

ЛУЗИНА

Светлана Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМИРОВАНИЯ
ФЕНОТИПА КОМОРБИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ЭРОЗИВНО-
ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ РАБОТНИКОВ
ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Малютина Наталья Николаевна**

Официальные оппоненты:

Курникова Ирина Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН

Долгушина Анастасия Ильинична - доктор медицинских наук, доцент,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующая

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» декабря 2019 г в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, и на сайтах

<http://www.psmu.ru/> и vak.minobrnauki.gov.ru/main

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Баландина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Особенности современной медицины с позиции социально экономических условий, экологии, задач по увеличению продолжительности жизни характеризуются статусом коморбидности: артериальной гипертонии (АГ) и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (ЭЯП ГДЗ), сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы, а так же других сочетаний (Бастриков О.Ю., 2014, Долгушина А.И., 2014, Курникова И.А., 2016, Шпагин И.С. с соавт., 2019). Коморбидность АГ и ЭЯП ГДЗ изменяют патоморфоз, клиническое течение болезни, вследствие этого необходим персонифицированный подход для диагностики и лечения пациентов (Верткин А.Л., 2015, Лазебник Л.Б., 2016, Хлынова О.В., 2013, Nery A Betal, 2011, Rungoe C., 2013). АГ как фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, (Чазова И.Е., 2015, 2018; Chow С.К., Тео К.К., Rangarajan S. 2013) является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в России и в мире. Мировой вклад АГ в смертность населения составляет 9,4 млн. человек (Goldman Lee, 2012, 2015). По данным исследования ЭССЭ – РФ в выборке оставляет 43 %, в том числе – 47,3 %, у женщин – 39,6 % (Шальнова С.А. с соавт., 2016).

Установлено, что в 83,3% АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения (Лазебник Л.Б., 2015, Китаева Е.А., 2011, Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., 2011, 2016, Кравцова Т.Ю., Заривчацкий М.Ф. с соавт., 2017). Коморбидность АГ и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка варьирует от 11,6 до 50%, что ранее считалось случайным (Хлынова О.В., 2016, Долгушина А.И., 2018). Сочетание АГ и ЭЯП ГДЗ является закономерным и имеет патогенетические и этиологические корни, представляя принципиально новое состояние регуляторных систем организма, единый континуум коморбидности.

Исследование особенностей коморбидности данных нозологий в однородной, социально и профессионально определённой группе с учетом влияния вредных профессиональных факторов нам не встретилось. Изучение этих вопросов представляется весьма актуальной и важной задачей для современной профессиональной медицины, поскольку влияние комплекса условий труда трансформирует коморбидность АГ и ЭЯП ГДЗ в патологию, связанную с работой, то есть производственно обусловленное состояние.

По данным медико-социального мониторинга установлено, что у водителей локомотивных бригад чаще развиваются общие полиэтиологические заболевания, в том числе, патология сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. (Цфасман А.З. 2011, Карецкая с соавт., 2015, Кодинец И.Н. 2017). Продолжительное психоэмоциональное напряжение, вибрация, шум, гиподинамия способствуют формированию хронического стресса, дисбалансу функционирования вегетативной нервной системы, что существенно снижает адаптивные возможности организма, и способствуют коморбидности течения АГ и ЭЯП ГДЗ. На важное значение производственных условий для формирования коморбидных заболеваний указывает академик Величковский Б.Т. (2012, 2013), отмечая, что при коморбидности формируется модифицированное влияние на основные патогенетические механизмы, атипичные формы течения заболеваний (Смиронова Л.Е., с соавт., 2005, Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Репин В.Н., 2009, Кравцова Т.Ю., Заривчатцкий М.Ф., 2017).

Представленные выше положения определили выбор цели и постановку задач предстоящего исследования.

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.

Основные 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 модулей, фенотипа коморбидности изучаемой патологии.
4. Определить диагностическое значение и эффективность использования основных изучаемых показателей для установления фенотипа коморбидности.

5. Разработать диагностический алгоритм ведения пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Научная новизна исследования

Уточнена распространённость коморбидного течения артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у работников локомотивных бригад, которая выше популяционной в 6 раз. В изучаемых группах установлено значение длительного контакта (более 10 лет) комплекса производственных факторов на формирование коморбидности с повышением частоты и уровня личностной тревожности.

В условиях коморбидной патологии в однородной группе работников установлено повышение маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелин-1 (ЭТ -1), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), С-реактивный белок сверхчувствительный (СРБ-hs), в сравнении как со здоровыми, так и с группами изолированных заболеваний.

