодальная корреляционная связь между содержанием СРБ-hs и ЭТ-1 и МСР-1 и уровнем глюкозы крови ( $r = +0,51; +0,39; +0,48$  соответственно) концентрацией креатинина ( $r = +0,37; +0,93; +0,63$  соответственно), компонентами липидограммы. Сформированный корреляционный модуль имеет существенные отличия от воспалительного модуля.

Таблица 28

Корреляция ( $r$ ) маркеров эндотелиальной функции с биохимическими показателями в группе сравнения, в группе с АГ

Маркеры	Группа сравнения			Группа с АГ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Глюкоза	< 0,30	<b>+0,45</b>	< 0,30	<b>+0,51</b>	<b>+0,39</b>	<b>+0,48</b>
Креатинин	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>+0,37</b>	<b>+0,93</b>	<b>+0,63</b>
Холестерин	< 0,30	< 0,30	<b>+0,49</b>	<b>+0,40</b>	<b>+0,76</b>	<b>+0,49</b>
ЛПВП	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>-0,53</b>	<b>-0,76</b>	<b>-0,36</b>
ЛПНП	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>+0,66</b>	<b>+0,50</b>	<b>+0,41</b>
КА	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>+0,38</b>	<b>+0,73</b>	<b>+0,46</b>
ТГ	< 0,30	< 0,30	< 0,30	<b>-0,52</b>	<b>+0,51</b>	<b>-0,41</b>

Дисметаболический корреляционный модуль формируется взаимоотношением между маркерами ЭД и метаболическими параметрами при нарушении микроциркуляции.

Выделение метаболического корреляционного модуля позволит спрогнозировать дислипидемию, нарушения углеводного и белкового обмена.



Выявление дисметаболического модуля клинически и прогностически оправдано, поскольку позволяет планировать комплекс диспансерных, лечебных и профилактических программ и мероприятий.

Интегральный анализ корреляционных взаимосвязей маркеров эндотелиальной дисфункции при формировании дисметаболического модуля представлен на рисунке 8.

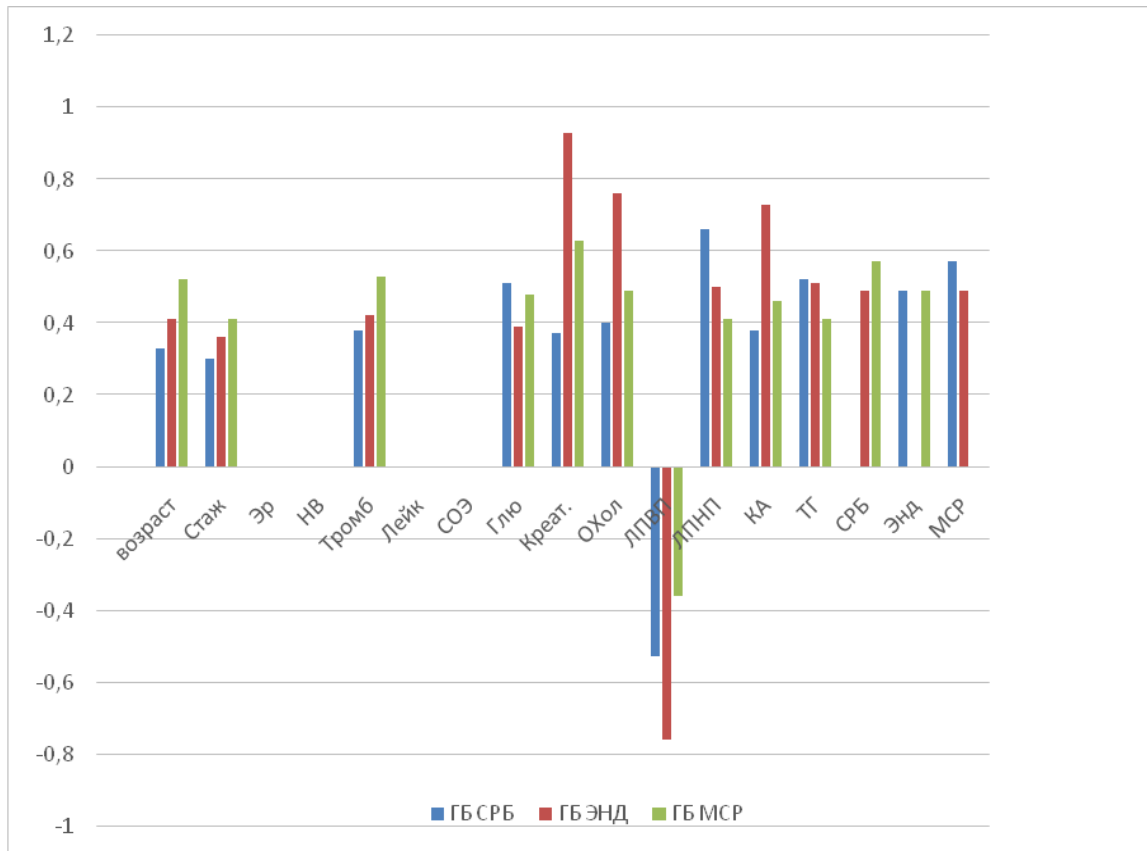


Рисунок 8. Интегральная характеристика дисметаболического корреляционного модуля

**5.4. Корреляционные связи показателей в группах с артериальной гипертензией и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с формированием дисциркуляторно-воспалительного модуля как фенотипа коморбидности**

При коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ сила корреляции СРБ-hs с эндотелином достоверно выше, чем при изолированной АГ, соответственно +0,49 и +0,61 ( $p < 0,05$ ). Этот факт представляет несомненный интерес, и, вероятно, может в определенной степени объяснять частое формирование коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ у водителей локомотивов с позиций общности патофизиологических реакций воспаления и дисфункцией эндотелия.

Таблица 29

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции в группе с АГ и в группе с АГ + ЭЯП ГДЗ

Маркеры:	Группа с АГ		Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ	
	СРБ-hs	ЭТ-1	СРБ-hs	ЭТ-1
СРБ-hs		<b>+0,49</b>		<b>+0,61</b>
ЭТ-1	<b>+0,49</b>		<b>+0,61</b>	
МСР	<b>+0,57</b>	<b>+0,49</b>	<b>+0,59</b>	<b>+0,49</b>

В этом плане представляет интерес исследования корреляционных связей активности маркеров эндотелиальной функции с возрастом работников и со сроком экспозиции (стажем работы в этой специальности) – табл. 30.

Таблица 30

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с возрастом и стажем в группе с АГ и в группе с АГ + ЭЯП ГДЗ

Маркеры:	Группа с АГ			Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Возраст	<b>+0,33</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,52</b>	<b>+0,59</b>	<b>+0,89</b>	<b>+0,51</b>
Стаж	<b>+0,30</b>	<b>+0,36</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,50</b>	<b>+0,65</b>	<b>+0,54</b>

Из таблицы видно, что уровень СРБ-hs у машинистов с коморбидным течением ЭЯП ГДЗ и АГ достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелирует как с возрастом, так и со стажем работы.

Сила корреляции «СРБ-hs - возраст» при коморбидном течении на 78 % выше, а сила корреляции «СРБ-hs - стаж» на 66 % выше, чем при изолированной доброкачественной АГ. Сила корреляции «ЭТ-1 - возраст» при коморбидном течении на 117 % выше, а корреляции «ЭТ-1 - стаж» на 80,6 % выше, чем при изолированной доброкачественной АГ. Сила корреляции «МСР-1 - возраст» при коморбидном и изолированном течении АГ достоверно не различались, сила корреляции «МСР-1 - стаж» на 31,7 % выше, чем при изолированной доброкачественной АГ. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что длительность производственного стажа имеет решающее значение в формировании коморбидности в данной категории работников.

Отдельного изучения потребовал анализ корреляционных взаимосвязей между маркерами эндотелиальной функции и параметрами гемограммы и СОЭ, исходя из их неспецифической, но весьма высокой информативности.

Как следует из таблицы 31, при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ сохраняется взаимоотношение ЭТ-1, эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина, усиливается связь СРБ-hs и МСР-1 с тромбоцитами, лейкоцитами, СОЭ.

Таблица 31

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с показателями гемограммы в группе с АГ и в группе с АГ + ЭЯП ГДЗ

Маркеры:	Группа с АГ			Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Эритроциты	< 0,30	<b>-0,52</b>	<b>-0,54</b>	<b>-0,61</b>	<b>-0,40</b>	-0,30
НВ	-0,30	<b>-0,49</b>	<b>-0,38</b>	<b>-0,59</b>	<b>-0,41</b>	<b>-0,48</b>
Тромбоциты	<b>+0,38</b>	<b>+0,42</b>	<b>+0,37</b>	<b>+0,56</b>	<b>+0,59</b>	<b>+0,65</b>
Лейкоциты	< 0,30	< 0,30	<b>+0,32</b>	<b>+0,43</b>	<b>+0,56</b>	<b>+0,33</b>
СОЭ	< 0,30	< 0,30	<b>+0,39</b>	<b>+0,66</b>	<b>+0,69</b>	<b>+0,48</b>

В этом плане чрезвычайно интересно оценить роль кардиологических рисков, связанных дислипидемией, и исследовать их возможную корреляцию с содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции при условии присутствия дополнительного фактора – комплекса экологических и производственных условий (табл. 32).

Таблица 32

Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с биохимическими показателями у здоровых работников от 21 до 60 лет

Маркеры:	Группа с АГ			Группа с АГ + ЭЯП ГДЗ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР-1
Глюкоза	<b>+0,51</b>	<b>+0,39</b>	<b>+0,48</b>	<b>+0,42</b>	<b>+0,52</b>	<b>+0,71</b>
Креатинин	<b>+0,37</b>	<b>+0,93</b>	<b>+0,63</b>	<b>+0,74</b>	<b>+0,73</b>	<b>+0,65</b>
Холестерин	<b>+0,40</b>	<b>+0,76</b>	<b>+0,49</b>	<b>+0,63</b>	<b>+0,72</b>	<b>+0,62</b>
ЛПВП	<b>-0,53</b>	<b>-0,76</b>	<b>-0,36</b>	<b>-0,83</b>	<b>-0,68</b>	<b>-0,77</b>
ЛПНП	<b>+0,66</b>	<b>+0,5</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,77</b>	<b>+0,58</b>	<b>+0,62</b>
КА	<b>+0,38</b>	<b>+0,73</b>	<b>+0,46</b>	<b>+0,42</b>	<b>+0,64</b>	<b>+0,52</b>
ТГ	<b>+0,52</b>	<b>+0,51</b>	<b>+0,41</b>	<b>+0,57</b>	<b>+0,59</b>	<b>+0,95</b>

У пациентов с коморбидным течением АГ и ЭЯП ГДЗ корреляции креатинина с уровнем СРБ-hs более выражены. Такие показатели как уровень ХС, ЛПНП, ТГ, КА активно поддерживают выработку СРБ-hs, следовательно, персистирующее эндотелиальное воспаление, что само по себе является проатерогенным фактором. Обнаружено, что в наибольшей степени воздействию факторов риска подвержены ЭТ-1 и МСР-1. В группе пациентов с коморбидным течением АГ и ЭЯП ГДЗ все показатели, отражающие корреляции факторов риска с ЭТ-1 и МСР-1, демонстрируют высокий уровень, во всех случаях превышающий 0,50 и в 40 % случаев для многих показателей превышающий 0,7 (глюкоза, ХС, ЛПНП, ТГ) с высокой достоверностью ( $p < 0,05$ ) – рис. 10.

Анализ представленного материала свидетельствует о том, что при коморбидности нозологий в условиях специфических производственных

факторов, базовой моделью является нарушение микроциркуляции и метаболизма, к которым присоединяется неспецифическое воспаление.

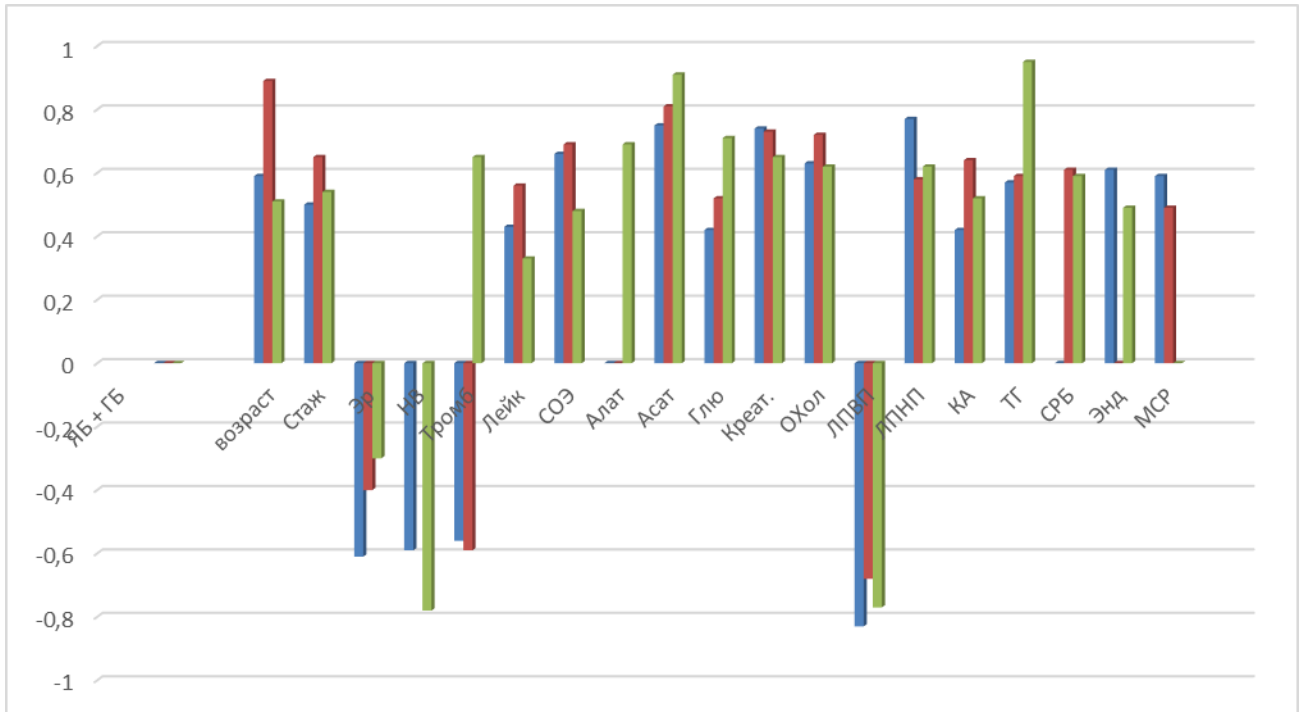


Рисунок 9. Интегральная характеристика коморбидного модуля - фенотипа

### 5.5. Диагностическая значимость и эффективность полученных показателей в обследованных группах

Нами проведён анализ факторов, благодаря которым можно прогнозировать переход изолированного течения артериальной гипертензии в коморбидный фенотип, сочетающий АГ и ЭЯП ГДЗ. В ходе работы разработана мультифакторная модель, включающая в себя ряд критериев.

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,515 + 0,001 \cdot X_1 + 0,547 \cdot X_2 - 0,002 \cdot X_3 + 0,044 \cdot X_4 - 0,107 \cdot X_5 - 0,048 \cdot X_6$$

где  $Y$  – прогнозируемое значение развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с АГ (0 – нет, 1 – есть),  $X_1$  – МРС-1 (пг/мл),

$X_2$  – эндотелин-1 (fmol/ml),  $X_3$  – тромбоциты ( $10^9$ /л),  $X_4$  – лейкоциты ( $10^9$ /л),  $X_5$  – глюкоза (моль/л),  $X_6$  – холестерин (ммоль/л).

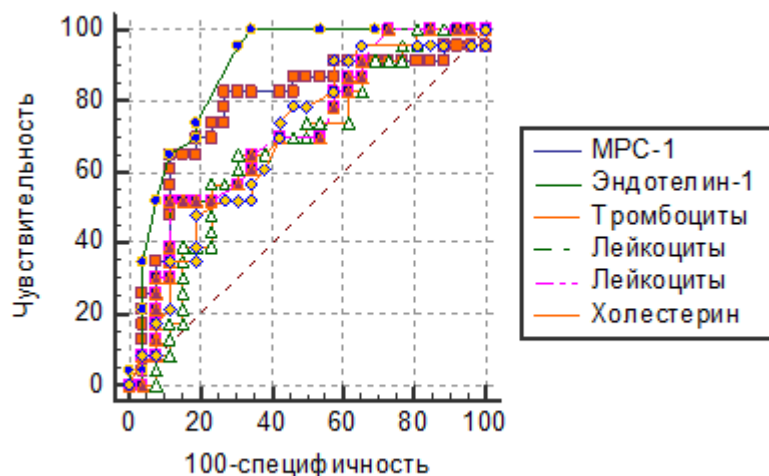


Рисунок 10. ROC-кривые

Модель имеет выраженную эффективность (коэффициент множественной корреляции  $R = 0,756$ ; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет  $R^2 \cdot 100 = 57,2\%$ ), статистически значима (критерий Фишера  $F = 16,451$ ;  $p < 0,001$ ), обладает удовлетворительными показателями адекватности:

Диагностические характеристики	Значения, %
Чувствительность тестовой методики	83,3
Специфичность тестовой методики	90,2
Показатель воспроизводимости	71,4
Показатель соответствия	87,7

Предсказательную ценность оценивали по шкале значений под ROC-кривой (AUC).

1. Площадь ROC-кривой для **MPC-1**, как предиктора формирования коморбидности, составила  $0,770 \pm 0,06$  (доверительный интервал  $0,653-0,863$ ),  $p < 0,0001$ . Индекс Юдена –  $0,52$ . Пороговое значение MPC-1 составило  $>254,7$  при чувствительности и специфичности  $64,3$  и  $87,80\%$  соответственно (рис. 11).