Выделены клинические особенности коморбидного течения: на фоне имеющейся артериальной гипертензии в условиях длительного контакта с производственными факторами развиваются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны с латентным течением, удлинением периода рубцевания язвенного дефекта, уменьшением частоты определения *Helicobacter pylori*.

Разработаны уравнения множественной регрессии, позволяющие прогнозировать развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с артериальной гипертензией, 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 коморбидной патологии АГ и ЭЯП ГДЗ у водителей локомотивных бригад.

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

Практическая значимость исследования

Установлены точки разделения маркеров дисфункции эндотелия (ЭТ-1, MCP -1, СРБ-hs), глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов и тромбоцитов для диагностики коморбидного течения АГ и ГДЗ ЭЯП у работников локомотивных бригад. На основании корреляционных связей определены ведущие модули изучаемых патологий:

воспалительный модуль при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны, дисметаболический - при артериальной гипертензии, дисциркуляторно-воспалительный - при коморбидном течении.

Высокая частота и степень личностной тревожности работников локомотивных бригад (РЛБ), 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, увеличивающих риск развития коморбидных состояний.

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

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость работников локомотивных бригад выше отраслевой. Расчетный коэффициент вероятности коморбидного течения артериальной гипертензии 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 определяется активностью эндотелиальной дисфункции в сочетании с метаболическими отклонениями и присоединением неспецифической воспалительной реакции.

Апробация работы и публикации

Результаты работы представлены и обсуждены на: съездах терапевтов Пермского края (2014); научных сессиях ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера (2014, 2015, 2016); II международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 2014); Межрегиональной научно-практической конференции работников железнодорожного

транспорта (Пермь, 2015, 2018, 2019); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Пермь, 2015, 2016, Санкт-Петербург, 2019); Межрегиональной дорожной научно-практической конференции Свердловской дирекции здравоохранения (Екатеринбург, 2017., Тюмень, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции Уральского федерального округа (Ханты-Мансийск, 2018); Всероссийской железнодорожной терапевтической конференции (Москва, 2019); 15-м Российском Национальном конгрессе с международным участием (Самара, 2019). По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 9 - в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие на всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе научной литературы, интерпретации клинико-функциональных, лабораторных и инструментальных данных, статистической обработке с описанием полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе, оформлении рукописи диссертации.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер 115030310059.

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.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 291 источник, в том числе 218 отечественных и 73 зарубежных авторов. Работа изложена на 149 страницах, иллюстрирована 32 таблицами, 22 рисунками и двумя схемами.

Автор выносит благодарность за советы и помощь в создании диссертационной работы профессорам Е.Н. Смирновой, Н.К. Вознесенскому, Д.Ю. Соснину, доценту В.С. Шелудько.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнялась на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД - Медицина» города Пермь с 2013 по 2018 год как простое открытое 3х этапное сравнительное исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1.

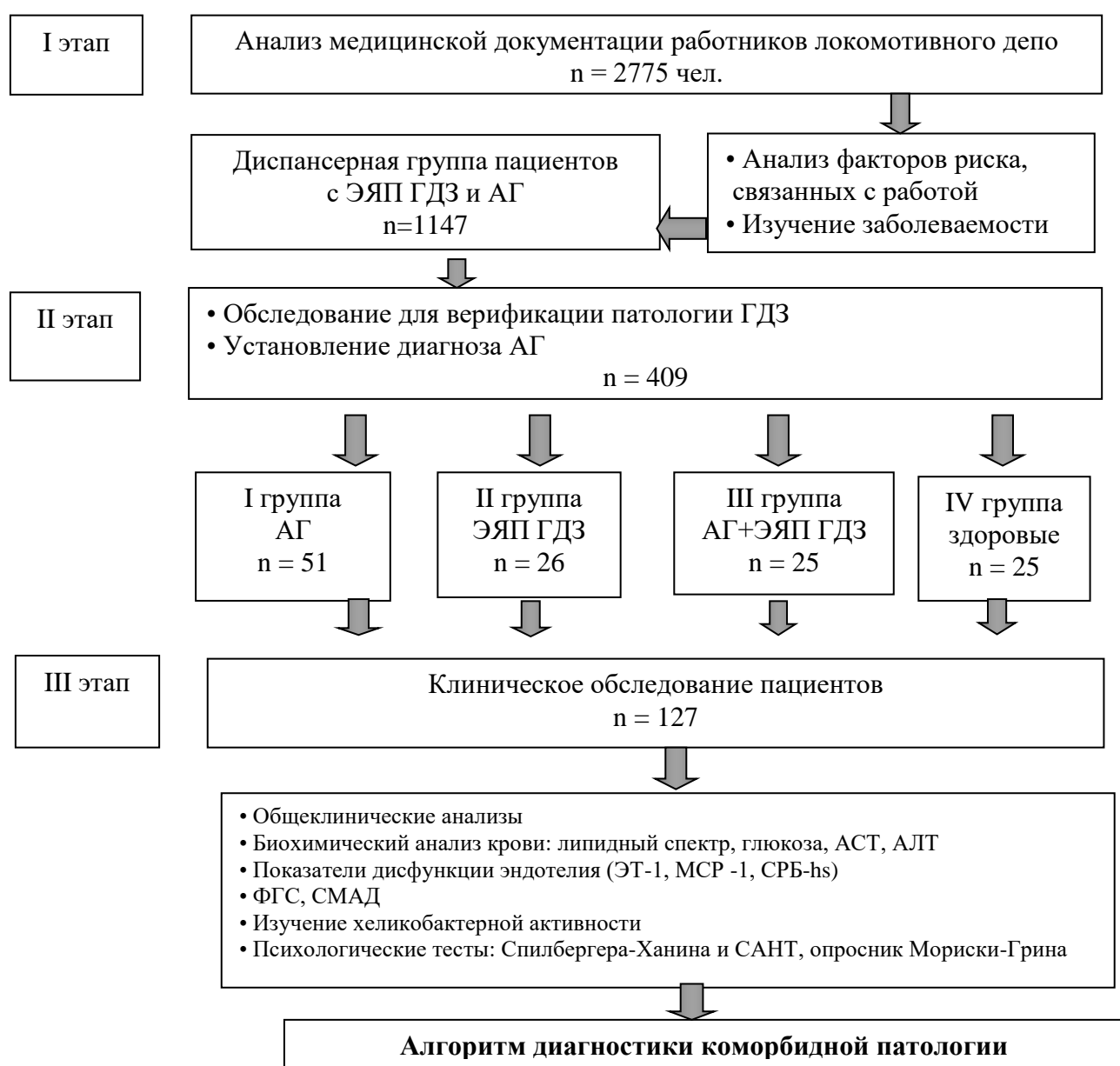


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе проанализированы 2775 медицинских карт, уточнена структура, характер и уровень заболеваемости, отобраны 1147 амбулаторных карт пациентов с верифицированными диагнозами: АГ и ЭЯП ГДЗ. На диспансерном учёте на момент исследования с АГ состояло 179 пациентов, с ЭЯП ГДЗ – 120, с коморбидностью – 110 человек.

На втором этапе согласно критериям включения, сформированы 4 группы: первая - 51 пациент с АГ, возраст $49,5 \pm 1,6$, стаж работы $21,9 \pm 2,4$; вторая - 26 пациентов с ЭЯП ГДЗ в возрасте $46,9 \pm 4,3$, стаж - $19,1 \pm 4,2$. Третья - состояла из 25 работников с коморбидной патологией (АГ и ЭЯП ГДЗ), в возрасте $50,8 \pm 1,7$, стаж - $21,2 \pm 2,5$. Четвертую - составили 24 РЛБ с нормальным АД, без поражения ГДЗ, в возрасте $47,8 \pm 3,0$, стаж работы $19,8 \pm 4,0$. Группы сопоставимы по возрасту, стажу, производственным и социально-бытовым условиям ($p > 0,05$). Третий этап включал клинко-лабораторное обследование и сравнение полученных показателей с разработкой алгоритма диагностики коморбидной патологии.

Все пациенты с АГ получали постоянную гипотензивную терапию, согласно клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2015 г. Медикаментозная терапия пациентам с ЭЯП ГДЗ назначалась на время обострения согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни, 2016.

Критерии невключения в исследование: стаж машиниста или помощника машиниста локомотива менее 10 лет, наличие патологии, препятствующей продолжению работы, отказ от участия в исследовании.

Методы исследования

Клиническое обследование работников осуществлено в рамках приказов Минздравсоцразвития России № 302н от 12.04.2011 и № 796 от 19 декабря 2005 г. Исследование общего анализа крови проведено с использованием полуавтоматического гематологического анализатора DREW 3 (Великобритания), 2012 г. и MEDONIC M 20 (Швеция), 2014 г., биохимическое исследование крови включало определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (МЕ/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (МЕ/л), глюкозы (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) (ммоль/л), выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе «Hemalyzer-2000» с использованием реактивов фирмы «Vector Best», 2012 г.

Определение титра антител к *Helicobacter pylori* выполнено медицинским лабораторным фотометром «Stat-Fax-303+» 2009 г. Показатели дисфункции эндотелия: определение

количества эндотелина-1 (ЭТ-1), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) С-реактивного белка – сверхчувствительного (СРБ-hs) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе «Stat-Fax-2100». Фиброгастродуоденоскопия проводилась на аппарате «Олимпас gif E» 2005 г., СМАД - портативным прибором «Монитор носимый АД» фирма «БиПиЛАБ К», (г. Санкт - Петербург). Исследование психологического статуса - при использовании психологических тестов Спилбергера-Ханина и САНТ.