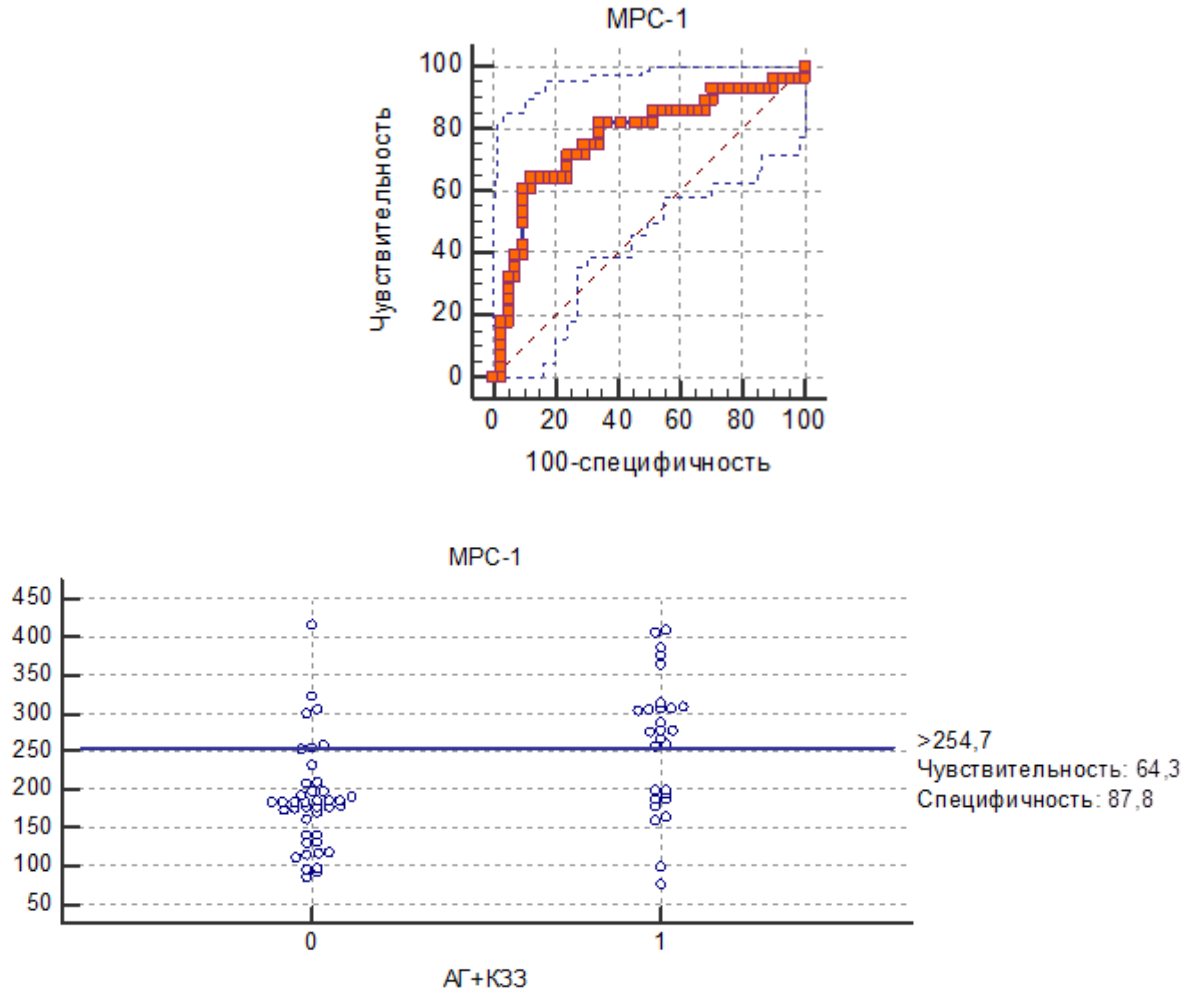


Рисунок 11. ROC-кривая для MPC как предиктора формирования коморбидности

2. Площадь ROC-кривой для **эндотелина-1** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,892 \pm 0,03$  (доверительный интервал 0,803-0,951),  $p < 0,0001$ . Индекс Юдена – 0,66. Пороговое значение эндотелина-1 составило  $>0,8$  при чувствительности и специфичности 96,7 и 70,0 % соответственно (рис. 12).

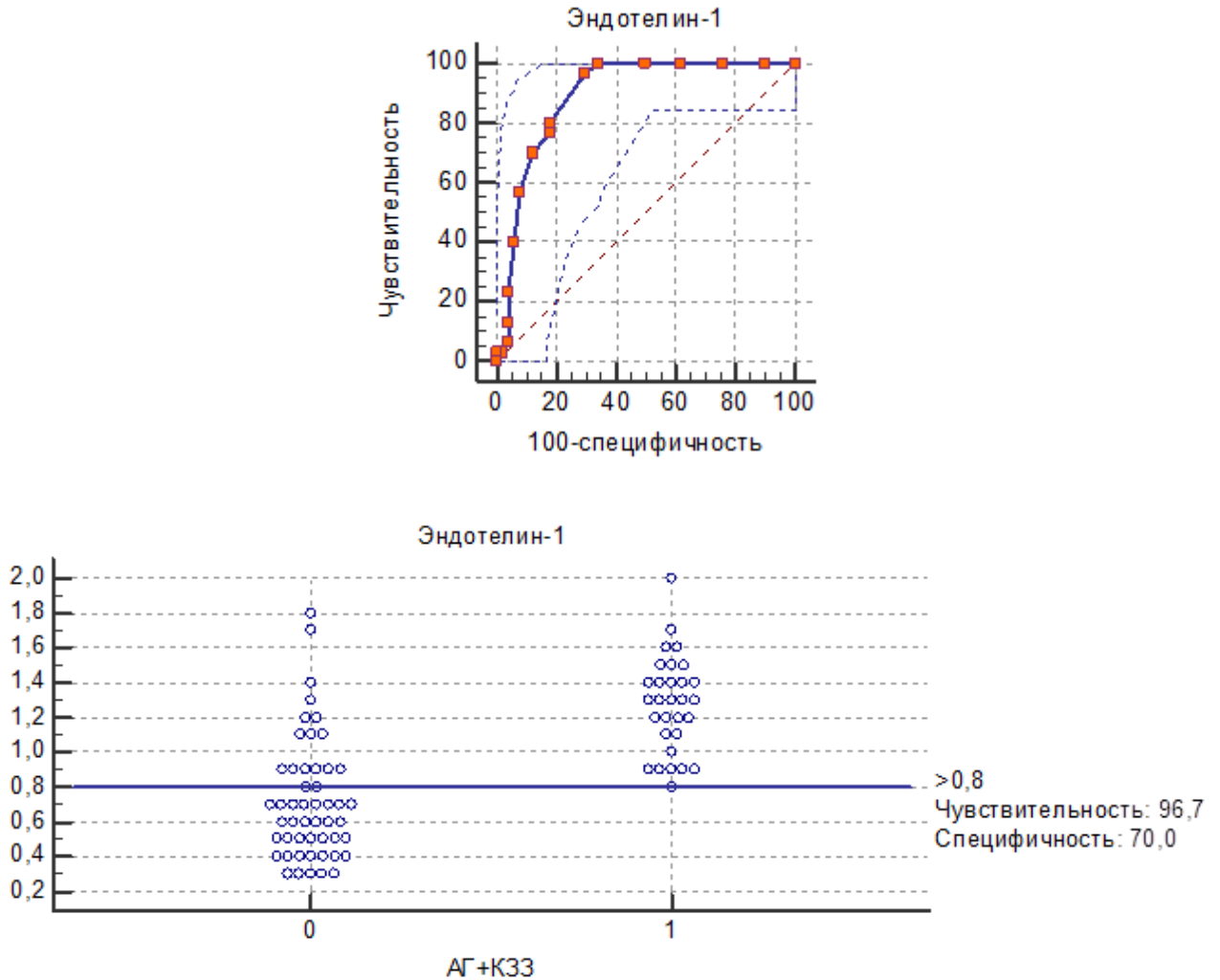


Рисунок 12. ROC-кривая для эндотелин-1 как предиктора формирования коморбидности

3. Площадь ROC-кривой для **тромбоцитов** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,695 \pm 0,07$  (доверительный интервал 0,562-0,807),  $p = 0,0054$ . Индекс Юдена – 0,39. Пороговое значение тромбоцитов составило >184 при чувствительности и специфичности 67,9 и 71,9 % соответственно (рис. 13).



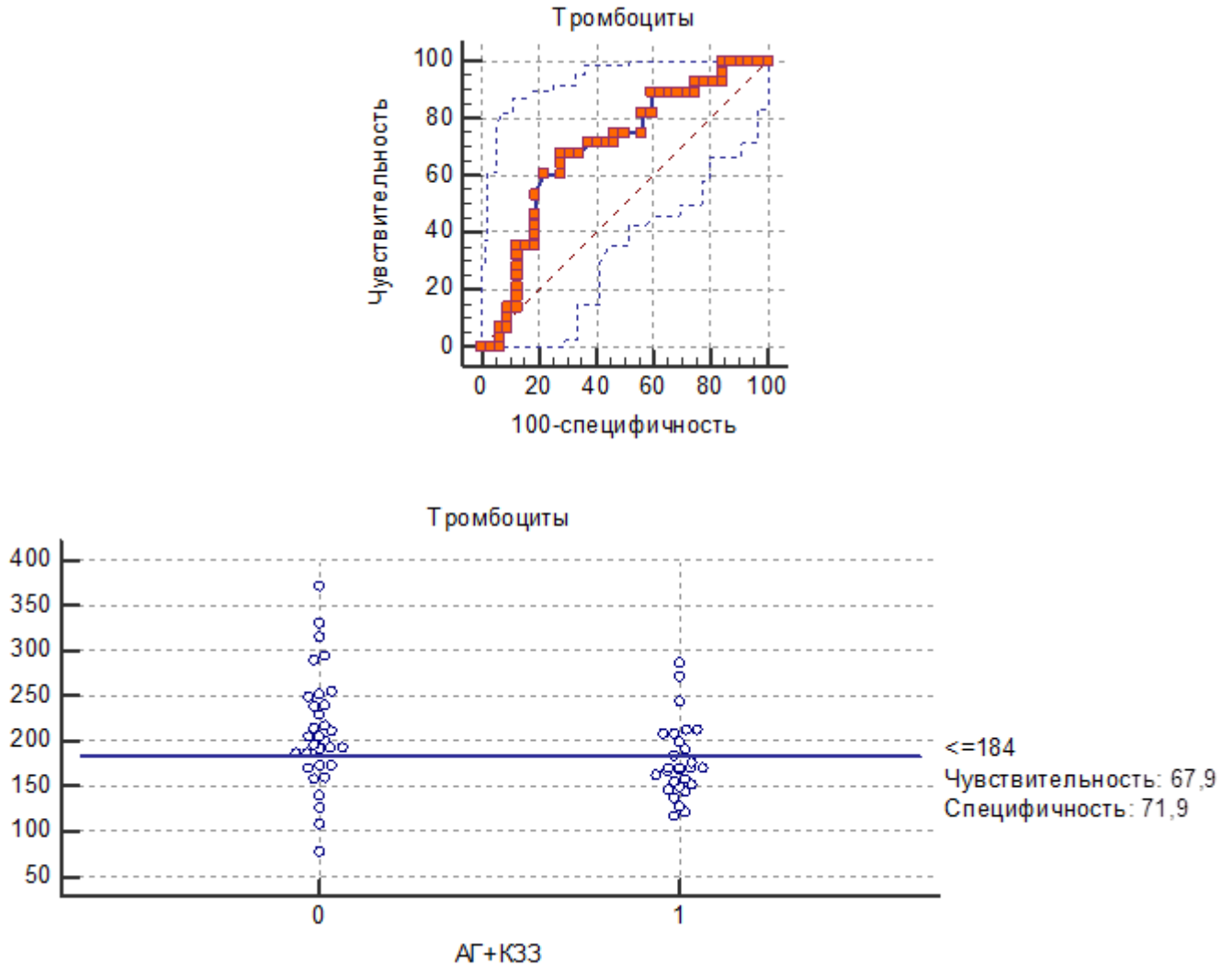


Рисунок 13. ROC-кривая для тромбоцитов как предиктора формирования коморбидности

4. Площадь ROC-кривой для **лейкоцитов** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,725 \pm 0,06$  (доверительный интервал 0,603-0,826),  $p = 0,0003$ . Индекс Юдена – 0,38. Пороговое значение тромбоцитов составило  $>7,7$  при чувствительности и специфичности 56,7 и 81,6 % соответственно (рис. 14).

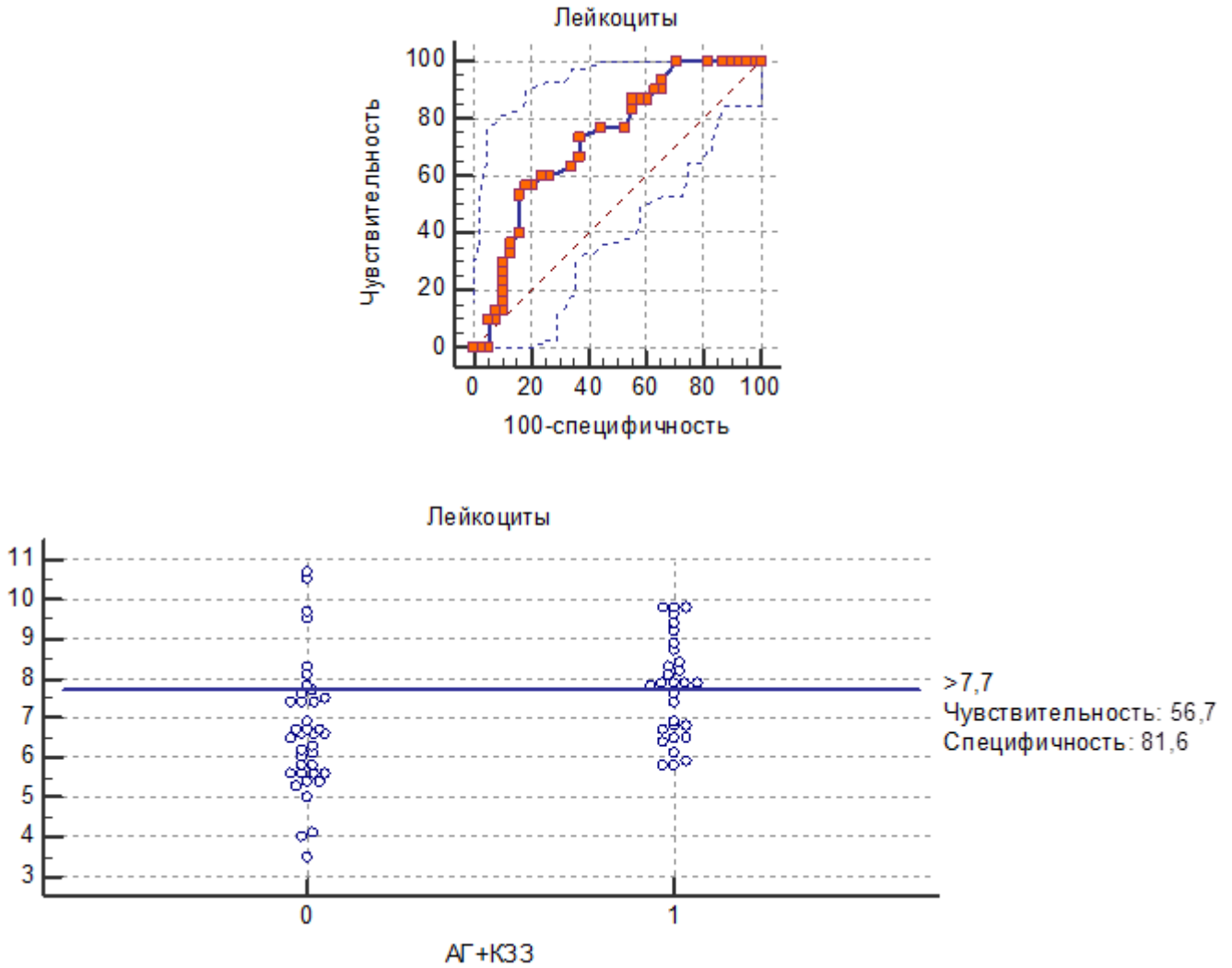


Рисунок 14. ROC-кривая для лейкоцитов как предиктора формирования коморбидности

5. Площадь ROC-кривой для **глюкозы** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,629 \pm 0,06$  (доверительный интервал 0,515-0,734),  $p = 0,0452$ . Индекс Юдена – 0,25. Пороговое значение глюкозы составило  $<5,1$  при чувствительности и специфичности 80,0 и 45,1 % соответственно (рис. 15).

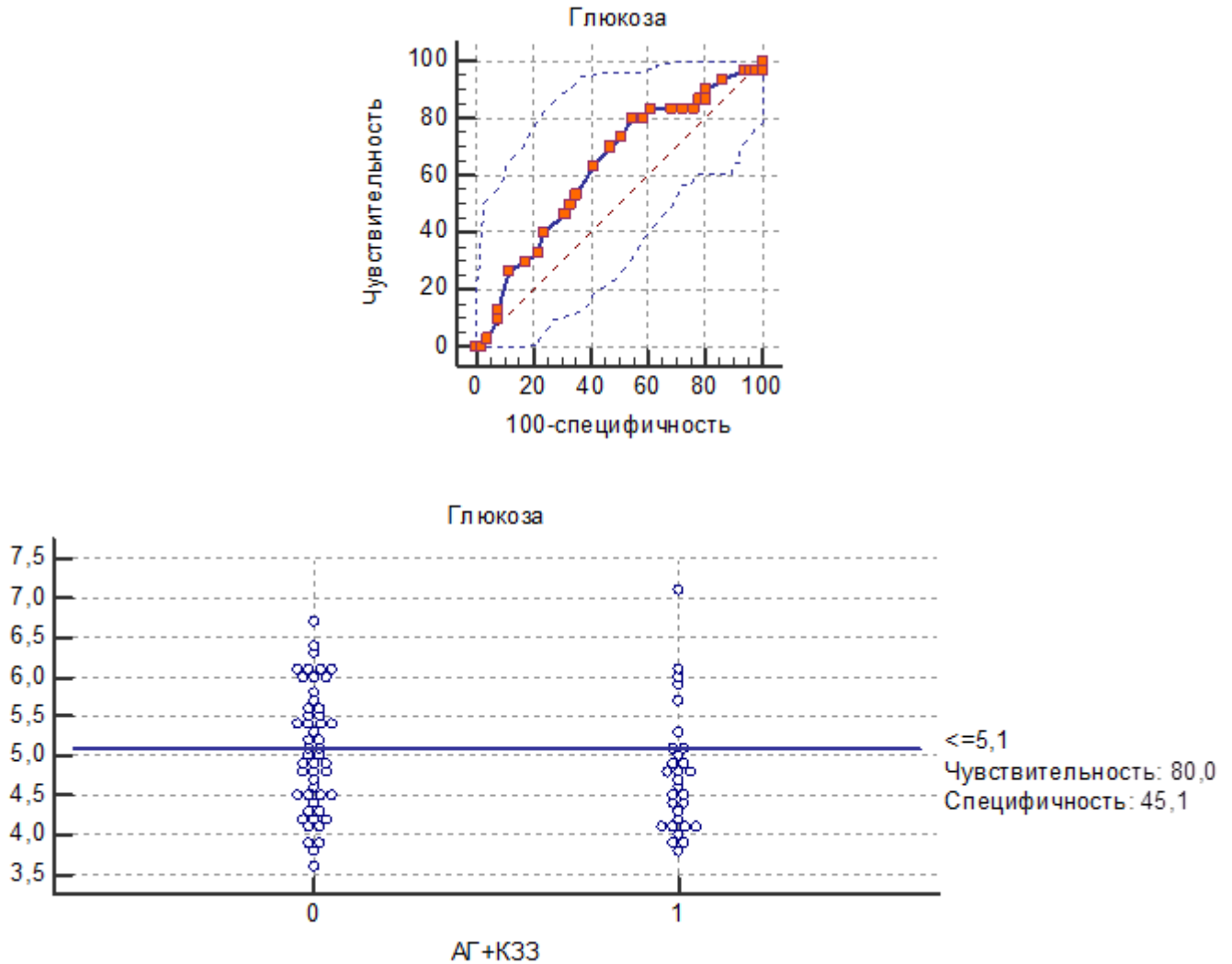


Рисунок 15. ROC-кривая для глюкозы как предиктора формирования коморбидности

6. Площадь ROC-кривой для **холестерина** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,643 \pm 0,06$  (доверительный интервал 0,527-0,748),  $p = 0,0256$ . Индекс Юдена – 0,25. Пороговое значение глюкозы составило  $<5,1$  при чувствительности и специфичности 80,0 и 45,1 % соответственно (рис. 16)

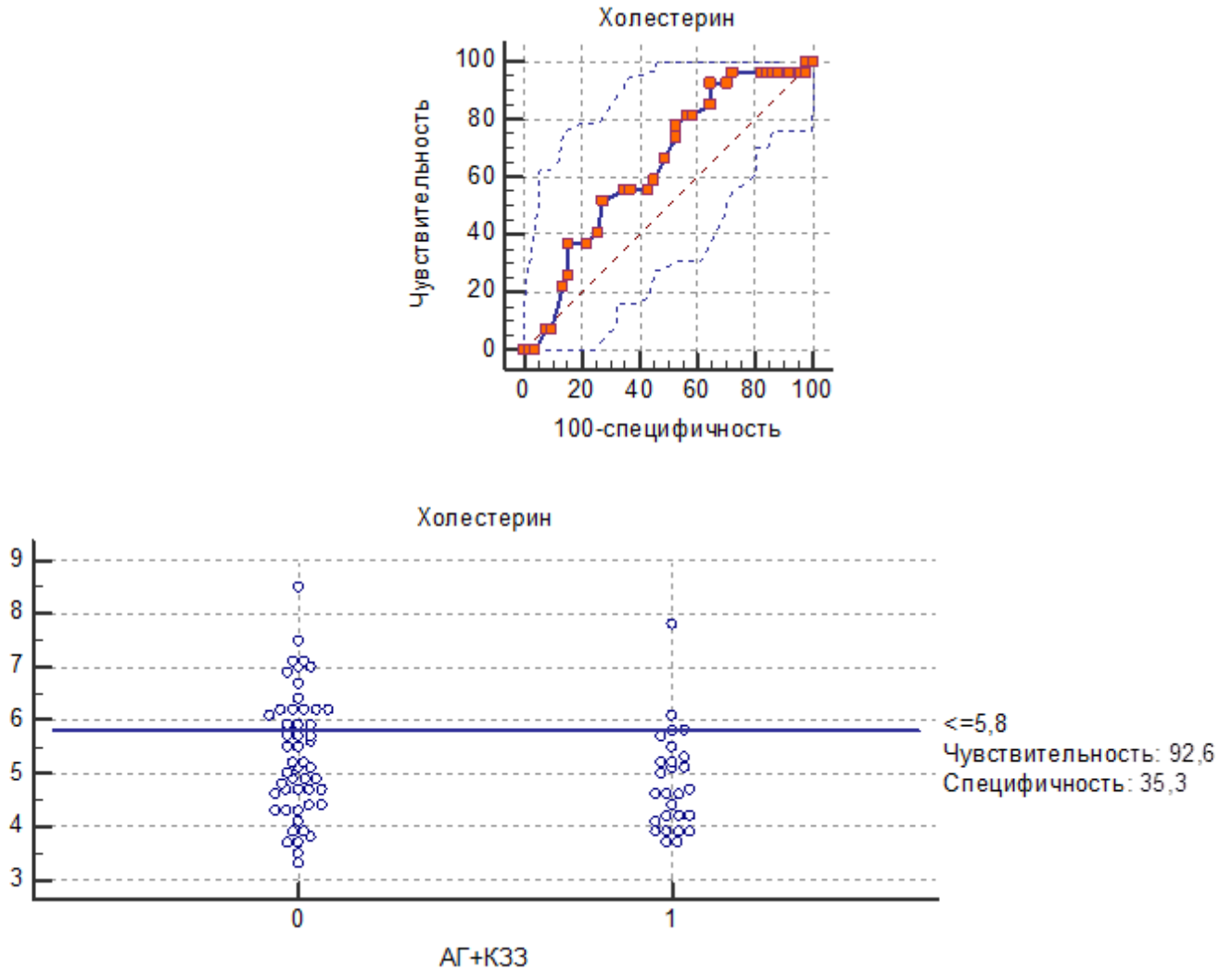


Рисунок 16. ROC-кривая для холестерина как предиктора формирования коморбидности

Таким образом у пациентов с артериальной гипертонией сопряжённое увеличение МРС-1  $>254,7$  пг/мл, эндотелина-1  $>0,8$  fmol/ml, тромбоцитов  $>184 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов  $>7,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , глюкозы  $>5,1$  моль/л, холестерина  $>5,8$  ммоль/л характеризует развитие коморбидности с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны.

Также нами проведён анализ факторов, с помощью которых можно прогнозировать переход изолированного течения эрозивно-язвенных поражений

гастро-дуоденальной зоны в коморбидный фенотип. В ходе работы разработана мультифакторная модель, включающая в себя ряд критериев.

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -1,523 + 0,703 \cdot X_1 - 0,001 \cdot X_2 + 0,041 \cdot X_3 + 0,134 \cdot X_4 + 0,142 \cdot X_5$$

где  $Y$  (округлённое до целого) – прогнозируемое значение развития артериальной гипертонии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (0 – нет, 1 – есть),  $X_1$  – эндотелин-1 (fmol/ml),  $X_2$  – тромбоциты ( $10^9$ /л),  $X_3$  – лейкоциты ( $10^9$ /л),  $X_4$  – глюкоза (моль/л),  $X_5$  – холестерин (ммоль/л).

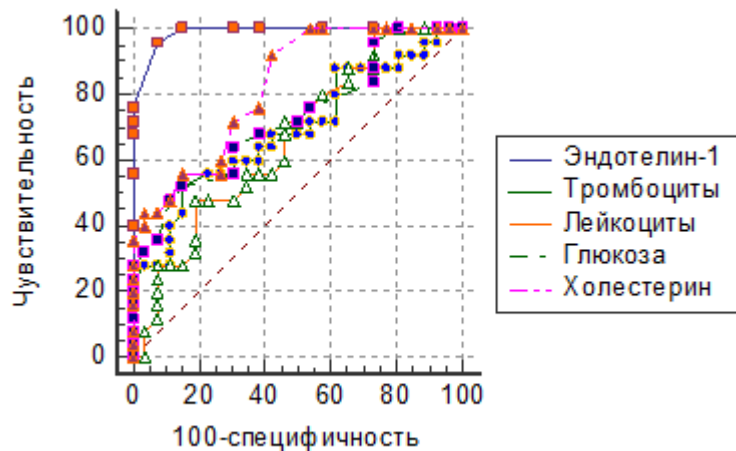


Рисунок 17. ROC-кривые

Модель имеет выраженную эффективность (коэффициент множественной корреляции  $R = 0,899$ ; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет  $R^2 \cdot 100 = 80,9\%$ ), статистически значима (критерий Фишера  $F = 44,271$ ;  $p < 0,001$ ), обладает удовлетворительными показателями адекватности:

Диагностические характеристики	Значения, %
Чувствительность тестовой методики	93,3
Специфичность тестовой методики	100,0
Показатель воспроизводимости	93,3
Показатель соответствия	96,6

Предсказательную ценность оценивали по шкале значений под ROC-кривой (AUC).

1. Площадь ROC-кривой для **эндотелина-1** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,986 \pm 0,009$  (доверительный интервал 0,914-1,000),  $p < 0,0001$ . Индекс Юдена – 0,85. Пороговое значение эндотелина составило  $<0,8$  при чувствительности и специфичности 96,7 и 89,3 % соответственно (рис. 18)

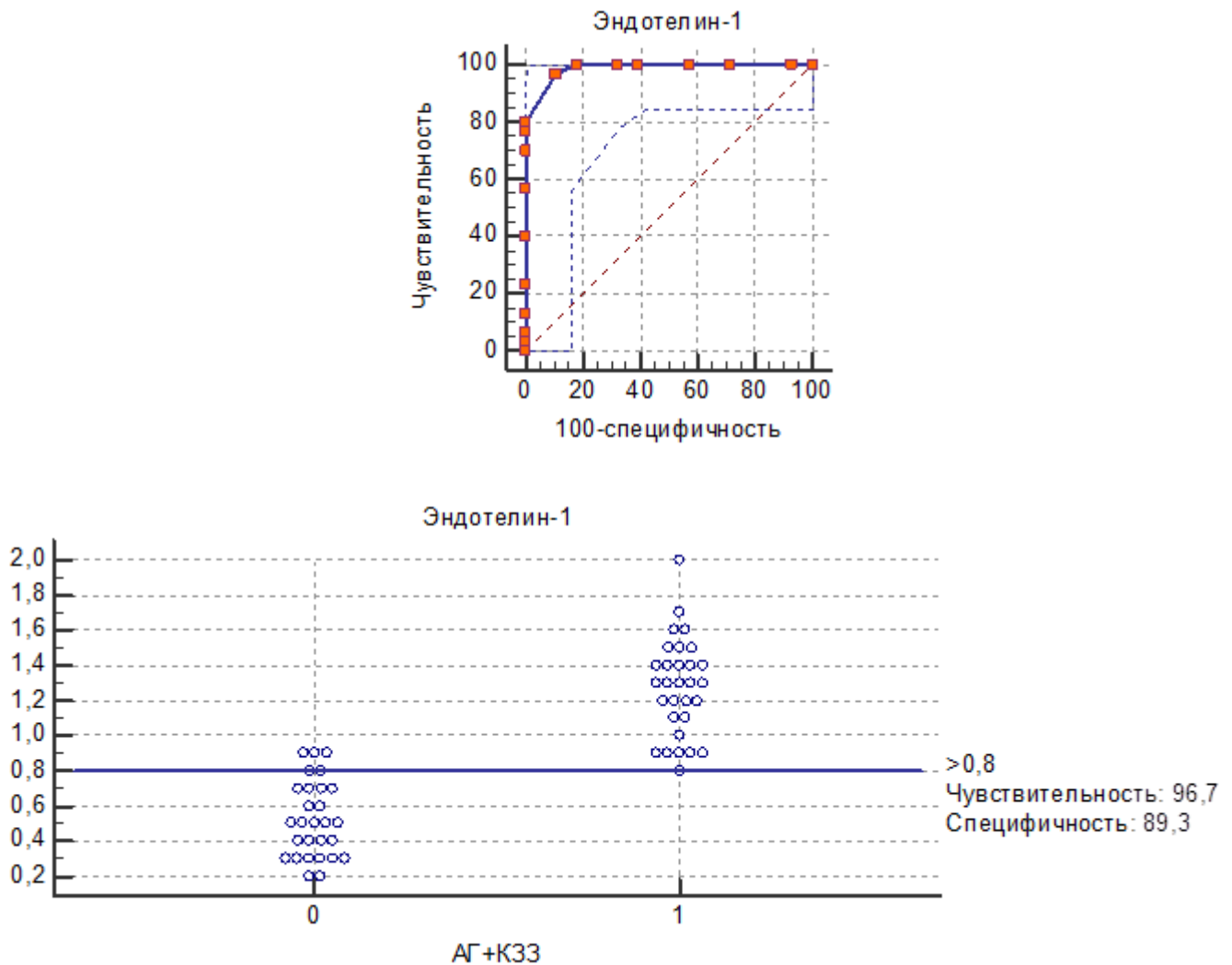


Рисунок 18. ROC-кривая для эндотелина -1 как предиктора формирования коморбидности

2. Площадь ROC-кривой для **тромбоцитов** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,712 \pm 0,070$  (доверительный интервал 0,575-0,825),

$p = 0,0026$ . Индекс Юдена – 0,39. Пороговое значение тромбоцитов составило  $<169$  при чувствительности и специфичности 53,6 и 85,7 % соответственно (рис. 19).

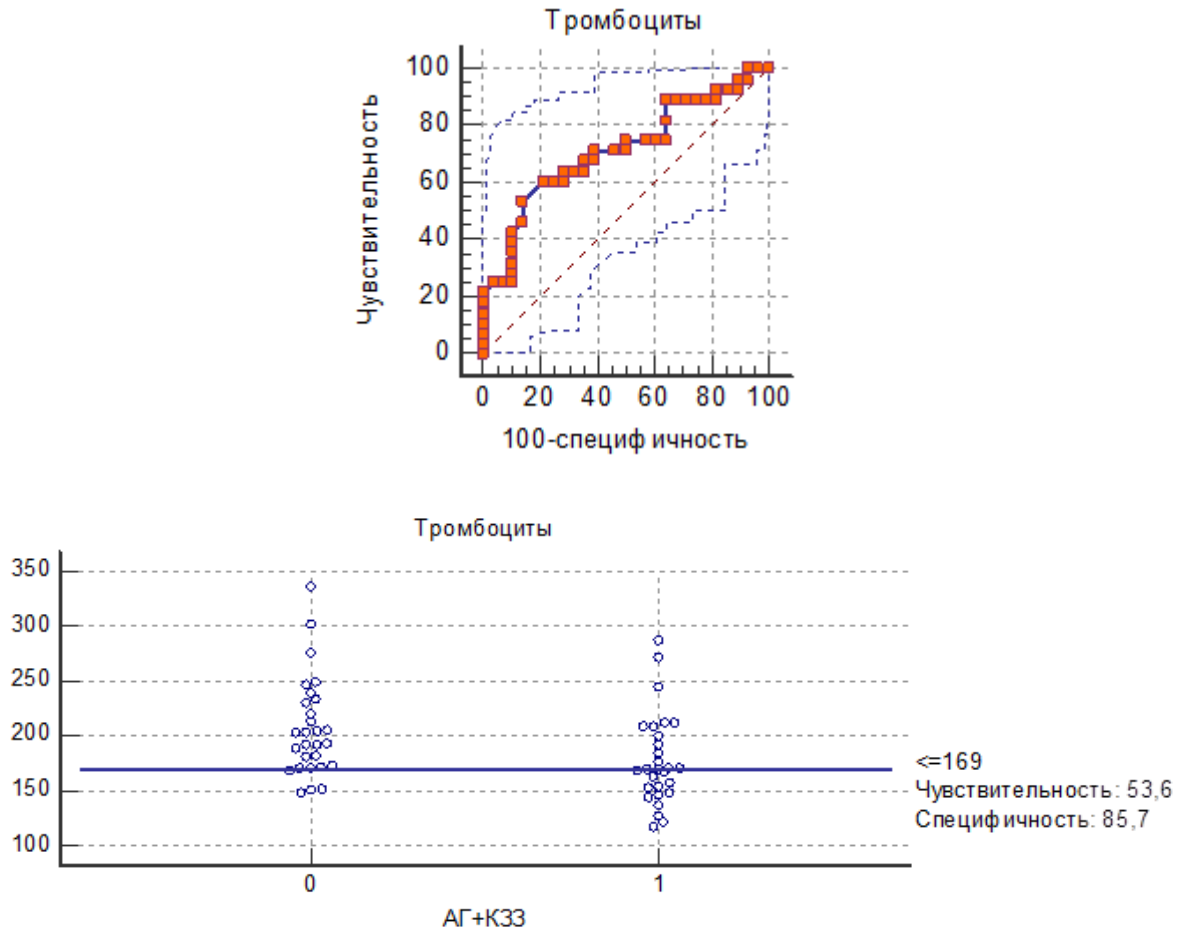


Рисунок 19. ROC-кривая для тромбоцитов как предиктора формирования коморбидности

3. Площадь ROC-кривой для **лейкоцитов** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,696 \pm 0,007$  (доверительный интервал 0,559-0,812),  $p = 0,0063$ . Индекс Юдена – 0,34. Пороговое значение лейкоцитов составило  $<7,8$  при чувствительности и специфичности 53,3 и 80,6 % соответственно (рис. 20).

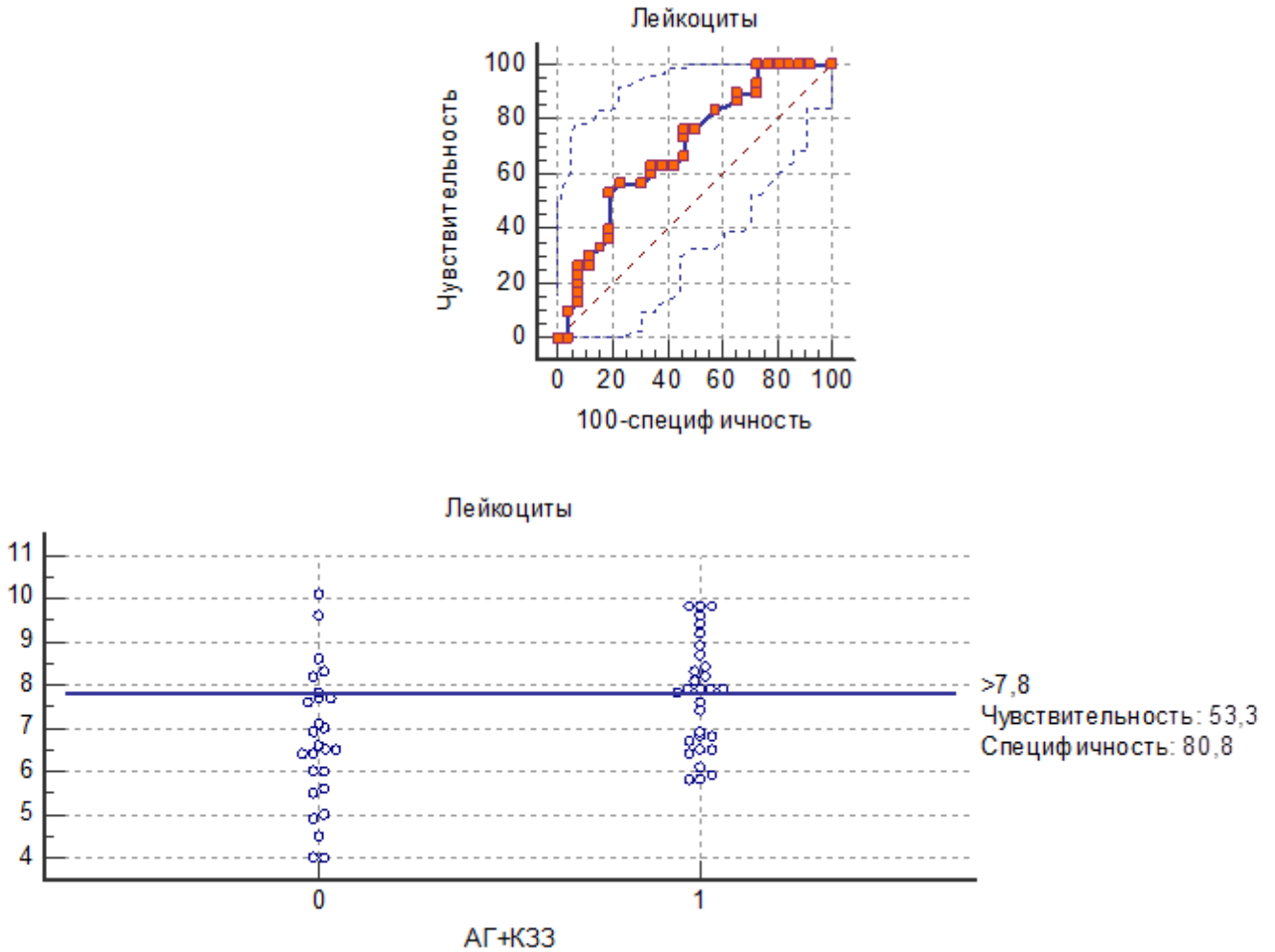


Рисунок 20. ROC-кривая для лейкоцитов как предиктора формирования коморбидности

4. Площадь ROC-кривой для **глюкозы** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,712 \pm 0,06$  (доверительный интервал  $0,578 - 0,823$ ),  $p = 0,0017$ . Индекс Юдена –  $0,35$ . Пороговое значение глюкозы составило  $<4,7$  при чувствительности и специфичности  $46,7$  и  $89,3$  % соответственно (рис. 21).