Статистическая обработка проводилась с использованием Excel 2016, авторского пакета "Stat2015", программы MedCalc 15.8 (Реброва О.Ю, 2002, Шелудько, В.С.,2016). Для анализа применялись средняя арифметическая (M) и ошибка репрезентативности (m), медиана (Me) и квартили (Q1, Q3), показатели частоты (на 100, 1 000...), распределения (%) и их ошибка (m). Изучался характер распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. При оценке статистической достоверности различий (p) использовались: сравнение средних (M) с помощью двухвыборочного t-критерия, критериев Манна-Уитни (U) и Краскелла-Уоллиса (H). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Определение зависимости между признаками - при помощи коэффициента корреляции r. Для оценки диагностической эффективности методов исследования применялся ROC-анализ с построением уравнений множественной регрессии. Средние и относительные величины представлены в виде доверительных интервалов: средние величины – $M \pm 2m$ или Me (Q1...Q3), относительные величины – $\% \pm 2m$ (на $100 \pm 2m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) работников Пермского региона Свердловской железной дороги с анализом ЗВУТ работников локомотивных бригад (РЛБ). Усреднённый уровень ЗВУТ у РЛБ по случаям за 2015-2017 гг. составил 89,2, что соответствует среднему уровню заболеваемости. Это превышает значение показателей в сравниваемой группе (70,0 – ниже среднего уровня заболеваемости).

В структуре заболеваемости болезни системы кровообращения составляют от 7 до 9%, их роль крайне велика, так как примерно в 40 % случаев являются причиной выхода на инвалидность и развитием жизнеугрожающих осложнений, 66% составляет АГ. Болезни органов пищеварения составляют 5 -6 %, из них ЭЯП ГДЗ - 65%

Коэффициент вероятности развития АГ у РЛБ составил 0,156; а вероятность развития ЭЯП ГДЗ – 0,104. При условии случайного сочетания этих заболеваний в общей популяции, коэффициент вероятности оказался 0,016, при этом вероятность развития

коморбидной патологии составила 0,110, что убедительно свидетельствует о патогенном влиянии комплекса производственных факторов.

Пациенты первой группы имели I или II стадию АГ, средний уровень САД составил $171,0 \pm 5,6$ мм рт. ст., ДАД – $94,2 \pm 2,6$ мм рт. ст.

Пациенты второй группы с ЭЯП ГДЗ имели сезонные обострения в $34,6 \pm 4,2$ % случаев, связанные с переутомлением, нервно-психическими нагрузками. Выявление *Helicobacter pylori* достигло 80 %.

У пациентов третьей группы установлен длительный стаж АГ и присоединение в дальнейшем ЭЯП ГДЗ. Особенностью коморбидного течения заболеваний в третьей группе являлось стертость клиники ЭЯП ГДЗ без выраженного болевого синдрома, диспептических явлений. Установлено удлинение сроков рубцевания эрозивно-язвенных дефектов на $6,1 \pm 1,3$ дней, по сравнению с изолированным течением заболевания. Выявление *Helicobacter pylori* снизилось до 58%.

При коморбидном течении АГ степень повышения ночного АД снижается, нормализуется суточный индекс, что в ряде случаев приводит к утренним гипотоническим реакциям на фоне предшествующей антигипертензивной терапии (по показателям СМАД).

Таблица.1 - Сравнение основных изучаемых параметров в группах

Исследуемые параметры	Здоровые (n = 25)	АГ+ ЭЯП (n = 25)	АГ (n = 51)	ЭЯП (n = 26)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	$4,92 \pm 0,09$	$5,0 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,25^{*#}$	$4,8 \pm 0,2$
Гемоглобин, г/л	$147,74 \pm 1,34$	$147,7 \pm 2,7$	$142,6 \pm 2,0^*$	$143,8 \pm 4,8$
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	$181,86 \pm 5,7$	$177,0 \pm 20,2$	$210,5 \pm 11,2^{*#}$	$206,7 \pm 35,9$
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	$6,02 \pm 0,14$	$7,8 \pm 0,6^*$	$6,6 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,6^{*#}$
СОЭ, мм/ч	$7,75 \pm 2,59$	$7,8 \pm 0,6$	$9,4 \pm 2,7$	$8,4 \pm 3,7$
Глюкоза, моль/л	$4,69 \pm 0,17$	$4,8 \pm 0,48$	$5,0 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,9$
ХС, моль/л	$4,7 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,4^*$	$3,8 \pm 1,0$
МСР-1, пг/мл	$165,36 \pm 30,4$	$261,3 \pm 70,2^*$	$178,3 \pm 37,7^{\#}$	$240,8 \pm 85,6$
ЭТ-1, фмол/мл	$0,62 \pm 0,14$	$1,33 \pm 0,26^*$	$0,72 \pm 0,18^{\#\#}$	$0,58 \pm 0,10^{\#}$
СРБ -hs, мг/л	$5,25 \pm 1,14$	$7,04 \pm 1,00^*$	$6,28 \pm 1,00$	$6,93 \pm 1,54$