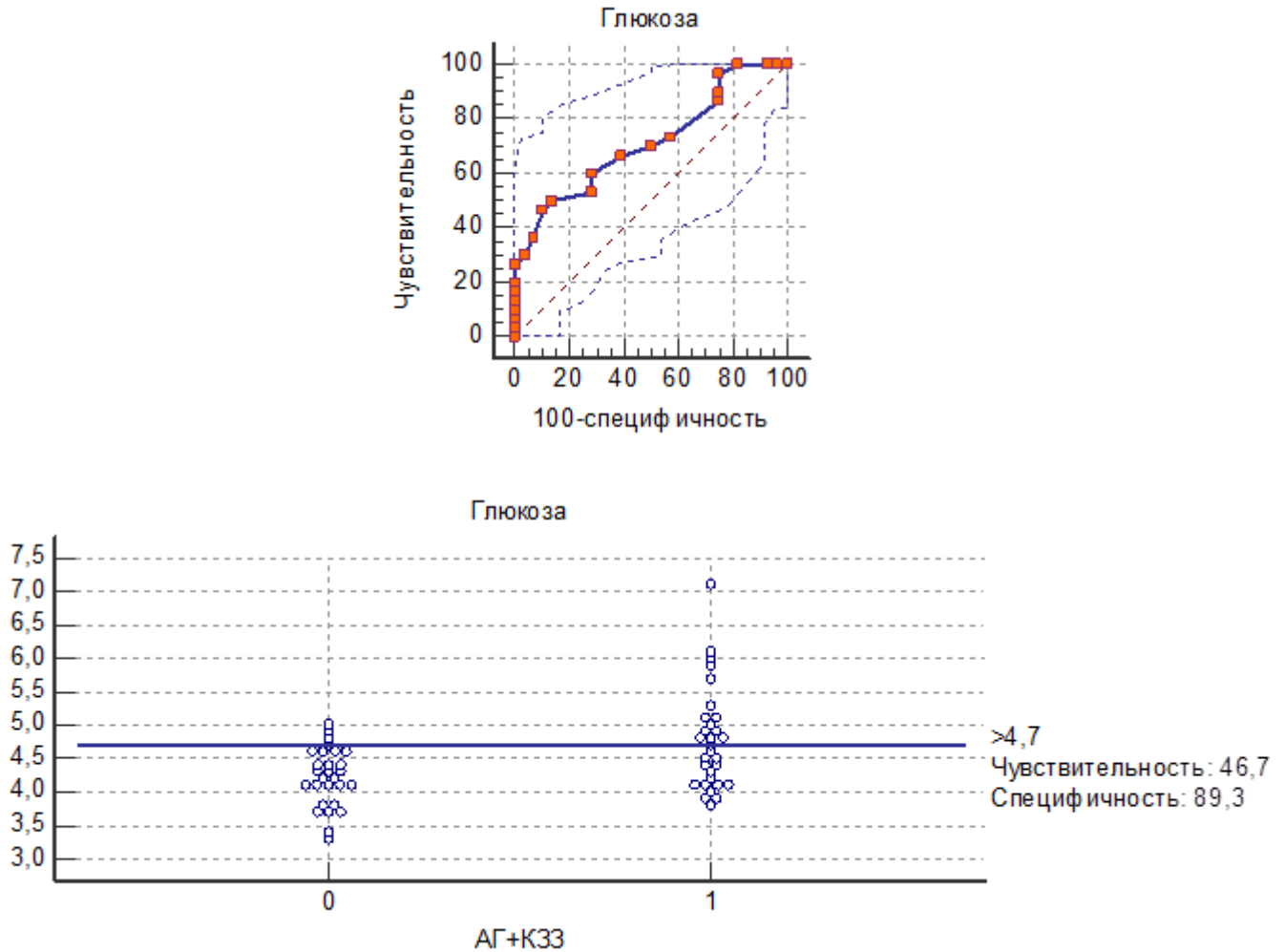


Рисунок 21. ROC-кривая для глюкозы как предиктора формирования коморбидности

5. Площадь ROC-кривой для **холестерина** как предиктора формирования коморбидности составила  $0,838 \pm 0,05$  (доверительный интервал 0,714-0,923),  $p < 0,0001$ . Индекс Юдена – 0,53. Пороговое значение холестерина составило  $<3,8$  при чувствительности и специфичности 92,6 и 60,7 % соответственно (рис. 22).

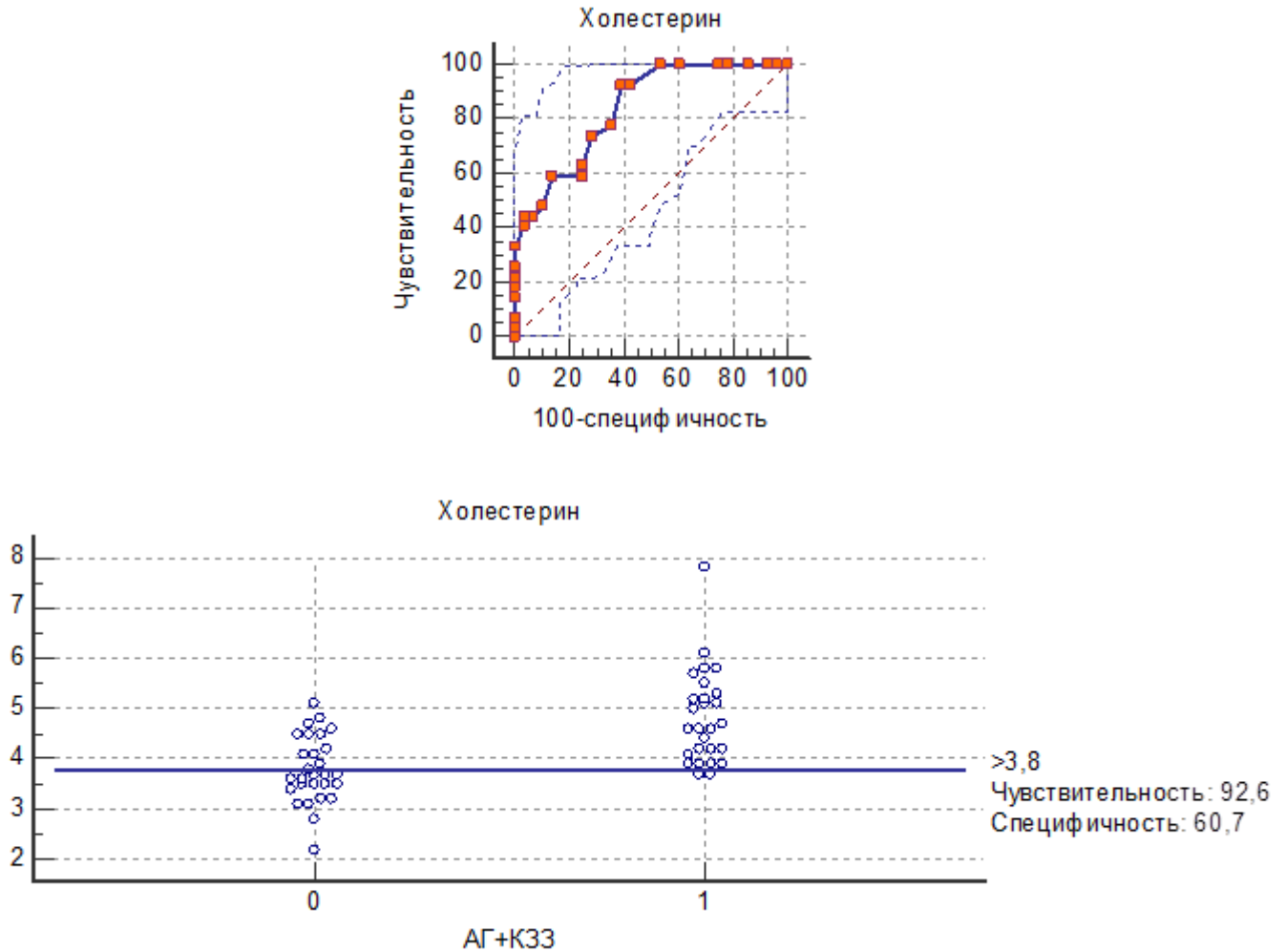


Рисунок 22. ROC-кривая для холестерина как предиктора формирования коморбидности

Таким образом, у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны увеличение эндотелина-1  $>0,8$  fmol/ml в сочетании с увеличением тромбоцитов  $>169 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов  $>7,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , глюкозы  $>4,7$  моль/л, холестерина  $>3,8$  ммоль/л сопряжено с коморбидным развитием артериальной гипертонии.

## **5.6. Алгоритм диагностики и тактики ведения коморбидных состояний работников локомотивных бригад**

На основании анализа клинико-лабораторных параметров, проведенного корреляционного и ROC анализа, а также установления характерных модулей в каждой группе обследуемых, мы разработали алгоритм позволяющий выявлять коморбидную патологию на доклинической стадии заболевания, при помощи специальных дополнительных методик обследования (фиброгастро-дуоденоскопии, суточного мониторирования артериального давления, определение *Helicobacter pylori* и кала на скрытую кровь).

Пациентам с артериальной гипертонией, работающих в условиях комплекса производственных факторов, при выявлении показателей МРС-1  $>254,7$  пг/мл в сочетании с увеличением эндотелина-1  $>0,8$  fmol/ml, тромбоцитов  $>184$   $10^9$ /л, лейкоцитов  $>7,7$   $10^9$ /л, глюкозы  $>5,1$  моль/л, холестерина  $>5,8$  ммоль/л., необходимо проведение фиброгастро-дуоденоскопии, определение *Helicobacter pylori* и кала на скрытую кровь, для выявления бессимптомных поражений гастродуоденальной зоны (схема 1).

На фоне хронического течения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при выявлении показателей эндотелин-1  $>0,8$  fmol/ml в сочетании с увеличением тромбоцитов  $>169$   $10^9$ /л, лейкоцитов  $>7,8$   $10^9$ /л, глюкозы  $>4,7$  моль/л, холестерина  $>3,8$  ммоль/л., обосновано проведение суточного мониторирования артериального давления, для выявления скрытой артериальной гипертензии (схема 2).

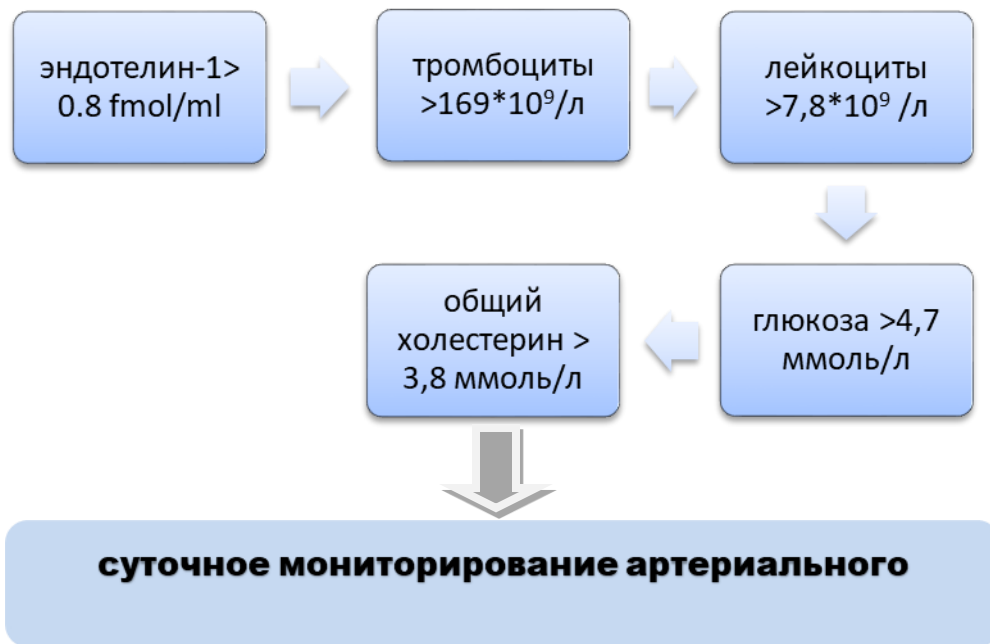


Схема 1. Пациенты с артериальной гипертензией

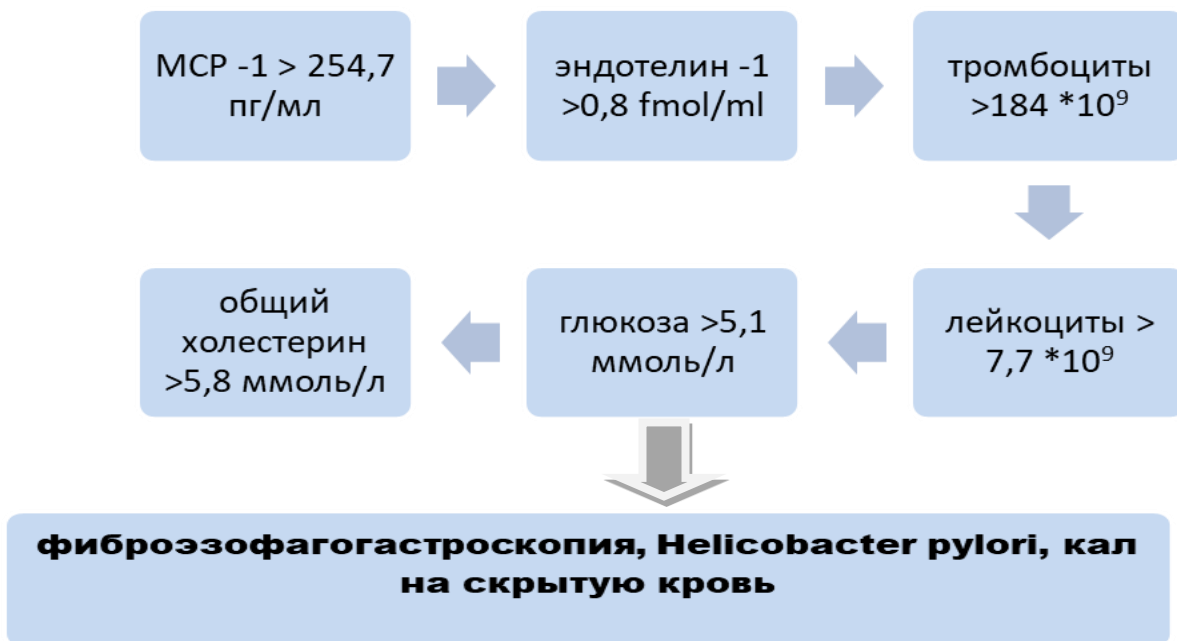


Схема 2. Пациенты с эрозивно-язвенных поражений гастроуденальной зоны

## Заключение

Полиморбидность в клинической практике распространена гораздо чаще, чем учитывается в тактике ведения и лечения пациентов. Особенно значима в связи с высокой частотой АГ и ЭЯП как в популяции, так и в отдельных профессиональных группах [97].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-патогенетических особенностей формирования коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны с учётом производственных факторов риска.

Неблагоприятным производственным комплексом фактором при работе на локомотивах является вибрация, риск развития вибрационной болезни у машинистов локомотивов растёт с увеличением стажа работы в профессии и наиболее высок при стаже более 10 лет.

Немаловажное значение имеют наличие вредных примесей, содержание углекислоты в воздухе, влияние электромагнитных волн, нерегулярный режим питания, изменение климатических условий, посменный режим работы, выраженное нервно-эмоциональное перенапряжение, тревожность и ответственность за безопасность перевозок.

Поездная работа у машинистов предъявляет высокие требования к работоспособности различных систем организма. Деятельность машиниста протекает на фоне постоянного и значительного нервно-психического напряжения, обусловленного сознанием огромной ответственности за жизнь пассажиров и материальные ценности.

Отрицательным фактором в работе машиниста является монотонность. Большинство раздражителей, действующих на машиниста, носит выраженный монотонный характер (ритмические покачивания, сотрясение, шум, раздражение глаз от набегания пути, однообразие хорошо знакомого и повторяющегося вида ландшафта, незначительность усилий и несложность рабочих движений,

малоподвижная поза), что способствует наступлению преждевременного утомления.

Общая сумма раздражителей, действующих на машиниста во время одной поездки около 7000, из которых 800-900 являются производственно - важными [6, 187, 188].

Длительное воздействие факторов производственной среды на уровнях выше предельно допустимых, как в отдельности, так и в сочетании друг с другом приводят к нарушению и срыву адаптационных механизмов, способствуют возникновению патологических процессов, снижению качества жизни и повышению уровня общей заболеваемости с ВУТ. При этом возрастающая интенсивность движения поездов усиливает неблагоприятное воздействие перечисленных факторов.

В период проведения регулярных, углублённых профессиональных медицинских осмотров работников локомотивных депо, специалистами отмечены частые синтропические ассоциации: у пациентов с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) выявляются язвенные поражения желудка и ДПК. При анализе амбулаторных карт работников локомотивных бригад Пермского отделения Свердловской железной дороги ОАО «РЖД», состоящих на диспансерном учёте в группах общесоматической патологии (1147 человек) выявлено, что у 179 установлен диагноз гипертоническая болезнь (156,0 на 1000 работников, то есть вероятность заболевания составила 0,156), у 120 патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЭЯП) (104,6 на 1000 работников, вероятность заболевания 0,104). Благодаря качественному выполнению предварительных и периодических медицинских осмотров работников основных профессий, распространённость АГ оказалась 66 % (8), а ЭЯП среди заболеваний ЖКТ 65 %, среди заболеваний соответствующих систем.

При этом 110 работников имеют сочетание этих двух заболеваний (вероятность развития коморбидной патологии составила 0,110 при ожидаемой

при условии случайного сочетания 0,016). Тот факт, что частота сочетания АГ и ЭЯП ГДЗ в 6,9 раз выше ожидаемой при случайном совпадении, убедительно свидетельствует о неслучайности, то есть наличии общих патогенетических механизмов, что характеризует их как коморбидные состояния. О достаточно высокой частоте сочетанного течения АГ и болезней ГДЗ сообщалось и ранее.

Обнаружено, что коморбидное течение АГ и ЭЯП ГДЗ характерно для более старшего возраста, нежели изолированной АГ, соответственно  $51,0 \pm 0,8$  и  $48,4 \pm 1,0$  года. Средний возраст лиц, у которых впервые верифицировано коморбидное течение АГ и ЭЯП ГДЗ, в 1,5 раза выше, чем у работников вспомогательных профессий на момент диагностики ЭЯП ГДЗ.

Следующей особенностью коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ является латентное течение заболевания у 66 % пациентов, с отсутствием болевого и диспептического синдрома, уменьшением инфицирования Нр., что объясняют развитием ишемического поражения слизистой.