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

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

В группе пациентов с АГ установлен повышенный уровень ХС, ЛПНП, КА, ЭТ-1 в отличие от группы сравнения ($p < 0,05$). В группе 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. Уровень эритроцитов и гемоглобина при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ достоверно увеличивается, также отмечено достоверное снижение количества тромбоцитов при коморбидном течении по сравнению с изолированным течением АГ, что свидетельствует о нарушении трофики эндотелиоцитов, принимая во внимание нутритивную функцию тромбоцитов. 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.

При сочетании АГ и ЭЯП установлено статистически значимое повышение уровня маркеров неспецифического воспаления МСР-1 и СРБ-hs по сравнению с группой здоровых работников. Значительный вклад в патогенез коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ вносит системное воспаление эндотелиальной стенки. Уровень МСР-1 при этом самый высокий, коррелирует с уровнем лейкоцитов, отражая увеличение степени воспаления эндотелия, так как синтез МСР-1 индуцируется Ил-1в, б-ФНО, г-ИНФ, Ил-6, Ил-4.

О причинно-следственных связях комплекса вредных производственных факторов свидетельствует обнаруженный факт значимой корреляции: уровень шума с уровнем СРБ-hs ($r = +0,65$) и МСР-1 ($r = +0,59$). Воздействие физических факторов усиливает дисфункцию эндотелия, о чем свидетельствует связь «шум - уровень эндотелина-1» ($r = +0,46$), а также связь «вибрация - СРБ» ($r = +0,52$) и «вибрация - эндотелин-1» ($r = +0,72$).

В группе здоровых установлена статистически достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между уровнями СРБ, МСР-1, ЭТ-1 (табл. 2).

Таблица 2 - Корреляция маркеров эндотелиальной функции у здоровых работников

Маркеры	СРБ-hs	ЭТ-1
СРБ-hs		+0,43
ЭТ-1	+0,43	
МСР	+0,47	+0,41

Эти данные полностью согласуются с результатам исследований, выполненных ранее (Затейников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. 2000 г.).

Достоверный уровень корреляций присутствовал между возрастом и стажем с уровнем МСР-1 ($r = +0,36$, и $r = +0,44$) и возрастом с уровнем ЭТ-1 ($r = +0,30$). Полученные

данные могут свидетельствовать о том, что влияние срока экспозиции комплекса производственных факторов на уровень МСР-1 имеет большее патогенетическое значение. Выявлена отрицательная корреляционная связь между ЭТ-1, МСР-1 и содержанием эритроцитов и гемоглобина периферической крови ($r = -0,49$ и $r = -0,32$ соответственно) и прямая - числа тромбоцитов с МСР-1 ($r = +0,30$).

Таблица 3 – Корреляционные (r) взаимоотношения между изучаемыми показателями

Маркеры	Группа АГ+ЭЯП ГДЗ			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	-0,61	-0,40	-0,30	-0,43	< 0,30	-0,41	< 0,30	-0,52	+0,54
Гемоглобин	-0,59	-0,41	-0,48	-0,51	< 0,30	< 0,30	0,30	-0,49	+0,38
Тромбоциты	+0,56	+0,59	+0,65	+0,46	+0,33	+0,58	0,38	0,42	+0,37
Лейкоциты	+0,43	+0,56	+0,33	+0,32	+0,31	+0,36	< 0,30	< 0,30	+0,32
СОЭ	+0,66	+0,69	+0,48	+0,35	< 0,30	+0,32	< 0,30	0,22	+0,39

Корреляция изучаемых биохимических параметров у здоровых прослеживаются только между уровнем гликемии и содержанием ЭТ-1 ($r = +0,45$) и уровнем ХС и МСР-1 ($r = +0,49$).

Полученные данные служат отражением корреляционных связей между нормальными физиологическими параметрами у объективно здоровых лиц, находящихся под пристальным диспансерным наблюдением. Следовательно, в группе здоровых водителей локомотивов сформирован корреляционный модуль, который обозначен как физиологический.