Коморбидность АГ и ЭЯП имела отличие и в клиническом течении АГ. У пациентов с коморбидной патологией не происходило отягощение АГ, напротив имело место снижение ДАД ночью, и соответственно уменьшение доли пациентов с суточным проф. («night peaker»). Подобные данные получены и у других авторов.

Эндотелиальные нарушения и коррелирующие с ними уровни маркеров воспаления являются отличительной особенностью развития коморбидности на фоне длительно действующего комплекса факторов трудового процесса, присущего работникам локомотивных бригад. Это подтверждают корреляции уровня шума на с уровнем СРБ-hs, МСР, а также связь вибрация - СРБ и эндотелин-1.

Уровень маркеров воспаления при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ, а именно содержания лейкоцитов и МСР-1, выше по сравнению уровнями соответствующих показателей как у здоровых водителей локомотивов, так и у

пациентов с изолированным течением как АГ, так и ЭЯП ГДЗ. Это позволяет сделать вывод о том, что значительный вклад в патогенез при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ обеспечивает неспецифический воспалительный процесс. А именно воспаление эндотелиальной стенки артерий резистивного (мышечно-эластического типа) и преимущественно мышечного типа, в том числе дистального ветвления артериолярного русла.

Наиболее информативным в силу своей чувствительности и специфичности ранним маркером системного эндотелиального воспаления является эндотелин-1, превышающий референсные значения более чем втрое, и более чем на 50 % уровни при изолированном течении АГ. Интересная отрицательная взаимосвязь ( $r = -0,85$ ) получена между МСР и тромбоцитами, свидетельствующая о прогрессировании сосудистых повреждений на фоне выявленной относительной тромбоцитопении. Данный аспект подтверждается установленной точкой разделения по уровню тромбоцитов менее 119 при коморбидности, со специфичностью 72,7 %.

Обнаруженные корреляционные взаимосвязи актуальны и при описании патогенетических механизмов реализации факторов риска, в том числе опосредованно при участии дислипидемии. В частности, в треугольнике «СРБ-hs - эндотелин-1 - уровень ЛПНП» присутствуют значимые корреляции на уровне  $r$  от +0,50 до +0,98. Уровень эндотелина-1 обнаруживает сильную положительную корреляцию с уровнем ХС ( $r = +0,72$ ), с ХЛПНП ( $r = +0,98$ ), с КА ( $r = +0,94$ ) и сильную отрицательную с уровнем ЛПВП ( $r = -0,68$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при коморбидном течении и АГ, и ЭЯП на фоне длительной экспозиции вредных факторов внешней среды, к числу которых относятся и факторы трудового процесса, развивается системное воспаление, своеобразная системная воспалительная эндотелиопатия, сопровождающаяся нарушением функций сосудистого эндотелия



Высокоинформативными маркерами этого процесса являются повышение уровня эндотелина-1, МСР-1. Все выявленные параметры можно рассматривать в качестве предикторов формирования как ГБ, так и коморбидных к данной патологии ЭЯП ГДЗ.

Подтверждением значимости этих маркеров является полученная с помощью ROC-анализа точка разделения для МСР-1. И с чувствительностью 92,9 % и специфичностью 61,8 %, превышение МСР-1 более 151,2 свидетельствует о наличии коморбидности.

Об этом же будет свидетельствовать увеличение эндотелина-1 более 0,6 с чувствительностью 100 %, но с низкой специфичностью – 38,2 %, и увеличение уровень СРП-hs более чем 5,7 (чувствительность 88,5 %, специфичность 61,8 %).

Особенно наглядно это проявляется при оценке преморбидного фона, патологических процессов в периоде кажущегося благополучия, на начальных этапах развития болезни в период обратимости, частичной обратимости и необратимости, прогрессирования и развития осложнений.

Следует отметить, что в норме у здоровых лиц одного пола и возрастной группы прослеживаются устойчивые корреляционные связи между изучаемыми маркерами эндотелиальной дисфункции СРБ-hs, МСР-1 и ЭТ-1.

Выполненный анализ литературных источников наглядно демонстрирует, что как при нормальном функционировании здорового организма, так и при конкретных патологических процессах формируются своеобразные модули корреляционных связей, в значительной степени характеризующие взаимоотношения патологических реакций в каждой конкретной нозологии.

В наших исследованиях показано, что у здоровых работников локомотивных бригад трудоспособного возраста присутствуют связи слабого или умеренного уровня корреляции в "коридоре" установленной нормы. Эти физиологически обоснованные корреляционные взаимоотношения нами были

обозначены, как физиологический модуль регулирования основных метаболических гомеостатических параметров.

Обращает на себя внимание наличие умеренной корреляции МСР с возрастом и стажем работы, уровнем лейкоцитов и уровнем глюкозы в крови. Уровень ЭТ-1 так же коррелировал с возрастом (но не со стажем), с числом тромбоцитов и уровнем глюкозы крови. Отрицательные корреляции ЭНД демонстрировал с числом эритроцитов и уровнем гемоглобина, а МСР-1 только с числом эритроцитов. Все иные выявленные корреляционные показатели были не значимыми.

Иная направленность корреляций отмечена у водителей локомотивов, больных ЭЯП ГДЗ, с формированием воспалительного модуля. У пациентов этой группы сформировались корреляционные связи преимущественно между маркером воспаления СРБ и стажем профессиональной деятельности, СРБ с уровнем лейкоцитов и СОЭ. Корреляция между СРБ-hs и МСР-1 превысила +0,6, СРБ и эндотелином-1 +0,4. Последние показатели как косвенные маркеры воспаления в определённой степени подтверждают правоту полученных данных.

Качественно иную картину позволил выявить анализ корреляционных взаимосвязей маркеров эндотелиальной дисфункции у водителей локомотивов, состоящих на диспансерном учёте с диагнозом АГ, обнаружены связи между содержанием СРБ-hs, ЭНД-1 и МСР-1 и уровнем глюкозы крови ( $r = +0,51; +0,39; +0,48$  соответственно), концентрацией креатинина ( $r = +0,37; +0,93; +0,63$  соответственно), компонентами липидограммы. Выделение дисметаболического модуля позволяет прогнозировать нарушения углеводного обмена, дислипидемию, последующие нарушения микроциркуляторного русла, отражающегося в девиациях уровня креатинина, коррелирующего с концентрацией маркеров дислипидемии.

Как показали выполненные у водителей локомотивов с коморбидным течением АГ и ЭЯП ГДЗ исследования корреляционных взаимосвязей между

маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями воспалительных реакций, численностью тромбоцитов (учитывая их политропное воздействие как ведущих факторов свёртывающей системы и обеспечения нутритивной функции для эндотелиоцитов), состояния микроциркуляторного русла органов-мишеней на модели снижения фильтрационной способности почек и накопления креатинина, а так же состояния углеводного обмена и дислипидемии, в сравнительном аспекте со здоровыми и больными с некомпорбидным течением ЭЯП ГДЗ и АГ, удаётся выявить признаки глубокого изменения патофизиологических взаимоотношений между указанными параметрами. Это позволяет выделить коморбидный дисметаболический корреляционный фенотип, увязывая с ним патоморфоз клинического течения, прогрессирования и развития осложнений при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ.

При коморбидном течении функция эндотелия нарушена в равной степени у больных всех возрастов. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением вазомоторной, гемостатической, пролиферативной и провоспалительной функциями эндотелия. Об этом свидетельствует тот факт, что наиболее выраженные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции выявлены у пациентов с коморбидным течением заболевания. При комплексной оценке функции эндотелия по биохимическим показателям, отражающим вазомоторную, гемостатическую, пролиферативную и провоспалительную функции, у пациентов с коморбидным течением отмечалось более выраженное отклонение анализируемых показателей от референсных значений по сравнению с пациентами изолированной АГ ( $p < 0,05$ ).

При коморбидном течении ГБ и ЭЯП ГДЗ формируются устойчивые корреляционные связи, не характерные ни для здоровых пациентов, ни для пациентов, у которых имеется изолированное течение АГ или ЭЯП ГДЗ. Согласно полученным данным, функциональное состояние эндотелия в значительной степени зависит от выраженности воспалительного процесса.

При коморбидном течении механизмы дисфункции эндотелия реализуются в большей мере, чем при изолированном течении АГ. При изолированном течении процессы манифестации АГ и эндотелиального дисбаланса практически совпадают по времени, коррелируют с уровнем ХС, низким уровнем ЛПВП, уровнем фибриногена, увеличением концентрации ХС. При коморбидном течении наблюдается дисбаланс вазомоторной системы, с одновременным нарушением гемостатической, пролиферативной и провоспалительной функциями эндотелия. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что большинство этих событий регулируется хемокинами, которые сверхэкспрессированы при коморбидном течении патологических процессов [224, 245]. Так MCP-1 может быть хемоаттрактантом для различных клеток, включая В- и Т-лимфоциты и макрофаги, которые характеризуют развитие системного воспалительного процесса. Высокие уровни MCP-1, активирующего рецепторы CCR2, в сочетании с MCP-1 (рецепторы CCR1, CCR5), MIP-1 $\beta$  (рецепторы CCR5) и RANTES (рецепторы CCR1, CCR3, CCR5) обеспечивают участие нескольких субпопуляций лейкоцитов в формировании системного сосудистого и периваскулярного воспаления. Поэтому не случаен тот факт, что у пациентов этой группы прослеживается наиболее тесная связь между биохимическими маркерами повреждения эндотелия.

Таким образом, сочетание АГ и ЭЯП ГДЗ является закономерным и имеет патогенетические и этиологические корни, представляя принципиально новое состояние регуляторных систем организма [226].

В определённой степени эти нарушения могут иметь прогностическое значение, об этом свидетельствует факт максимальной выраженности наблюдаемых нарушений в группе пациентов, характеризующихся тяжёлом рефрактерном к лечению течением заболевания, с более частыми обострениями.

Установленные патофизиологические фенотипы заболеваний позволяют прогнозировать развитие коморбидности при наличии изолированного процесса с учётом регрессионного уравнения.

В ходе работы разработана мультифакторная модель, включающая в себя ряд критериев.

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,515 + 0,001 \cdot X_1 + 0,547 \cdot X_2 - 0,002 \cdot X_3 + 0,044 \cdot X_4 - 0,107 \cdot X_5 - 0,048 \cdot X_6$$

где  $Y$  – прогнозируемое значение развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с АГ (0 – нет, 1 – есть),  $X_1$  – МРС-1 (пг/мл),  $X_2$  – эндотелин-1 (fmol/ml),  $X_3$  – тромбоциты ( $10^9$ /л),  $X_4$  – лейкоциты ( $10^9$ /л),  $X_5$  – глюкоза (моль/л),  $X_6$  – холестерин (ммоль/л).

А также уравнение множественной регрессии:

$$Y = -1,523 + 0,703 \cdot X_1 - 0,001 \cdot X_2 + 0,041 \cdot X_3 + 0,134 \cdot X_4 + 0,142 \cdot X_5$$

где  $Y$  (округлённое до целого) – прогнозируемое значение развития артериальной гипертонии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (0 – нет, 1 – есть),  $X_1$  – эндотелин-1 (fmol/ml),  $X_2$  – тромбоциты ( $10^9$ /л),  $X_3$  – лейкоциты ( $10^9$ /л),  $X_4$  – глюкоза (моль/л),  $X_5$  – холестерин (ммоль/л).

Как показали выполненные у водителей локомотивов с коморбидным течением АГ и ЭЯП ГДЗ исследования корреляционных взаимосвязей между маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями воспалительных реакций, численностью тромбоцитов (учитывая их политропное воздействие как ведущих факторов свёртывающей системы и обеспечения нутритивной функции для эндотелиоцитов), состояния микроциркуляторного русла органов-мишеней на модели снижения фильтрационной способности почек и накопления креатинина, а также состояния углеводного обмена и дислипидемии, в сравнительном аспекте со здоровыми и больными с некоморбидным течением ЭЯП ГДЗ и АГ, удаётся выявить признаки глубокого изменения патофизиологических взаимоотношений

между указанными параметрами. Это позволяет выделить коморбидный дисметаболический корреляционный фенотип, увязывая с ним патоморфоз клинического течения, прогрессирования и развития осложнений при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ.

При коморбидном течении функция эндотелия нарушена в равной степени у больных всех возрастов. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением вазомоторной, гемостатической, пролиферативной и провоспалительной функциями эндотелия. Об этом свидетельствует тот факт, что наиболее выраженные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции выявлены у пациентов с коморбидным течением заболевания. При комплексной оценке функции эндотелия по биохимическим показателям, отражающим вазомоторную, гемостатическую, пролиферативную и провоспалительную функции, у пациентов с коморбидным течением отмечалось более выраженное отклонение анализируемых показателей от референсных значений по сравнению с пациентами изолированной АГ ( $p < 0,05$ ).

При коморбидном течении ГБ и ЭЯП ГДЗ формируются устойчивые корреляционные связи, не характерные ни для здоровых пациентов, ни для пациентов, у которых имеется изолированное течение АГ или ЭЯП ГДЗ. Согласно полученным данным, функциональное состояние эндотелия в значительной степени зависит от выраженности воспалительного процесса.

При коморбидном течении механизмы развития дисфункции эндотелия реализуются в большей мере, чем при изолированном течении АГ. При изолированном течении процессы манифестации АГ и эндотелиального дисбаланса практически совпадают по времени, коррелируют с уровнем ХС, ЛПВП, ЛПНП, КА, низким уровнем ЛПВП, уровнем фибриногена, увеличением концентрации ХС. При коморбидном течении наблюдается дисбаланс вазомоторной системы, с одновременным нарушением гемостатической, пролиферативной и провоспалительной функциями эндотелия. Многочисленные

литературные данные свидетельствуют о том, что большинство этих событий регулируется хемокинами, которые сверхэкспрессированы при коморбидном течении патологических процессов. Так MCP-1 может быть хемоаттрактантом для различных клеток, включая В- и Т-лимфоциты и макрофаги, которые характеризуют развитие системного воспалительного процесса. Высокие уровни MCP-1, активирующего рецепторы CCR2, в сочетании с MCP-1 (рецепторы CCR1, CCR5), MIP-1 $\beta$ (рецепторы CCR5) и RANTES (рецепторы CCR1, CCR3, CCR5) обеспечивают участие нескольких субпопуляций лейкоцитов в формировании системного сосудистого и периваскулярного воспаления. Поэтому не случаен тот факт, что у пациентов этой группы прослеживается наиболее тесная связь между биохимическими маркерами повреждения эндотелия.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели общей заболеваемости среди работников локомотивных бригад выше отраслевых. В структуре хронических заболеваний практически равнозначна частота болезней костно-мышечной системы, системы дыхания, кровообращения и желудочно-кишечного тракта, однако распространенность изолированной артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны превышает 60 %, а расчетный коэффициент вероятности сочетания нозологий в 6 раз превышает популяционный.

2. Развитие коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в условиях длительного воздействия комплекса производственных факторов у стажированных работников (более 10 лет) сопровождалось превалированием личностной тревоги. Коморбидность характеризуется первично сформированной артериальной гипертензией с присоединением к ней латентно текущих эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с удлинением периода

рубцевания язвенного дефекта, уменьшением частоты выявления *Helicobacter pylori*, развитием гипотонических реакций на предшествующую антигипертензивную терапию.

3. Сочетанная патология сопровождается изменением метаболических параметров на фоне имеющегося повышенного содержания маркеров эндотелиальной дисфункции, характерного для пациентов с изолированным течением артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, сформированное состояние устойчивой личностной и ситуационной тревожности расценивается как отражение дезадаптационного синдрома в условиях длительного контакта с производственными факторами.

4. Установлены стойкие статистические связи между лабораторными показателями и выделены основные патофизиологические определяющие модули в каждой изучаемой группе пациентов. Воспалительный - характерен для пациентов с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны, дисметаболический - в группе пациентов с артериальной гипертензией, а дисциркуляторно - воспалительный модуль в качестве фенотипа сопровождает коморбидность.

5. . Установлена диагностическая значимость по выделенным точкам разделения для уровня тромбоцитов, глюкозы, лейкоцитов, общего холестерина, СРП-hs, МСР-1, ЭТ-1 для определения производственно обусловленной коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

6. Разработан диагностический алгоритм ведения пациентов с изолированной артериальной гипертензией и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны для раннего выявления их сочетанного течения в условиях длительного контакта с производственными факторами.



## Практические рекомендации

У работников локомотивных бригад, состоящих на учёте с диагнозом: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка/ДПК, эрозивный гастрит/дуоденит рекомендовано определение маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок сверхчувствительный), глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов и тромбоцитов.

Пациентам с артериальной гипертонией при выделении комплекса показателей:

- МРС-1 >254,7 пг/мл,
- эндотелин-1 >0,8 fmol/ml,
- тромбоцитов >184 10<sup>9</sup>/л,
- лейкоцитов >7,7 10<sup>9</sup>/л,
- глюкозы >5,1 моль/л,
- холестерина >5,8 ммоль/л

необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- ✓ определение *Helicobacter pylori*, кала на скрытую кровь;
- ✓ фиброгастродуоденоскопия.

Пациентам с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при выявлении комплекса показателей:

- эндотелин-1 >0,8 fmol/ml,
- тромбоцитов >169 10<sup>9</sup>/л,
- лейкоцитов >7,8 10<sup>9</sup>/л,
- глюкозы >4,7 моль/л,
- холестерина >3,8 ммоль/л

необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- ✓ проведение суточного мониторирования артериального давления;

- ✓ определение липидограммы, глюкозотолерантного теста.

При планировании и реализации ведомственных программ по сохранению здоровья работников и продлению профессионального долголетия, предусмотреть финансирование на дополнительные методы обследования работников, с целью определения показателей эндотелиальной дисфункции, как предиктора коморбидности заболеваний.

При проведении ежегодного медицинского освидетельствования, обнаруживая факторы риска заболеваний артериальной гипертензии, эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны направлять пациента на консультацию к психологу, для решения психологических проблем.

Включить в ежегодный мониторинг состояния работников психологические методики «Диагностика реактивной и личностной тревожности» (Ч.Д. Спилбергера - Ю.Л. Ханина) и «САН» (самочувствие-активность-настроение с целью профилактики риска срыва адаптационных возможностей организма, стрессовых расстройств).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26-29.
2. Антропова О.Н. Артериальная гипертония на рабочем месте и ее профилактика у работников железнодорожного транспорта. Автореферат доктора медицинских наук. Барнаул – 2009. С 32.
3. Атьков О.Ю. Железнодорожная медицина – лидер промышленной медицины в стране // Сборник трудов 3-го съезда врачей железнодорожного транспорта России. – 2013. – часть 1. – С. 27-37.
4. Атьков О.Ю. Некоторые итоги работы железнодорожного здравоохранения за 2008-2011 г.г., стратегия развития и текущие задачи // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2012. - № 21. – С. 5-13.
5. Атьков А.Ю., Цфасман А.З. (ред.) Железнодорожная медицина. Энциклопедия. – М.: Медицина, 2007. – 1040 с.
6. Атьков О.Ю. Некоторые итоги работы железнодорожного здравоохранения за 2008-2011 г.г., стратегия развития и текущие задачи // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2012. - № 21.- С. 5-13.
7. Аффифи, Ф. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер с англ.: монография / Ф. Аффифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
8. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. // СПб.: Речь, 2005. С.44–49.
9. Башир-заде Т.С. Риски нарушений профессионального здоровья лиц опасных профессий (концептуальная модель, оценка и регулирование), дисс. На соискание уч.ст. доктора мед. наук. Москва 2003 г.)

10. Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. / Кардиология Национальное руководство.- Москва: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2008.- 1290 с.
11. Беркович О.А., Рябова Т. С., Баженова Е.А. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента Квадроприла на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца с различными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента. Международный Медицинский Журнал, 2003, Т. 6, № 2, с.125-128.
12. Бичкаев Я.И., Горохова Л.М., Мартынова Н.А. Влияние производственных факторов на развитие основных заболеваний у различных профессиональных групп железнодорожников // Экология человека. – 2008. - № 1. – С. 44-51.
13. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — №6. — С. 5-9.
14. Бухтияров И.В., Руюцов М.Ю., Юшкова О.Н. Профессиональный стресс в условиях сменного труда как фактор риска нарушения здоровья работников. //Анализ риска здоровью. - 2016. - №3, - с 110 – 118.
15. Васильев Ю.В., Яшина Н.В. Этиопатогенез язвенной болезни (основные аспекты) // Актуальные вопросы клинической медицины. М., 2007. С. 82-87.
16. Васильев Ю.В, Яшина Н.В. Актуальные вопросы клинической медицины. — М., 2007. — С. 82-87.
17. Васильев Ю.В. Зантак (ранитидин) в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — №3. — С. 68-70.
18. Вахрушев Я.М., Белова Е.В., Ефремова Л.И. Эрозии гастродуоденальной зоны: самостоятельная нозологическая форма или фаза язвенной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — №2. — С. 19-21.

19. Величковский Б.Т. Жизнеспособность нации. Взаимосвязь социальных и биологических механизмов в развитии демографического кризиса и изменении здоровья населения России. 2 изд. - М. РАМН, 2012. - с. 256.
20. Величковский Б.Т. Основы жизнеспособности нации. Введение в социальную биологию человека. Москва.2012. -72 с.
21. Величковский Б.Т., Полунина Н.В. Социальная биология человека. Введение в научную специальность - М.: "Тигле". 2013. -240 с.
22. Вильк М.В. О совершенствовании регистрации профессиональной заболеваемости железнодорожников // Гигиена и санитария. – 2001. - № 6.- С. 28-32.
23. Видякина Н.В. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2009. - 24с.
24. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3, Том 35. – С. 5-16.
25. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией // Укр. терапевт. журн. – 2003. – № 6. – С. 25-31.
26. Вильк, М.Ф., Цфасман А.З. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов. – М., 2001. – 272 с.
27. Влияние терапии спиронолактоном на уровень альдостерона и дисфункцию эндотелия у больных на программном гемодиализе / А.Ж. Карабаева [и соавт.] // Нефрология. – 2007. – том 11. - №2. – С. 55-58.;
28. Вознесенский Н.К., Сединина Н.С., Парамонова С.В., Сединин А.Л., Ефимова Т.Ю. Риск формирования психосоматических заболеваний у работающих в условиях интенсивного труда «Здоровье нации 21 век». 2017. Тбилиси. С.151-154.

29. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации. РМЖ. 2009. № 1. С. 789-793.
30. Выявление и профилактика болезней, обусловленных характером работы: Доклады комитетов экспертов ВОЗ: [Пер. с англ.]. - Женева: ВОЗ, 1987. - 72[1]. - (Серия технических докладов / ВОЗ; 714)
31. Вялков А.И. и др. Управление и экономика здравоохранения: учебное пособие/ под ред. Вялкова А.И. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2009. – 664 стр.
32. Габерман О.Е., Крюков Н.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертонией/ Медицинский альманах №2(15) март 2011.- С.-185-188.
33. Герасимов А.Н. Медицинская информатика: учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 324 стр.
34. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 стр.
35. Гланц, С. Медико-биологическая статистика, Пер. с англ. / С. Гланц // Практика. - М. - 1999. - С. 459.
36. Головской Б. В., Ховаева Я.Б. Периферические вегетативные синдромы при гастроэнтерологических заболеваниях // Гастро-бюллетень. - 2000. -№ 1-2. -Прил. 1. - С. 19.
37. Гозмаков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндovasкулярных патологий // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 32-39.
38. Гозмаков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор) // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
39. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Ласый В.П. и др. Кислотозависимые заболевания органов пищеварения, ассоциированные с метаболическим синдромом // Геден Рихтер в СНГ. — 2001. — №1. — С. 34-66.

40. Гришкин Ю.Н., Новикова Т.Н. // Эффективность коррекции Тримекталом множественных ишемических синдромов, связанных с атеросклерозом. Результаты многоцентрового исследования ТРИМИ. Русский медицинский журнал. том 15, № 9. 2007
41. Гутникова О.В. Влияние антигипертензивных препаратов на психофизиологические качества работников локомотивных бригад, больных артериальной гипертонией//Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2007г.
42. Денисов Э.И., Илькаева Е.Н., Курьеров Н.Н. Принципы и критерии стандарта медицины труда по профилактике профессиональной потери слуха//Мед. труда и пром. экол. -М., 2005. №2. - С. 16-19.
43. Дерманов И .Б. Диагностики эмоционально-нравственного развития // СПб.: Издательство «Речь», 2002. С.124–126.
44. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - №6. Прилож 2. - С. 13.;
45. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. Кардиологический вестник 2015; X (1): 3-30. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension: clinical guidelines. Cardiologicheskij Vestnik. 2015; X(1): 3-30
46. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопросы психологии. – 1973, – № 6. – С.141-145.
47. Дьяконов И.Ф., Овчинников Б.В. Психологическая диагностика в практике врача. Санкт-Петербург. СпецЛит. 2008 г. 144 с.

48. Жукова С.Е., Самонина Г.Е. // Гомеостаз слизистой оболочки желудка и микроциркуляция. Роль ишемии в повреждении слизистой оболочки желудка. Успехи физиол. наук. 2002. - №1. С.77-87.
49. Затейников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14-17.
50. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Тараченко Ю.В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — №5. — С. 139-140.
51. Иванюк Е.С., Хлынова О.В., Ложкина Н.В. Структура заболеваний органов структуры пищеварения у лиц с артериальной гипертензией и симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология .=2016-№3 (127)- с.60
52. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 704 с.
53. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., «Болезни пищевода, желудка и кишечника» - М.:МЕДпресс-инорм -2009- с.78-83
54. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманова А.С., «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни», 2016
55. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям / М.: Медицина, том 2, 1983 г. – 384 с
56. Инструкция о порядке организации и проведения предрейсовых медицинских осмотров локомотивных бригад. – М., 2007.



57. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - №1. - С. 59-68.

58. Капцов В.А., Боярчук И.Ф., Гончарова О.В. Вопросы промышленной токсикологии при работах с сырыми нефтями на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. – 2001. - № 6. – С. 57-61.

59. Капцов В.А. Основные факторы профессионального риска у работников железнодорожного транспорта // Гигиена и санитария. – 2001. - №1. – С. 38-43.

60. Капцов В.А., Мезенцев А.П., Панкова В.Б./ Производственно - профессиональный риск железнодорожников. – Москва: ООО Фирма «Реинфор», 2002.- 350 с.

61. Капцов В.А., Панкова В.Б., Суворов С.В. Профессиональная и производственно-зависимая заболеваемость железнодорожников // Гигиена и санитария. - 1996. - № 6. – С. 17-22.

62. Капцов В.А., Троицкая А.Ю., Панкова В.Б., Новые организационно-методические подходы к профилактическим медицинским осмотрам на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. – 2000. - № 2. – С. 66-70.

63. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. - М.: Эксмо, 2007. - 416 с. (с. 36-38).

64. Карецкая Т.Д., Пфаф В.Ф., Чернов О.Э. Профессиональная заболеваемость на железнодорожном транспорте // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 1. – С. 1-5.

65. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2011. – 64 с

66. Карпов Ю.А. Артериальная гипертония у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение // Русский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16, № 5. - С. 1445-1449.
67. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. // Москва: Эксмо, 2007. - 416 с. (с. 36-38)
68. Каськов Ю.Н. / Медико-профилактические аспекты здравоохранения на железнодорожном транспорте. – Москва, 2012.- 17с.
69. Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Иванов А.Н. и др. Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза // Успехи физиологических наук. - 2008. - Т. 39, №4. - С. 83-91.
70. Китаева Е.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Вариабельность ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями // Пермск. мед. журн. - 2010. - Т. 27, №5. - С. 26-32.
71. Китаева Е.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с язвенной болезнью. Материалы XVI российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэн.,гепатол., колопроктол. - 2010. - Т. 5 (прил. №20). - С. 44.
72. Китаева Е.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с язвенной болезнью. Материалы XVI российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэн.,гепатол., колопроктол. - 2010. - Т. 5 (прил. №20). - С. 44.
73. Китаева Е.А. Хронобиологические особенности сердечного ритма и артериального давления у больных с кислотозависимыми заболеваниями в сочетании с артериальной гипертензией: автореферат дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2011. - 24с.
74. Ключкова Е.А. Охрана труда на железнодорожном транспорте. – М.:Маршрут, 2004. – 699 с.

75. Князькова И.И., Цыганков А.И., Далашзаде С.Р. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 7. – С. 34-38.
76. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: текст, контекст и размышления // Кардиология. - 2008. - №2. - С. 72-87.
77. Кодинец И.Н., Катаманова Е.В., Лахман О.Л. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья работников железнодорожного тоннеля. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №2. – С. 26-29.
78. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц ЮТ.Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма // Клиническая медицина. - 2004. - №9. - С. 33-35.
79. Кокаровцева Л.В. Особенности течения артериальной гипертензии, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: автореферат дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2009. – 22с.
80. Кокаровцева Л.В., Туев А.В., Хлынова О.В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных с сочетанием гипертонической и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Пермск. мед. журн. - 2008. - Т. 5, № 25. - С. 65-70.
81. Костин А.В., Костина С.А. Информационно-цифровые технологии и медико-психологическая профилактика стрессового состояния у работников железнодорожного транспорта. // Медицина труда и промышленная экология, - 2015, - №1, - с. 33-37.
82. Котенко В. А. Реформирование и оптимизация работы врачебно-экспертных комиссий ОАО «РЖД» в современных условиях / В. А. Котенко, В. Ф. Пфаф, О. Э. Чернов // Медицина труда и промышленная экология : научн.-практ. журнал. – 2015. – №1. – С. 30–32.

83. Кравцова Т.Ю., Заривчатцкий М.Ф., Алеева Н.Г., Блинов С.А., Репин В.Н. «Клиническая картина сочетанного течения артериальной гипертензии и язвенной болезни ДПК в амбулаторной практике участкового врача – терапевта и хирурга поликлиники» // Пермский медицинский журнал. 2017, Т.34., №1. С. 12-18

84. Кравцова Т. Ю., Щекотов В.В., Алеева Н.Г. Суточное мониторирование электрокардиограммы, артериального давления и психовегетативные расстройства в острый период язвенного гастродуоденального кровотечения при гипертонической болезни // Клиническая медицина. - 2009. - № 5. - С. 47

85. Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Барламов П.Н., Рочев В.П. «Клиническая характеристика больных с сочетанным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии», Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. №6 (130). С 19-22

86. Краевой С.А. О медицинских аспектах обеспечения безопасности движения поездов // Сборник трудов 3-го съезда врачей железнодорожного транспорта России. – 2013. – часть 1. – С. 37-43.

87. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В, Виллевалде С.В. Рекомендации по артериальной гипертонии 2007: текст, контекст и размышления // Кардиология. — 2008. — №2. — С. 72-87.

88. Козлова И.В, Логинов С.В, Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофagита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма // Клин. мед. — 2004. — №9. — С. 33-35

89. Кокаровцева Л.В., Туев А.В., Хлынова О.В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных с сочетанием гипертонической и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Пермск. мед. ж. — 2008. — Т. 5, №25. — С. 65-70.

90. Коновалов С.С. 2 «Нейроимунно –эндокринные механизмы старения» дис. на соискание уч. ст. ДМН, Санкт-Петербург 2005 г.
91. Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Кравцова Е.Ю. «Гендерный анализ сочетанного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. №3 (127). С 65
92. Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Репин В.Н. и др. Система гемостаза у пациентов с язвенной болезнью, осложненной кровотечением, на фоне артериальной гипертензии // Пермский медицинский журнал. - 2009. - Т. 26, №2,-С. 72-77.
93. Краевой С.А. О медицинских аспектах обеспечения безопасности движения поездов // Сборник трудов 3-го съезда врачей железнодорожного транспорта России. – 2013. – часть 1. – С. 37-43.
94. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. мед. — 2000. — №1. — С. 56-68.
95. Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // Лечащий Врач. - 2004.-№ 4. Стр5-8.
96. Кухтина Н.Б. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) как фактор воспаления при атерогенезе. Разработка пептидного ингибитора MCP-1:// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2009. 26 с.
97. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение // Новости медицины и фармации. - 2007. - №1 (205)
98. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)»: первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 6. - С. 4-12.

99. Лазебник Л. Б, Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Алдошина М. А. Особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и язвенной болезни у пожилых больных.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 6. 2004. С. 11 - 16.

100. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов кровообращения. - М.: изд. Анахарсис, - 2003. - 63 с.

101. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии // Лечащий Врач . - 2010. - №7. - С. 20-24.

102. Лисобей В.А. Заболеваемость работников транспорта. – Одесса: Черноморье, 2005, – 262 с.

103. Лузина С.В. Влияние производственных факторов на здоровье работников железнодорожного транспорта. Материалы VI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания», 2015, с.329-332.

104. Лузина С.В. Влияние производственных факторов на здоровье работников железнодорожного транспорта / С.В. Лузина // Материалы VI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» 13-15 мая Пермь – 2015, с.329-332.

105. Лузина С.В. Персонализированный подход к изучению состояния здоровья и лечения работников железнодорожного транспорта / С.В. Лузина, О.В. Костарева // Материалы VII-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» 11 -13 мая Пермь – 2016, С.133- 136.

106. Лузина С.В. Анализ заболеваемости работников железнодорожного транспорта, направленных в терапевтическое отделение больницы /С.В. Лузина,

А.С. Толкач, Н.Н. Хорошавина // Сборник научных статей молодых ученых. Материалы научной сессии ПГМА. Пермь - 2014г. С. 40 – 42

107. Луцевич Э.В., Белов И.Н. Течение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2008. - №1. - С. 4-7.

108. Лямина С.В. и др. в кн.: Диагностические значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертонией //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007.Т.6.№3.(23). С.59-65.

109. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*(материалы консенсуса Маастрихт-3) // ConsiliumMedicum. Гастроэнтерология. - 2006. - Т8, №1. - С.3-8.

110. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. ГЭРБ - лидер кислотозависимой патологии ВО ЖКТ // Приложение ConsiliumMedicum. - Гастроэнтерология. - 2012. -№1. - С. 18-24.

111. Маев И.В. Хронический дуоденит (пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов). - М.: 2007. - 80 с.

112. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии // Consil. med. —2005. — Т. 1. — С. 6-11.

113. Малютина Н.Н., Еремеев Р.Б. Проблемы сохранения здоровья работающего населения // Бюллетень Научного Совета. Медико-экологические проблемы работающих. 2003. - №1. С.18-19.

114. Малютина Н.Н. К вопросу охраны здоровья работающих в Пермском крае / Малютина Н.Н., Власова Е.М., Хорошавин В.А., Костарев В.Г. // Медицина труда и промышленная экология. -2011.-№11.-С.1-4 .

115. Малютина Н.Н., Вознесенский Н.К., Сединина Н.С., Лузина С.В., Сединин А.Л. Влияние профессиональных факторов риска на формирование психосоматических заболеваний у работающих в интенсивных условиях труда SCIENTIFICDISCUSSION. VOL. 1, No 6 (2017). Praha, CzechRepublic P. 25-28.

116. Малютина, Н.Н. Дисфункция эндотелия, психологический статус и показатели адаптогенеза в группе водителей локомотивов с артериальной гипертензией / Малютина Н.Н., Толкач А.С. // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. С. 22.

117. Малютина Н.Н., Лузина С.В. Связь условий труда и заболеваемости работников Пермского локомотивного депо в формировании болезней, связанных с работой. Национальная ассоциация ученых, 2014, №2, с.111-114.

118. Малютина Н.Н., Толкач А.С. «Особенности течения гипертонической болезни, ассоциированной с эрозивными повреждениями желудочно-кишечного тракта в группе – машинистов железнодорожного транспорта», Медицина труда и промышленная экология», № 9, 2015 г., С85-86

119. Малютина Н.Н. Клинико-патогенетические параллели параметров адаптационного потенциала эндотелиального и воспалительного звеньев патогенеза остеоартроза у женщин физического труда. / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко, М.С. Невзорова, С.В. Лузина // Современные проблемы науки и образования» № 4, 2015

120. 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 №3 (22). - 2014. часть 4. с.83-83

121. Малютина Н.Н. Связь условий труда и заболеваемости работников Пермского локомотивного депо в формировании болезней, связанных с работой. / Н.Н. Малютина, С.В. Лузина // Национальная ассоциация ученых, 2014, №2, с.111-114.



122. Малютина Н.Н. Здоровьесберегающие технологии для обеспечения безопасности движения железнодорожного транспорта / Н.Н. Малютина, Т.М. Лебедева, Л.А. Шардина, С.В. Лузина // Медицина труда и промышленная экология», № 9, 2015 г., С 91-92

123. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита// Вопросы современной педиатрии. 2006.Т.5.№3. С.22-30.

124. Мартынов А.И., Хадзегова А.Б. «Артериальная гипертензия» // Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник, том 2, 2015, С.9-27.

125. Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. Преимущества пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий Врач. - 2010. - №7. - С. 78 -81).

126. Медик В.А., Юрьев В.К., Общественное здоровье и здравоохранение: учебник / - М.: «Профессионал», 2010. – 432 стр.

127. Медико – демографические показатели Российской Федерации в 2011 году. Минздрав России – М., 2013.-с. 59)

128. Медицинское освидетельствование железнодорожников: Методические рекомендации. ММА им. И.М.Сеченова, МПФ ППО, кафедра железнодорожной гигиены. – М., 2007.

129. «Методические рекомендации по профилактике утомления и сохранению профессиональной работоспособности в процессе трудовой деятельности работников локомотивных бригад ОАО «РЖД»», Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва 2014 г.

130. Методические рекомендации по совершенствованию предварительных и периодических медицинских освидетельствований железнодорожников, работающих во вредных и неблагоприятных условиях труда. // ЦУВС МПС РФ. – М., 2007.