Присутствует отрицательная корреляция числа эритроцитов и уровня гемоглобина с уровнем СРБ-hs и отрицательная корреляция числа эритроцитов с концентрацией МСР-1 (табл. 3). Прослеживаются корреляции между маркерами эндотелиальной функции и уровнем лейкоцитов: СРБ-hs и МСР-1, с уровнем ЭТ-1, а также тромбоцитов и СОЭ. При этом число тромбоцитов достоверно коррелирует с содержанием СРБ-hs и в большей степени с МСР-1. Эти данные могут свидетельствовать о формировании при ЭЯП неспецифической системной воспалительной реакции. Данный корреляционный модуль обозначен как воспалительный.

В группе пациентов с диагнозом АГ обнаружена связь всех маркеров эндотелиальной функции с возрастом, сохраняя взаимосвязь только уровня МСР -1 и

стажа ($p < 0,05$). В этой группе отсутствуют корреляции между уровнями СРБ-hs и уровнями гемоглобина, числом эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ (табл. 3). Это логично, поскольку течение неосложнённой АГ не должно сопровождаться изменениями показателей красной крови, равно как и развитием воспалительных реакций. Уровень МСР-1 коррелирует с изучаемыми показателями гемограммы ввиду его регуляторной полипотентности. Связь между МСР-1 и числом тромбоцитов вполне укладывается в общеизвестные факты взаимозависимости фактора роста тромбоцитов и МСР-1.

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 (табл. 4). Этот сформированный у пациентов с АГ модуль обозначен нами как сосудистый дисметаболический, для которого характерны взаимоотношения между маркерами ЭД и метаболическими параметрами.

При коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ сила корреляции СРБ-hs с эндотелином достоверно выше, чем при изолированной АГ, ($r = +0,49$ и $r = +0,61$, соответственно), что объясняется формированием коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ с позиций общности патофизиологических реакций воспаления и дисфункции эндотелия. Уровень СРБ-hs, ЭТ-1, МСР-1 в этой группе достоверно коррелирует как с возрастом, так и со стажем работы ($r = +0,59$ и $+0,89$; $r = +0,50$ и $+0,65$, соответственно).

Как следует из таблицы 3, при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ сохраняются значимые корреляции ЭТ-1, эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина, усиливается связь СРБ-hs и МСР-1 с тромбоцитами, лейкоцитами, СОЭ.

Таблица 4- Корреляция (r) маркеров эндотелиальной функции с биохимическими показателями

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

У пациентов с коморбидным течением корреляционные отношения повторяют связи в группе изолированной АГ, однако, на более высоком уровне.

Анализ представленного материала свидетельствует о том, что при коморбидности нозологий в условиях комплекса производственных факторов, базовой моделью является нарушение микроциркуляции и метаболизма на фоне неспецифического воспаления. Данный модуль обозначен как дисциркуляторно-воспалительный и определяет фенотип коморбидности изучаемых патологий. Это доказывают мультимодальные корреляционные связи между показателями дисфункции эндотелия, компонентами липидограммы. Выделение фенотипа позволяет прогнозировать нарушения углеводного обмена, гипер- и дислипидемии, нарушения микроциркуляции на основе системного воспалительного эндотелиоза с последующим склерозом артериальной стенки органов-мишеней. В основе формирования фенотипа лежит типовая патофизиологическая реакция – системное воспаление эндотелиальной стенки, дисбаланс вазомоторной системы с одновременным нарушением гемостатической, пролиферативной и провоспалительной функциями эндотелия, его выделение клинически и прогностически оправдано.

Психологическое тестирование выявило преобладание показателей личностной и ситуационной тревожности во всех группах, однако, данные показатели доминировали в группе коморбидных пациентов и в группе с ЭЯП ГДЗ.

Проведён анализ факторов, по 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, входящих в 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).

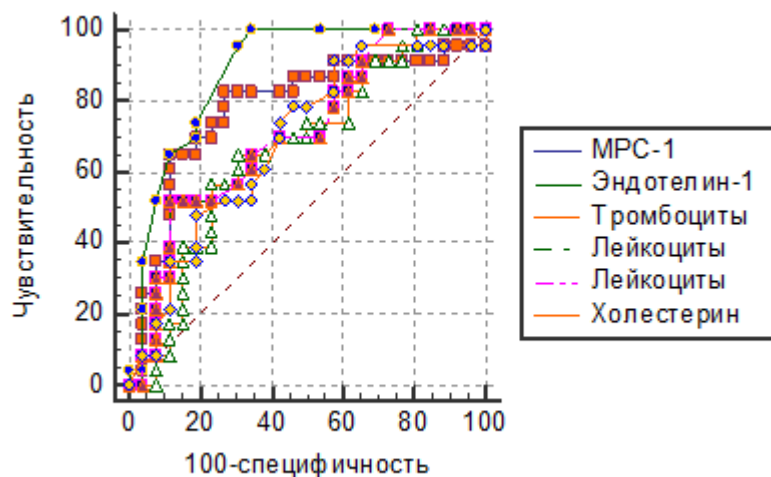


Рисунок 2. ROC-кривые

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: чувствительность тестовой методики – $83,3\%$, специфичность тестовой методики – $90,2\%$, показатель воспроизводимости – $71,4\%$, показатель соответствия – $87,7\%$.