131. Миронков Б.Л. Эндovasкулярные вмешательства у пациентов с трансплантированным сердцем // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Том XVII. – №2. – С. 77-79.
132. Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть I: Пособие // Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2005.
133. Михеева О.М. Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертонией // Клиническая геронтология. - 2008. - №1. - С. 17-29.
134. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов С.Е. и др. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 31-33.
135. Никитина, В.В. Значение МСР-1 как предиктора// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Том 6. – № 4. – С.786-790.;
136. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. / Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. – Москва: Издательство «Силицея-Полиграф», 2009.-528с
137. Остроумова О.Д., В.В. Викентьев, А.Г. Абросимов, Е.А. Смолячук, О.В. Бондарец «Фиксированная комбинация блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила и диуретика хлорталидона: новые возможности в лечении артериальной гипертензии». Кардиологический вестник, №2, 2017 г.)
138. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2010. - Т.16, №1. - С. 4-42.
139. Оганезова И.А., Прудиева Т.В., Ларин В.И. Язвенная болезнь у работников железнодорожной отрасли: влияние профессиональной принадлежности на формирование клинико-психологических паттернов // Экология человека. – 2008. - № 12.- С. 24-28.

140. Осадчук М. А., Кулиджанов А. Ю. Мелатонин-продуцирующие и NO-синтазаположительные клетки желудка и процессы клеточного обновления при язвенной болезни желудка и ДПК // Клиническая медицина. - 2005, - №9. - С. 34
141. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В. Артериальная ригидность у лиц пожилого возраста: причины возникновения и методы коррекции // Междунар. мед. журн. - 2011. - №1. - С. 41-48
142. Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство / под ред. В.И. Стародубова, О.И. Ощепина и др. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2013. – 624 стр.
143. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. / Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. – Москва: Издательство «Силиция-Полиграф», 2009.- 528 с.
144. Опарин А.Г., Опарин А.А., Лаврова Н.В., Яковенко Е.Л. Роль *Helicobacter pylori* в формировании эндотелиальной дисфункции при дуоденальной язве. // «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (294)-2009.- тематический номер.
145. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002-2006 гг.) // Терапевтический архив. - 2007. - №9. - С. 25-30.
146. Панкова В.Б., Иванов В.К., Кутовой В.С. Медико-социальные аспекты снижения риска развития профессиональных заболеваний и производственного травматизма на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. – 2001. - № 6. – С. 33-37.
147. Панкова В.Б., Фролов М.В., Гусев М.И., Кутовой В.С. Нарушения эмоциональной сферы работников железнодорожного транспорта и их реабилитация // Гигиена и санитария. – 2000. - № 2. – С. 28-31.

148. Папикян Г.А., Хачатрян Г.С., Багдасарян Э.Г. Компьютерная оценка некоторых признаков язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. - 1992. - № 11-12. - С. 46-48.

149. Передерий В.Г., Безюк Н.Н., Чернов А.Ю. Существует ли связь между хронической инфекцией *Н. pylori* и вегетососудистыми расстройствами у больных с функциональной диспепсией // Сучасна гастроентерологія. - 2004.- № 2.- С. 15-18.

150. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. // В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. - СПб: Питер, 2003. С.4-3, 8.

151. Пивовар С.Н. Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда // Укр. мед. часопис. – 2000. – Т. 18, № 4. – С. 140-143.

152. Плохов В.Н. Актуальные аспекты медицинского обеспечения безопасности движения на железнодорожном транспорте. Железнодорожный транспорт, 2014, №7, С.39.

153. Плохов В.Н., Лазарев В.Н., Быстров В.В. и соавт. Комплексный подход к охране здоровья работников ОАО "РЖД". Медицина труда и промышленная экология, 2015, № 9, с. 115-116.

154. Постановление Правительства РФ № 1020 «Об утверждении перечня профессий и должностей работников, обеспечивающих движение поездов, подлежащих обязательным и предварительным, при поступлении на работу, и периодическим медицинским осмотрам» от 08.09.99. – М., 1999.

155. Погромов А.П., Лашкевич А. В. Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний // Клиническая медицина. - 2002. - № 6. - С. 25-27.

156. Погромов А.П., Лашкевич А. В. Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний // Клиническая медицина. - 2002. - № 6. - С. 25-27.

157. Прохорова О.А. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие // СПб: Речь, 2004. С.121–122.

158. Приказ МПС России № 6 Ц «Об утверждении Положения о порядке проведения обязательных предварительных, при поступлении на работу, и периодических медицинских осмотров на федеральном железнодорожном транспорте» от 29.03.05. – М., 2005.

159. Приказ МПС России № 15 ЦЗ «О Перечне медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов» от 05.11.05. – М., 2005.

160. Приказ МЗ МП РФ № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии» от 14.03 06. – М., 2006.

161. Приказ МЗ РФ № 405 «О проведении предварительных и периодических медицинских осмотрах работников» от 10.12.06. – М., 2006.

162. Приказ МЗ МР РФ, ГК СЭН РФ № 280/88 «Об утверждении временных Перечней вредных, опасных веществ и производственных факторов, а также работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры работников» от 05.10.06. – М., 2006.

163. Приложение № 11 к Порядку проведения обязательных предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от «12» апреля 2011 г. №302н).

164. Профессиональная гигиена: контроль за состоянием производственной среды и здоровье человека: Доклад комитета экспертов ВОЗ. – (серия технических докладов / ВОЗ; 535). Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1975.
165. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний, рекомендации, М. 2013 г.
166. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
167. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. - №1. - С.87-89
168. Российские рекомендации ВНОК: диагностика и лечение артериальной гипертензии. М., 2010. - 34 с.
169. Савельев В.Н., Ежова Н.Н., Попова Н.М. Основы современной профилактики. – Ижевск, 2009. – 124 стр.
170. Самсонов А.А. Роль сосудистой патологии в патогенезе язвенной болезни // Терапевтический архив. - 2006. - №2. - С. 138 – 141
171. Самсонова М.Г. Роль висцерального кровотока при заболеваниях органов пищеварения // Российский гастроэнтерологический журнал— 2000. — №1. — С. 17-24.
172. Санитарные нормы СН 2.2.4/2.1.8.562-96 Минздрав России, Москва.
173. Сединин А.Л., Малютина Н.Н., Лузина С.В., Сединина Н.С. Значение оценки психологического состояния работников железнодорожного транспорта. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии № 6 (101). 2018. С.49-52.
174. Скворцов В.В., Одинцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Медицинский алфавит. Больница. - 2010 г. - № 4.-С. 13-17.

175. Смирнов Ю.В., Ослопов В.Н., Билич И.Л. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертонии и язвенной болезни // Терапевтический архив. - 2006. - №2. - С. 48-52.

176. Смирнова Л.Е. Системные нарушения и возможности их амбулаторной коррекции при сочетанном течении язвенной болезни и артериальной гипертензии: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2006. - 31с.

177. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертонии // Клиническая медицина. - 2003. - №3. - С. 9-15.

178. Смирнова Л.Е., Шпак Л.В., Виноградов В.Ф. Особенности коморбидного течения язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертонии // Клиническая медицина. - 2005. - №4. - С. 43-47.

179. Соколова Л.А., Теддер Ю.Р. Медико-экологические аспекты оценки профессионального риска и диагностики профессиональных заболеваний // Экология человека. – 2008. - № 9. – С. 8-13.

180. Сокольская М.В. Профессиональные риски операторов железнодорожного транспорта как психологическая проблема. Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности № 5. 2015. С. 359-365.

181. Сорокин Г.А., Фролова Н.М. Физиолого-гигиенические обоснования смены (8 и 12 часов) при непрерывном производстве // Медицина труда и экология человека. – 2013. - № 8. – С. 7-12.

182. Сторожаков Г.И., Шамрей В.К. Расстройства психосоматического спектра: патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2014. - 303 с.

183. Суворов А.В., Горева В.В., Суворов М.А. Изменение липидного профиля, пероксидазных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных

стенокардией напряжения при лечении нифедипином GITS и фелодипином // Нижегородский мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 7-11.

184. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы//Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. 2012. №4. С.151-157.

185. Ткаченко Е.К., Успенский Ю.Л., Карамеев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 2. - С. 104-114

186. Тонких Е.В. Особенности фармакотерапии артериальной гипертонии у лиц, связанных с движением поездов.// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Воронеж, 2007г.

187. Тонкова Е.А. Гипертоническая болезнь у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта: факторы риска, особенности течения и основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, их прогностическая значимость. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Пермь 2005, 23 с.

188. Толкач А.С. Модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний водителей локомотивов / А.С. Толкач, Н.Л. Владимирская, С.В. Лузина // Сборник научных статей молодых ученых. Материалы научной сессии ПГМА. Пермь- 2014г. С 87 -89.

189. Туев А.В. / Артериальная гипертония и ассоциированные с ней заболевания.- Пермь: Пресс-тайм, 2007.- 415 с.

190. Туев А.В., Кумаева Е.А., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями // Российский кардиологический журнал - 2010. -Т. 86, №5. - С. 4-7.



191. Указание МПС России № Л-2257у «О медицинских регламентах допуска к работам, непосредственно связанным с движением поездов, и деятельности врачебно-экспертных комиссий лечебно-профилактических учреждений федерального железнодорожного транспорта» от 08.10.07. – М., 2007.

192. ФЗ № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»

193. Федосеев А.Н., Кудрякова А.С., Смирнов В.В. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек. Клиническая нефрология, 2012, №4, с.42-46.

194. Филатов В.Б. Политика здравоохранения: вопросы теории и практики: монография / под ред. Акад. РАМН О.П. Ощепина. – М.: НИИ сообщества здоровья РАМН, 2007. – 276 стр.

195. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. / Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки.- Москва: Планида, 2011.- 52 с.

196. Хакимова Д.Р. «Часто рецидивирующие язвы двенадцатиперстной кишки: факторы способствующие формированию и тактика лечения» Автореферат дисс. канд. мед.наук.-М 2004

197. Хлынова О.В. «Взаимосвязи структурно функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем у больных артериальной гипертонией и их прогностическая значимость для оптимизации гипотензивной терапии» Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук Пермь 2003 год, 37 стр.

198. Хлынова О.В., Иванюк Е.С., Ложкина Н.В. Новые возможности обследования желудочно-кишечного тракта у лиц с артериальной гипертензией //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. №1. С.55-58.

199. Хлынова О.В., Скачкова И.Н. Разработка нейросетевой системы предварительной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта.

//Искусственный интеллект в решении актуальных социальных и экономических проблем XXI века Сборник статей по материалам Второй всероссийской научно-практической конференции, проводимой в рамках Пермского естественнонаучного форума «Математика и глобальные вызовы XXI века». 2017. С. 84-90.

200. Хлынова О.В., Туев А.А. Артериальная гипертензия и кислотозависимые заболевания. - Пермь: Полиграфкопмлект, 2008. - 119 с.

201. Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? // Пермский медицинский журнал. 2017. Т.34. №2.С.94-102.

202. Хлынова О.В., Туев А.В., Кокаровцева Л.В. и др. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Уральский медицинский журнал. - 2010. - Т. 10, прил. №75. - С. 37-41.

203. Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Туев А.В. Практическая значимость оценки суточного профиля артериального давления у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. №3. С.21-24.

204. Циммерман Я.С. / Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения.- Москва: МЕДпресс-информ, 2013.- С.85-107.

205. Цфасман А. З. Курс железнодорожной медицины: руководство для последипломного образования железнодорожных врачей / А. З. Цфасман. — М.: Репроцентр, 2009. / 368 с, Башир-заде Т.С.2003 г.

206. Цфасман А.З. Профессиональные болезни у железнодорожников / Курс железнодорожной медицины. Изд 2. – М: Репроцентр М, 2011. – с155 – 337.

207. Цфасман А.З. Профессия и гипертония / А. З. Цфасман. – М.: Эксмо, 2012. – 192 с.
208. Цфасман А.З. //Профессиональная клиническая фармакология, Москва, 2014г.
209. Чернов О.Э., Пфаф В.Ф. Вопросы экспертизы профессиональной пригодности лиц, непосредственно связанных с движением поездов. // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 1. – С. 5-9.
210. Чернов О. Э. О состоянии профессиональной заболеваемости на железнодорожном транспорте / Т. Д. Карецкая // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2015. - №27. – С. 4-13.
211. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. Аналитический вестник. 2015; 44 (597): С. 4-8.
212. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. Вестн. РАМН. 2013; 2: С. 4-11.
213. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Бойцов С.А. \ Лечение гипертонии пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? \\ Лечащий врач, 2016., № 7: с 17-23).
214. Шапошников А.В. Язвенная болезнь. Статистические наблюдения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Материалы Тринадцатой Российской гастроэнтерологической недели 22-24 октября 2007 г., Москва). - 2007. - № 5. - С. 39.
215. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова. – ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России // – Пермь, 2016. – 80 с.

216. Шерри П., Бонданца М. Э. Сменная работа и безопасность: калибровка моделей риска аварий на железнодорожном транспорте из-за сменной работы и утомляемости // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2012. - № 21. - С. 50 – 68.

217. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.А. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена // Лечащий Врач. -2010. -№ 7. - С.86-88.

218. Щекотов В.В., Репин В.Н., Кравцова Т.Ю. и др. Ассоциация язвенной болезни и артериальной гипертензии в острый период язвенного кровотечения: психовегетативные дисфункции // ' Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т. 5, прил. №23. -С. 42.).

219. Anastasios R., Gontsas C., Paramihail C., et.al. Helicobacter pylori infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings// Eur. J. Int. Med. - 2002. - Vol. 13 (6). - P. 376-379.

220. Aznaoundis K.A., Stamatelopoulos K.S., Karatzis E.N. et. al. Acute effects of renin-angiotensin system blockade on arterial function in hypertensive patients //J. Hum. Hypertens. -2007. - Vol. 21(8). P 654-663.

221. Aird, W.C. Ed. Endotelial biomedicine. / Aird W.C. // Cambridge: University Press. New York 2007; 1161 – 1170

222. Allen, N. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project. / Allen N, Berry JD, Ning H, Van Horn L, Dyer A, Llood-Jones DM // Circulation. 2012. 125:37-44

223. Bakris G.L., Sica D., Weber M., White W.B., Roberts A., Perez A., Cao C., Kupfer S.: The comparative effects of azilsartan medoxomil and omelsartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011, 13(2): 81-88

224. Barsukov A.E., Makhnov N.A. The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries // *Vestn. Khir. Im I I Grek.* – 2005. – Vol. 164. – P. 102-104.
225. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects / A. Biancotto, A. Wank, S. Perl et al. // *PLoS One.* – 2013. – 8(12): e76091.
226. Bavry A.A., Anderson R.D., Gong Y. et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil SR/Trandolapril Study // *Hypertension.* -2010.-Vol. 55.-P.48-53.
227. Bayliss E. A., Sterner J. F., Fernald D. H. et al. Descriptions of Barriers to Self-Care by Persons with Comorbid Chronic Diseases. - *Ann. Fam. Med.*-2003.-Vol. 1(1).-P. 15-21.
228. Biological determinants of and reference values for plasma interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, epidermal growth factor, and vascular endothelial growth factor: results from the STANISLAS cohort / H. Berrahmoune, J.V. Lamont, B. Herbeth et al. // *Clinical Chemistry.* – 2006. – Vol. 52. – №3. – P. 504-510
229. Biomarkers in solid organ transplantation: establishing personalized transplantation medicine / S. Roedder, M. Vitalone, P. Khatri, M.M. Sarwal // *Genome Medicine.* – 2011. – Vol. 3. – P. 37.
230. Boffa G.M., Zaninotto M., Bacchiega E. et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients // *Ital. Heart J.* – 2005. – Vol. 6. – P. 125-132.
231. Bohm F., Beltran E., Pernow J. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patient on angiotensin converting enzyme inhibition // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 263-271.

232. Bombeli T. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant / T. Bombeli, A. Karsan, L.M. Harlan. – Blood. – 2007. – Vol. 89. – P. 2429-2442
233. Boutouyrie P., Laurent S., Briet M. Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development to new type of drugs // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. - 2008. -Vol. 22. - P. 241-246.
234. Brandes R.P. Endotelial dysfunction and hypertension / Brandes R.P. // *Hypertension*. – 2004. – T. 64, N. 5. – P. 924-928
235. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance/ G.A. Bubenik // *Dig. Dis. Sci.* - 2002. - Vol.47 (10). - P.2336- 2348.
236. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., et.al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Public Health*. - 2008. - Vol. 8.-P. 221.
237. Cecelja M., Chowienczyk Ph. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease // *J. R. Soc. Med. Cardiovasc. Dis.* - 2012. - Vol. 1(4). - P 11
238. Chazov, E.I. The peptide analogue of MCP-1 65-76 sequence is an inhibitor of inflammation // E.I. Chazov, J.D. Beshpalova, T.I. Arefieva [et. Al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 85. (3-4). P. 332-340
239. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-68.
240. Dissecting the intragraft cytokine networks of chronic inflammation: PDGF stimulates MCP-1 production by intragraft fibroblasts and accordingly recruits tissue macrophages in cardiac allografts developing chronic rejection / G.D. Wu, H. Zhu, Y. He, A.S. Klein // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2007. – Vol. 26. – №2. – P. S185-S185
241. Duprez D.A. Aldosterone and the vasculature: mechanism mediating resistant hypertension // *JClin Hypertens (Greenwich)*. - 2007. - Vol.19, № 1 (Suppl1). - P.13-18.

242. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A. et. al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015; 387 (10022): 957-967
243. Ezzati M. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. / Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et. Al. // *Lancet*. 2002. № 360. P. 1347-1360
244. Garalane, V. Endothelium and nitric oxide. / Gagaline V. // *Medicina*. 2008. Vol. 44. P. 564-569
245. Gerard C. Chemokines and disease / C. Gerard, B.J. Rollins // *Nature Immunology*. – 2001. – №2. – P. 108-115
246. Giovannetti E.R., Wolff J.L., Xue Q.L., et al. Difficulty assisting with health care tasks among care givers of multimorbid older adults // *JGenInternMed*.-2012.-Vol. 27.-P.37.
247. Global status report on non – communicable diseases. Switzerland: WHO, 2015. 302p.
248. Haynes W.G., Webb D.J. Venoconstriction to endothelin-1 in humans: role of calcium and potassium channels // *Amer. J. Physiology*. – 2003. – Vol. 265. – P. 1676-1681.
249. Hillenbrand A., Knippschild U., Weiss M. et al. // *BMC Surgery*. 2010. V. 10 P. 1471–2482.
250. Horio T. Heart failure and circulatory peptides // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. – 2005. – Vol. 94. – P. 201-207.
251. Houpe, J.P. Psychosocial stress and cardiology. / Houpe J.P. // *Presse. Med*. – 2013. – Vol. 42. № 6. Pt. 1. – P. 1042 – 1049
252. Huang, B.S. Role of brain corticosterone and aldosterone in central angiotensin II-induced hypertension / Huang B.S. // *Hypertension*. 2013. T. 62 (3). P. 564-571

253. Khan I.A. Role of endothelin-1 in acute myocardial infarction // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1474-1476.
254. Katoh K., Nomura M., Nakaya Y., et. al. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer// *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2007. - Vol.16. - P.180-186.
255. Kawano S, Tsuji S. Role of mucosal blood flow: a conceptual review in gastric mucosal injury and protection // *J. Gastroenterol. and Hepatol.* - 2000. - V.15. - 1-6
256. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23
257. Kobalava Z. D., Kotovskaya Y. V., Kobzev R. et. al. No exaggerated pulse pressure amplification in young hypertensives // *JHypertens.* - 2009. - Vol. 27(4).- P.384.
258. Laurent S. Hypertension and macrovascular disease // *ESHNewsletter.* - 2007.-№31.-P. 8.
259. Lee S. W., Chang C.S., Lee T.Y. Risk factors and therapeutic response in Chinese patients with peptic ulcer disease // *World J. Gastroenterol.* - 2009-Vol. 105.-P. 572-574.
260. Linsel – Nitschke, P. Sorting out cholesterol and coronary artery disease. / Linsel – Nitschke P., Samani N.J., Schunkert H.N. // *Engl. J. Med.* 2010; 363, 2462-2463
261. Lloyd-Jones, D. Heart disease and stroke statistics – 2010 update. / Lloyd – Jones D., Adams R., Brown T. et. Al. // A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215
262. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure / P.J. Hohensinner, K. Rychli, G. Zorn et al. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2010. – Vol. 103. – №2. – P. 435-441.