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

Также проведён анализ факторов, с помощью которых можно прогнозировать переход изолированного течения ЭЯП ГДЗ в коморбидное течение патологии. В ходе работы разработана мультифакторная модель, включающая в себя критерии, представленные в уравнении 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 ЭЯП ГДЗ (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).

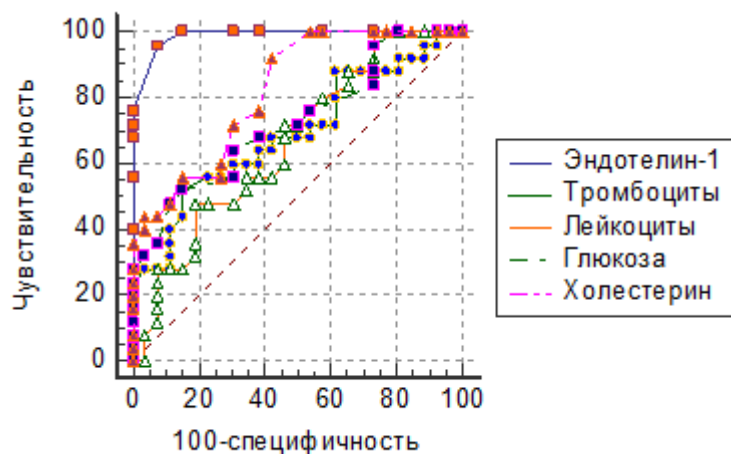


Рисунок 3. ROC-кривые

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: чувствительность – $93,3\%$, специфичность – $100,0\%$, показатель воспроизводимости – $93,3\%$, показатель соответствия – $96,6\%$.

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

На основании анализа клинико-лабораторных параметров, проведенного корреляционного и ROC-анализа, а также установления характерных модулей в каждой группе обследуемых, мы разработали алгоритм, позволяющий диагностировать коморбидную патологию на ранних стадиях заболевания.

Пациентам с АГ, работающих в условиях комплекса производственных факторов, при выявлении показателей МРС-1 $>254,7 \text{ пг/мл}$ в сочетании с увеличением эндотелина-1 $>0,8 \text{ fmol/ml}$, тромбоцитов $>184 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $>7,7 \cdot 10^9/\text{л}$, глюкозы $>5,1 \text{ ммоль/л}$, холестерина $>5,8 \text{ ммоль/л}$, необходимо проведение фиброгастродуоденоскопии, определение *Helicobacter pylori* и кала на скрытую кровь, для диагностики клинических поражений ГДЗ. На фоне хронического течения ЭЯП ГДЗ при выявлении показателей эндотелина-1 $>0,8 \text{ fmol/ml}$ в сочетании с увеличением тромбоцитов $>169 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $>7,8 \cdot 10^9/\text{л}$, глюкозы $>4,7 \text{ ммоль/л}$, холестерина $>3,8 \text{ ммоль/л}$, обосновано назначение СМАД, для диагностики скрытой АГ.

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 гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны превышает 60 %, а расчетный коэффициент вероятности сочетания в 6 раз превышает популяционный.

2. Развитие коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в условиях длительного воздействия комплекса производственных факторов у стажированных работников (более 10 лет) сопровождалось превалированием личностной и ситуационной тревожности как отражением дезадаптационного синдрома. Коморбидность характеризуется первично сформированной артериальной гипертонией с присоединением к ней латентно текущих эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с удлинением периода рубцевания язвенного дефекта, уменьшением частоты выделения *Helicobacter pylori*.

3. Сочетанная патология сопровождается изменением метаболических показателей на фоне повышенного содержания маркеров эндотелиальной дисфункции, характерного для пациентов с изолированным течением артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

4. Установлены стойкие статистические связи между лабораторными показателями и выделены основные патофизиологические определяющие модули в каждой группе пациентов: воспалительный модуль - для пациентов с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны, дисметаболический - в группе пациентов с артериальной гипертонией и дисциркуляторно - воспалительный модуль выделен в качестве фенотипа коморбидности изучаемых патологий.

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

6. Разработана мультифакторная модель и уравнения множественной регрессии, а также алгоритм и тактика ведения пациентов с изолированной артериальной гипертонией и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны для ранней диагностики сочетанного течения в условиях длительного контакта с производственными факторами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У работников локомотивных бригад с диагнозом АГ и ЭЯП ГДЗ рекомендовано определение маркеров дисфункции эндотелия (ЭТ-1, МСР-1, СРБ-hs, глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов и тромбоцитов).

Пациентам с артериальной гипертонией при выделении комплекса показателей: МСР-1 >254,7 пг/мл, эндотелин-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 дополнительных методов обследования:

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

Пациентам с ЭЯП ГДЗ при выявлении комплекса показателей: эндотелин-1 >0,8 fmol/ml, тромбоцитов >169 10^9 /л, лейкоцитов >7,8 10^9 /л, глюкозы >4,7 моль/л, холестерина >3,8 ммоль/л.

Необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- ✓ проведение суточного мониторинга 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 гипертонии, эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны направлять пациента на консультацию к психологу.

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 стрессовых реакций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованный в журналах, рекомендуемых ВАК

Министерства образования и науки РФ

1. Малютина Н.Н., Лузина С.В. Клинико-патогенетические параллели формирования гипертонической и язвенной болезни у работников железнодорожного транспорта // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2014. - №3(22), часть 4 - С.83-84.
2. 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, часть 3 - С.111-114.
3. Малютина Н.Н., Лебедева Т.М., Шардина Л.А., Лузина С.В. Здоровьесберегающие технологии для обеспечения безопасности движения железнодорожного транспорта// **Медицина труда и промышленная экология**. – 2015. - № 9. – С. 91-92.
4. Малютина Н.Н., Тараненко Л.А., Невзорова М.С., Лузина С.В. Клинико-патогенетические параллели параметров адаптационного потенциала, эндотелиального и воспалительного звеньев патогенеза остеоартроза у женщин физического труда // **Современные проблемы науки и образования**. - 2015. - №4; URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21299>
5. Лузина С.В., 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**. – 2015. - № 9. – С.85-86.
6. Лузина С.В., Малютина Н.Н. Язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с гипертонической болезнью как проявление коморбидности у работников железнодорожного транспорта// **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2016. - 130 (6). – С.23-27.
7. Малютина Н.Н., Сединин А.Л., Лузина С.В., Сединина Н.С. Особенности эмоционального состояния работников железнодорожного транспорта // **Health and Education Millenium**. - 2017.- Vol.19. - No 7. - С.97-98.
8. Сединин А.Л., Малютина Н.Н., Лузина С.В., Сединина Н.С. Значение оценки психологического состояния работников железнодорожного транспорта // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2018. - №6. - С49-52.

9. Юй Н.Д., Малютина Н.Н., **Лузина С.В.** Оценка эффективности восстановительного лечения и реабилитации работников локомотивных бригад // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2019.- № 59 (9). - С824-826.

Работы, опубликованные в других изданиях

10. Толкач А.В., Владимирская Н.Л., **Лузина С.В.** Модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний водителей локомотивов // Сборник научных статей молодых ученых. Материалы научной сессии ПГМА. – 2014. - С 87 -89.
11. **Lusina S.V.**, Malyutina N.N. Der Einfluss der Hypertonie auf Ulkuskrankheiten bei Eisenbahnern // Материалы научной конференции ПГМА с международным участием на иностранных языках. – 2014. - С14.
12. **Лузина С.В.**, Толкач А.С., Хорошавина Н.Н. Анализ заболеваемости работников железнодорожного транспорта, направленных в терапевтическое отделение больницы// Сборник научных статей молодых ученых. Материалы научной сессии ПГМА. - 2014/ - С 40 -42.
13. **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.
14. **Лузина С.В.**, Костарева О.В. Персонализированный подход к изучению состояния здоровья и лечения работников железнодорожного транспорта // Материалы VII-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания. – 2016. – С.133- 136.
15. 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 // Scientific discussion. - 2017. - Vol I, №6. - С.25-28.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ГДЗ – гастродуоденальная зона
ЗВУТ – заболевания с временной утратой трудоспособности
КА - коэффициент атерогенности
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МСР -1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин
РЛБ – работники локомотивных бригад
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СРБ-hs – С-реактивный белок сверхчувствительный
ТГ – триглицериды
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
ХС – холестерин
ЭТ-1 – эндотелин
ЭЯП – эрозивно-язвенные поражения

Подписано в печать 23.10.2019 г.

Формат 60*84\16 Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,4. Уч. изд. л. 1,5

Тираж 100 экз.