263. Macrophages in solid organ transplantation / X. Jiang, W. Tian, Y.K. Sung et al. // *Vascular Cell*. – 2014. – №6. – P. 5
264. Mancia G., Fagard R., Narkewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of hypertension* 2013, 31: 1281-1357
265. Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease / U. Ikeda, K. Matsui, Y. Murakami, K. Shimada // *Clinical Cardiology*. – 2002. – Vol. 24. – P. 143-147.
266. Niu, J. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications / J. Niu, P.E. Kolattukudy // *Clinical Science*. – 2009. – Vol. 117. – P. 95-109
267. Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F. et.al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions // *Gastroenterology*. - 2010 Jan. - Vol. 138 (1). - P. 82-88.
268. O'Rourke, M.F. Arterial aging: pathophysiological principles. / O'Rourke, M.F. // *Vasc. Med*. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 329 – 341
269. Ojima M, Igata H, Tanaka M, Sakamoto H, Kuroita T, Kohara Y, Kubo K, Fuse H, Imura Y, Kusumoto K, et. Al: In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharamacol Exp Ther* 2011, 336 (3): 801-808
270. Passarelli M. C., Jacob-Filho W., Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause // *Drugs Aging*. - 2005. - Vol. 22 (9). - P. 767-777
271. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens* // 2013; Oct; 31 (10): 1925-38

272. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* - 2009. - Vol. 27.-P.2121-2158
273. Rivera M., Cortes R., Portoles M. et al. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients // *Rev. Esp. Cardiology.* – 2005. – Vol. 158. – P. 241-243.
274. Rodriguez-Vita J., Ruiz-Ortega M., Ruperez M. et al. Endothelin-1, via ETA Receptor and independently of transforming growth factor- $\beta$ , increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 23. – P. 14-19.
275. Roman M.J., Okin P.M., Kizer J.R. et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study // *J. Hypertens.* - 2010. - Vol. 28(2). - P. 384-388.
276. Sainani G.S., Maru V.G. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension // *J. Assoc. Physicians India.* – 2004. – Vol. 52. – P. 966-969.
277. Sandoval, Y.N. Endothelin – 1 signaling in vascular physiology and pathophysiology / Sandoval Y.N. // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 12 (2). P. 202 – 214
278. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, et al. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - Vol. 4.
279. Spinar J., Spinarova L., Vitovec J. et al. Big endothelin and chronic heart failure // *Vnitr. Lek.* – 2002. – Vol. 48. – P. 3-7.
280. Stites D.P. in: *Basic and Clinical Immunology* / Eds. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G. Stamford: Lange Med. Pub. Eighth edition. 1994. P. 195–212.
281. Sundstrom J. et al. Arima H., Woodward M. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England). Elsevier, 2014; 384(9943): 591-598

282. Tanowitz H.B.,HuangH., JelicksL.A. etal. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease // *Infect Immun.* – 2005. – Vol. 73. – P. 2496-2503.
283. Vakil N.B., Go M.F. Debating the role of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Manag. Care.* - 2001. - Vol.7 (Suppl.1). - P. 27-32.
284. Vatter H., Zimmermann M., Tesanovic V. et al. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1101-1107.
285. WesterhofN.,LankhaarJ.W.,WesterhofB.E.ThearterialWindkessel//*Med. Biol. Eng. Comput.* - 2009. - Vol. 47(2). - P. 131-141.
286. Willey K.E. Davenport A.P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Brit. J. Pharmacology.* – 2001. – Vol. 132. – P. 213-220.
287. Williams B, Poulter NR, Brown MJ,The BHS Guidelines Working Party Guidelines for Management of Hypertension: Report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2008 - BHS IV // *Journal of Human Hypertension.* - 2008. - Vol.18. - P. 139-185.
288. Wood, K.C. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. / Wood K.C., Cortece – Krott M.M., Kovacicet J.C. et. Al. // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology* 2013; 33: 8: 1861-1871
289. Yamasaki, M. Monocyte chemoattractant protein 1 causes differential signaling mediated by proline-rich tyrosine kinase 2 in THP – 1 cells. / Yamasaki M., Arai H., Ashida N., Ishii K., Kita T. // *Biochem J.*, 2001; 355 (3): 751-756

290. Yip H.K., Wu C.J., Chang H.W. et al. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1491-1497.

291. Zhang M., Holman C., Price S. D. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // *B. M. J.* - 2009. - Vol. 338. - P. 2752.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение №1

**Методика «Диагностика реактивной и личностной тревожности»**

(Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина) позволяет определить уровень ситуативной (проявляющейся в данный момент) и личностной тревожности личности.

Согласно концепции Спилбергера следует различать тревогу как состояние и тревожность как свойство личности. Соответственно, тревога – это реакция на грозящую опасность, реальную или воображаемую, эмоциональное состояние диффузного безобъектного страха, характеризующаяся неопределенным ощущением угрозы. Тревожность – индивидуальная психологическая особенность, состоящая в повышенной склонности испытывать беспокойство в различных жизненных ситуациях, в том числе в тех, объективные характеристики которых к этому не располагают. Ю.Л. Ханин адаптировал, модифицировал и стандартизировал методику Спилбергера.

Данная методика позволяет сделать первые и существенные уточнения о качестве интегральной самооценки личности: является ли нестабильность этой самооценки ситуативной или постоянной, то есть личностной. Результаты методики относятся не только к психодинамическим особенностям личности, но и к общему вопросу взаимосвязи параметров реактивности и активности личности, ее темперамента и характера.

Методика предназначена как для индивидуального, так и для группового обследования. По Ю.Л. Ханину, состояния тревоги или ситуативная тревожность, возникают «как реакция человека на различные, чаще всего социально-психологические стрессоры (ожидание негативной оценки или агрессивной реакции, восприятие неблагоприятного к себе отношения, угрозы своему самоуважению, престижу). Напротив, личностная тревожность как черта, свойство, диспозиция дает представление об индивидуальных различиях в

подверженности действию различных стрессоров. Следовательно, здесь речь идет об относительно устойчивой склонности человека воспринимать угрозу своему «Я» в самых различных ситуациях и реагировать на эти ситуации повышением ситуативной тревожности. Величина личностной тревожности характеризует прошлый опыт индивида, т. е. насколько часто ему приходилось испытывать ситуационную тревожность.

Тест состоит из двух частей, отдельно оценивающих реактивную (высказывания N 1 - 20) и личностную (высказывания N 21 - 40) тревожность.

Инструкция к первой группе суждений о самочувствии (1-20): В зависимости от самочувствия в данный момент зачеркните наиболее подходящую для вас цифру:

«1» — нет, это совсем не так;

«2» — пожалуй, так;

«3» — верно;

«4» — совершенно верно.

Инструкция ко второй группе суждений о самочувствии (21-40): Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните подходящую для вас цифру справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете обычно. Цифры справа означают:

«1» — почти никогда;

«2» — иногда;

«3» — часто;

«4» — почти всегда.

Обработка результатов:

Ситуативная тревожность (СТ) определяется по формуле:

$СТ = \square 1 - \square 2 + 50$ , где

$\Sigma 1$  – сумма чисел при ответе на утверждения № 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18.

$\Sigma 2$  – сумма чисел при ответе на утверждения № 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

Личностная тревожность (ЛТ) определяется по формуле:

$$\text{ЛТ} = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35, \text{ где}$$

$\Sigma 1$  – сумма чисел при ответе на утверждения № 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40.

$\Sigma 2$  – сумма чисел при ответе на утверждения № 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Результаты оцениваются обычно в градациях:

до 30 – низкая тревожность;

31-45 – умеренная тревожность;

46 и более – высокая тревожность.

При интерпретации результатов особое значение уделяется пиковым значениям.

Низкие значения уровня тревожности свидетельствуют о сниженном чувстве ответственности и необходимости обратить внимание на мотивы деятельности, выполняемой человеком. В некоторых случаях низкая тревожность в показателях теста является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги с целью показать себя в «лучшем свете». Низкий уровень тревожности может иметь, по крайней мере, два существенных отрицательных момента. Во-первых, недостаточно развитое чувство опасности, которое может приводить к непродуманным, а иногда и авантюрным действиям. Во-вторых, пониженная тревожность на практике бывает связана с развитием чувствительности субъекта к психоэмоциональному состоянию окружающих, что может приводить к обострению отношений, ухудшению психологического климата в коллективе и другим отрицательным последствиям.

Умеренный уровень тревожности, адекватно соответствующий возможным неблагоприятным обстоятельствам, способствует мобилизации человека на своевременное продумывание плана действий и выработке необходимых мер, повышающих эффективность практической деятельности.

Высокие значения уровня тревожности предполагают склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности. В этом случае следует снизить субъективную значимость ситуации и задач, перенести акцент на осмысление деятельности и формирование чувства уверенности в успехе.

Высокая личностная тревожность характеризуется также устойчивой склонностью воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие и коррелируют с эмоциональными и невротическими срывами. Высокое ситуативное состояние тревоги характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью.

Состояние реактивной (ситуационной) тревоги возникает при попадании в стрессовую ситуацию и характеризуется субъективным дискомфортом, напряжённостью, беспокойством и вегетативным возбуждением. Естественно, это состояние отличается неустойчивостью во времени и различной интенсивностью в зависимости от силы воздействия стрессовой ситуации. Таким образом, значение итогового показателя по данной подшкале позволяет оценить не только уровень актуальной тревоги испытуемого, но и определить, находится ли он под воздействием стрессовой ситуации и какова интенсивность этого воздействия на него.

Личностная тревожность представляет собой конституциональную черту, обуславливающую склонность воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. При высокой личностной тревожности каждая из этих ситуаций будет обладать стрессовым воздействием на субъект и вызывать у него выраженную тревогу. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями.



## Приложение №2

**Методика САН** (самочувствие-активность-настроение) является разновидностью опросников состояний и настроений. Разработан В. А. Доскиным, Н.А.Лаврентьевой, В. Б. Шарай, М. П. Мирошниковым в 1973 г.

При разработке методики авторы исходили из того, что три основные составляющие функционального психоэмоционального состояния — самочувствие, активность и настроение могут быть охарактеризованы полярными оценками, между которыми существует континуальная последовательность промежуточных значений.

Самочувствие — это комплекс субъективных ощущений, отражающих степень физиологической и психологической комфортности состояния человека, направление мыслей чувств и т.п. Самочувствие может быть представлено в виде некоторой обобщающей характеристики (плохое/хорошее самочувствие, бодрость, недомогание и т.п.), а также может быть локализовано по отношению к определенным формам ощущения (ощущение дискомфорта в различных частях тела).

Активность — 1) всеобщая характеристика живых существ, их собственная динамика как источник преобразования или поддержания жизненно значимых связей с окружающей средой, имеющее свою иерархию: химическая, физическая нервная психическая активность, активность сознания, личности, группы, общества. Активность строится в соответствии с вероятностным прогнозированием развития событий в среде и положением в ней организма; 2) одна из сфер проявления темперамента которая определяется интенсивностью и объемом взаимодействия человека с физической и социальной средой. По этому параметру человек может быть инертным, пассивным, спокойным, инициативным, активным или стремительным.

Настроение — сравнительно продолжительные, устойчивые состояния человека которое может быть представлено как: 1) эмоциональный фон

(приподнятое, подавленное) т.е. являться эмоциональной реакцией не на непосредственные последствия конкретных событий, а на их значение для субъекта в контексте общих жизненных планов, интересов и ожиданий; 2) четкое идентифицируемое состояние (скука, печаль, тоска, страх, увлеченность, радость, восторг и пр.). Настроение в отличие от чувств всегда направлено на тот или иной объект. Настроение будучи вызванным определенной причиной, конкретным поводом, проявляется в особенностях эмоционального отклика человека на воздействия любого характера.

САН нашел широкое распространение при оценке психического состояния больных и здоровых лиц, психоэмоциональной реакции на нагрузку, при выявлении индивидуальных особенностей и биологических ритмов психофизиологических функций. САН представляет собой карту (таблицу), которая содержит 30 пар противоположных характеристик, отражающих исследуемые особенности психоэмоционального состояния (самочувствие, активность, настроение). Каждое состояние представлено 10 парами слов. На бланке обследования между полярными характеристиками располагается рейтинговая шкала. Испытуемому предлагают соотнести свое состояние с определенной оценкой на шкале (отметить степень выраженности той или иной характеристики своего состояния). При обработке результатов обследования оценки пересчитываются в «сырые» баллы от 1 до 7. Количественный результат представляет собой сумму первичных баллов по отдельным категориям (или их среднее арифметическое).

Инструкция: Вам предлагается описать свое состояние, которое Вы испытываете в настоящий момент, с помощью таблицы, состоящей из 30 полярных признаков. Вы должны в каждой паре выбрать ту характеристику, которая наиболее точно описывает Ваше состояние, и отметить цифру, которая соответствует степени (силе) выраженности данной характеристики.

Обработка и интерпретация результатов: при подсчете крайняя степень выраженности негативного полюса пары оценивается в один балл, а крайняя степень выраженности позитивного полюса пары – в семь баллов. При этом нужно учитывать, что полюса шкал постоянно меняются, но положительные состояния всегда получают высокие баллы, а отрицательные – низкие. Полученные баллы группируются в соответствии с ключом в три категории, и подсчитывается количество баллов по каждой из них.

Самочувствие – сумма баллов по шкалам №: 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26;

Активность – сумма баллов по шкалам №: 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28;

Настроение – сумма баллов по шкалам №: 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

Полученные результаты по каждой категории делятся на 10. Средний балл шкалы равен 4. Оценки, превышающие 4 балла, говорят о благоприятном состоянии испытуемого, оценки ниже четырех свидетельствуют об обратном. Нормальные оценки состояния лежат в диапазоне 5-5,5 баллов. Следует учесть, что при анализе функционального состояния важны не только значения отдельных его показателей, но и их соотношение. В частности, у отдохнувшего человека оценки самочувствия, активности, настроения обычно примерно равны, а по мере нарастания усталости соотношение между ними изменяется за счет относительного снижения самочувствия и активности по сравнению с настроением.

### Приложение №3

**Опросника Мориски-Грина** - оценка приверженности к лечению. Методика достаточно простая и универсальная, позволяет оценить первичный уровень приверженности, содержащего 4 вопроса с оценкой в балловой системе от 0 до 1

№	Вопрос	Да	Нет
1	Забываете ли Вы когда-либо принять препараты?	0	1
2	Бываете ли Вы невнимательны к часам приёма лекарств?	0	1
3	Пропускаете ли Вы приём препарата при хорошем самочувствии?	0	1
4	Пропускаете ли Вы следующий приём, если чувствуете себя плохо после приёма лекарств?	0	1

При интерпретации: считают пациентов комплаентными (приверженными) при сумме баллов 4, недостаточно приверженными – 3 балла, неприверженными – 2 балла и менее.

## Приложение №4

### Карта осмотра пациента

Дата осмотра « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ лет)

Адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Стаж работы в ОАО «РЖД» \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Жалобы на момент осмотра:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть
4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом, 2 – плюс просыпается от удушья, 3 – сидя
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
10. Уровень САД: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100 мм рт.ст.

#### *Факторы риска и анамнестические данные*

ФР	Наличие или отсутствие
Артериальная гипертензия (длительность, терапия, МИ, ТИА)	
Сахарный диабет (длительность, терапия, контроль гликемии)	
ИБС (стенокардия, ФК)	
Инфаркт миокарда (год, локализация)	
АКШ	

Стентирование	
Тромбоэмболии	
Злоупотребление алкоголем (дринк/ день)	
Курение (стаж, индекс курильщика)	
Патология щитовидной железы	
Липидограмма	
Наследственность	
Ожирение (ОТ м >94см, ж>80см), ИМТ	ОТ- ИМТ-
Фибрилляция предсердий (год)	

Регулярна медикаментозная терапия:

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента \_\_\_\_\_

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов \_\_\_\_\_

Блокаторы кальциевых каналов \_\_\_\_\_

Бета-адреноблокаторы \_\_\_\_\_

Диуретик \_\_\_\_\_

Прочие препараты \_\_\_\_\_

Анамнез жизни:

Рост \_\_\_\_\_ см Вес \_\_\_\_\_ кг ИМТ \_\_\_\_\_ кг/м<sup>2</sup> ОТ- \_\_\_\_\_ см

Объективный статус:

Состояние \_\_\_\_\_

Питание \_\_\_\_\_ понижено, умеренное, повышено

Кожные покровы физиологической окраски, бледные, цианоз губ, акроцианоз

Набухание шейных вен \_\_\_\_\_

Отеки \_\_\_\_\_

Дыхательная система

Дыхание везикулярное, жесткое, ослаблено, проводится во все отделы

Хрипы \_\_\_\_\_

Шум трения плевры \_\_\_\_\_

Крепитация \_\_\_\_\_

Сердечно-сосудистая система

Пульс \_\_\_\_\_ в мин. Ритмичный, аритмичный, ритм галопа, напряжен, не напряжен. ЧСС \_\_\_\_\_ уд/мин Дефицит пульса (есть, нет) \_\_\_\_\_ уд.

АД \_\_\_\_\_ мм рт.ст.

Шум на сонной артерии

Границы относительной сердечной тупости

левая \_\_\_\_\_ правая \_\_\_\_\_ верхняя \_\_\_\_\_

Тоны сердца ясные (приглушены, глухие), (не)ритмичные. Звучность тонов сохранена, \_\_\_\_\_ Акцент второго тона над аортой, легочной артерией

Шум (не) выслушивается, систолический над всеми точками, над верхушкой, над аортой, в т. Боткина-Эрба \_\_\_\_\_

Пищеварительная система

Язык влажный, сухой (не) обложен беловатым налетом.

Живот мягкий (без) болезненный в эпигастрии, правом, левом подреберье, в околопупочной области \_\_\_\_\_

Печень не (увеличена) \_\_\_\_\_ см выступает из-под края реберной дуги по СКЛ

Пальпация толстого кишечника без

особенностей \_\_\_\_\_

Мочевыделительная система

Отеков нет, есть \_\_\_\_\_

Почки (не) пальпируются.

Шум над почечными артериями (нет), (да) \_\_\_\_\_

ССПО отрицательный (положительный) с правой, левой, обеих сторон.

Обследования:

\_\_\_\_\_

Лечение: \_\_\_\_\_

Дата следующего визита « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г Врач \_\_\_\_\_